



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**HIDATIDOSIS:
ASPECTOS CLÍNICOS Y MORBIMORTALIDAD**

Ángela María Romero Alegría

Salamanca

2015



**VNIVERSIDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

Facultad de Medicina
Campus Miguel de Unamuno
37007 SALAMANCA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

D. MIGUEL CORDERO SÁNCHEZ, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA, **D^a. MONTSERRAT ALONSO SARDÓN**, PROFESORA CONTRATADA DOCTOR DEL DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y DEL DIAGNÓSTICO, ÁREA MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA Y **D. MONCEF BELHASSEN GARCÍA**, DOCTOR EN MEDICINA.

CERTIFICAN:

Que **D^a. ÁNGELA MARÍA ROMERO ALEGRÍA**, Licenciada en Medicina, ha realizado bajo nuestra dirección en el Departamento de Medicina la *Tesis Doctoral* titulada **“Hidatidosis: Aspectos clínicos y morbimortalidad”**, y que dicho trabajo reúne, a nuestro juicio, originalidad, evidencias científicas, calidad y méritos académicos suficientes para ser presentado como memoria para optar al **GRADO DE DOCTOR POR LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**.

Y para que conste, firman el presente certificado en Salamanca, a 11 de diciembre de 2015.

Fdo.: **M. Cordero Sánchez** Fdo.: **M. Alonso Sardón** Fdo.: **M. Belhassen García**

A mi familia, especialmente mis padres, por confiar en mí.

A mi hermano, para animarle en el camino de su Tesis Doctoral.

AGRADECIMIENTOS:

Gracias al Departamento de Medicina y a la Universidad de Salamanca por la oportunidad que me han dado para poder llevar a cabo este proyecto.

Al Servicio de Medicina Interna, la Unidad de Enfermedades Infecciosas y al Servicio de Microbiología por diagnosticar, tratar y seguir a pacientes con hidatidosis a diario.

Al personal del CIETUS, en especial a Antonio Muro, por su apoyo en todos nuestros proyectos.

Al grupo de hidatidosis, Amparo, gracias sobre todo por su ayuda en las cuestiones burocráticas de última hora, Lucía, amiga y compañera de tantas andanzas, Virginia, Javier y Adela.

A la Unidad de Documentación y al personal que trabaja en el archivo de historias clínicas, por su disposición.

A José Luis Pérez Arellano, por aquellos meses canarios de intensivo aprendizaje en el mundo de las enfermedades infecciosas. Por dejarme estar a su lado y poder empaparme de su sabiduría.

A los que me ayudan día a día en la difícil travesía de la medicina. A mi tutor perpetuo, Oterino, mi compañero y gran amigo de batallas hospitalarias y ecuatorianas, gracias por hacerme sentir siempre bien a su lado. A Marisa, por sus enseñanzas durante la residencia, por su paciencia y su capacidad de poner cordura en el grupo que hemos creado. A todos los compañeros del Hospital, por nuestro quehacer diario.

A los residentes que estuvieron conmigo en mis inicios en la Medicina Interna, quienes formamos parte de un grupo invencible. A Ana, por repartir sus unidades de ilusión. A los residentes pequeños, por sus ganas de seguir aprendiendo.

A mi familia, por su apoyo y su cariño. A mis amigos repartidos por el mundo, por recordarme que la amistad no tiene temporalidad ni fronteras.

Y, por supuesto, gracias a mis Directores de Tesis. A Miguel, por su talento y sabiduría, a Montse, por su dedicación, motivación y criterio, gracias por estar siempre disponible y ayudarme como lo has hecho. Y, por último, el más importante, a Moncef, compañero en el día a día, Director de Tesis y además un gran amigo, porque sin él este proyecto hubiera sido imposible, por su apoyo incondicional y su compromiso, y por hacer fácil lo difícil. Ha sido un privilegio contar con su ayuda y su guía.

Abreviaturas

ADN: ácido desoxirribonucleico.

CAUSA: Complejo Asistencial Universitario Salamanca.

CDC: Centers for Diseases Control and Prevention (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades). Atlanta, USA.

CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos.

CC.AA: Comunidades Autónomas.

cm: Centímetros.

DALYs: Disability adjusted life years (años perdidos por incapacidad).

eCDC: European Centre for Disease Prevention and Control (Centro europeo para la prevención y control de enfermedades).

EDO: Enfermedades de declaración obligatoria.

ELISA: Enzimoimmunoanálisis.

E: Especificidad.

E. granulosus: *Echinococcus granulosus*.

E. multilocularis: *Echinococcus multilocularis*.

EQ: Equinococosis quística.

E. oligarthrus: *Echinococcus oligarthrus*.

E. vogeli: *Echinococcus vogeli*.

ERCE: European Register of Cystic Echinococcosis (Registro Europeo de Equinococosis quística).

HAI: Hemaglutinación indirecta.

HPS: Hipersensibilidad.

IgE: Inmunoglobulina E.

INE: Instituto Nacional de Estadística.

LHD: Lóbulo hepático derecho.

LID: Lóbulo inferior derecho (pulmón).

LSI: Lóbulo superior izquierdo (pulmón).

mm: Milímetros.

Nº: Número.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PAIR: Punción, aspiración, inyección y reaspiración.

RM: Resonancia magnética.

Rx: Radiografía.

S: Sensibilidad.

SACYL: Salud de Castilla y León.

TC: Tomografía computarizada.

Índice

1. Introducción	21
1.1 Contextualización del problema de Salud	21
a. Agente causal y clínica.....	21
b. Métodos diagnósticos	26
c. Tratamiento	34
1.2 Análisis de la situación de la hidatidosis.....	42
a. Distribución geográfica.....	42
b. Impacto de la inmigración en la epidemiología	47
c. Morbimortalidad asociada a la complicaciones	49
d. Impacto socioeconómico de la enfermedad.....	59
1.3 Consideraciones finales y justificación del estudio	64
2. Objetivos	67
3. Pacientes y métodos	71
3.1 Diseño y ámbito de estudio	71
3.2 Población de estudio y selección de pacientes.....	72
3.3 Fuentes de información	74
3.4 Trabajo de campo.....	78
3.5 Procesamiento y análisis de los datos.....	78

4. Resultados	85
4.1 Análisis del perfil epidemiológico de la hidatidosis atendida en el CAUSA durante el periodo de 1998 - 2014	85
4.2 Evaluación del impacto de la inmigración respecto a la hidatidosis atendida en el CAUSA durante el periodo a estudio	91
4.3 Localización y evolución natural del quiste hidatídico	96
4.4 Evaluación de la morbimortalidad en nuestra área.....	105
4.5 Análisis de los diferentes tratamientos aplicados, de las complicaciones secundarias, de las recidivas y de la supervivencia de la cohorte	124
4.6 Estimación del coste económico atribuido a la hidatidosis en el CAUSA durante el periodo a estudio	135
5. Discusión	139
5.1 Características y limitaciones de la Tesis Doctoral	139
5.2 Aspectos generales demográficos	140
5.3 Análisis del perfil epidemiológico de la hidatidosis atendida en el CAUSA durante el periodo 1998-2014.....	140
5.4 Evaluación del impacto de la inmigración respecto a la hidatidosis atendida en el CAUSA durante el periodo a estudio	142
5.5 Localización y evolución natural del quiste hidatídico	142

5.6 Evaluación de la morbimortalidad en nuestra área	143
5.7 Análisis de los diferentes tratamientos aplicados, de las complicaciones secundarias, de las recidivas y de la supervivencia de la cohorte	148
5.8 Estimación del coste económico atribuido a la hidatidosis en el CAUSA durante el periodo a estudio	152
5.9 Impacto del trabajo y sus resultados.....	153
6. Conclusiones	159
7. Bibliografía	163
8. Anexos.....	185

1. Introducción

1.1 CONTEXTUALIZACIÓN DEL PROBLEMA DE SALUD.

a. Agente causal y clínica:

La hidatidosis es una enfermedad de distribución cosmopolita¹ causada por las formas larvarias del cestodo *Echinococcus* spp. Cuatro especies infectan al ser humano, siendo *E. granulosus* y *E. multilocularis* los agentes causantes de la equinococosis quística y la equinococosis alveolar respectivamente, los más importantes desde el punto de vista de Salud Pública por su distribución geográfica e impacto económico a nivel mundial². De hecho, la infección por *E. granulosus* representa a nivel mundial probablemente más del 95 % de los 2-3 millones de casos de hidatidosis anuales³. Las otras dos especies, *E. vogeli* y *E. oligarthrus*, son menos significativas.

En nuestra área todos los casos documentados corresponden a la infección por *E. granulosus*^{4,5}. En cuanto a su ciclo biológico (**Figura 1**) se puede considerar casi exclusivamente doméstico, involucrando como hospedadores intermediarios a mamíferos ungulados como ovejas, cabras, camellos y caballos, y como hospedadores definitivos al perro y otros cánidos.

En España el ciclo perro-ovino es el más importante. El ovino es el huésped intermediario más relevante por varias razones: la tasa de infestación suele ser alta en estos animales, sus quistes son fértiles en un 90% o más de los casos, tiene una asociación estrecha con perros, y es el animal que se sacrifica de preferencia para consumo interno familiar inmediato. Los ovinos y otros huéspedes intermediarios contraen la hidatidosis por la ingestión de pastos contaminados con heces de perro que contienen huevos del cestodo. A su vez, los perros se infectan al ingerir las vísceras que contienen quistes fértiles.

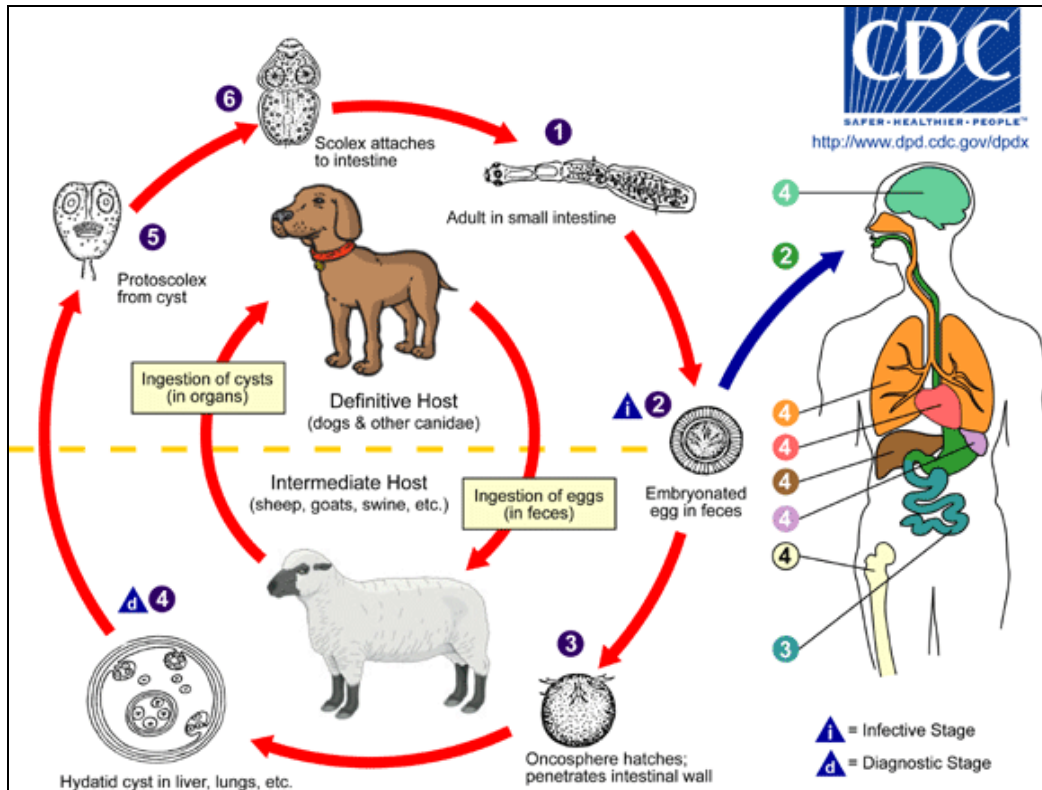


Figura 1: Ciclo biológico del *Equinococcus granulosus*⁶.

El hombre es un hospedador paraténico accidental que se infecta al ingerir los huevos procedentes de las heces de los cánidos infestados⁷. Los huevos son resistentes a la desecación y pueden persistir en la naturaleza durante semanas, por lo tanto no es necesario un contacto directo con los cánidos para padecer esta enfermedad. A pesar de ser un hospedador accidental, es el principal responsable de perpetuar la infestación, al alimentar directamente a sus perros con vísceras crudas portadoras de quistes o al dejar al alcance de los perros animales muertos potencialmente infestados.

La infección por este cestodo se produce en dos fases: una fase de establecimiento o fase infectiva que se produce tras la ingestión de los huevos, cuando las oncosferas (embriones) salen del huevo (**Figura 2**), atraviesan la mucosa intestinal y, por vía hemática o linfática, llegan al hígado o a otros órganos (la localización final del quiste parece relacionada con algunas características del huésped y con el tamaño de las oncosferas, de las vénulas y los linfáticos). Posteriormente, comienza a desarrollarse un quiste lleno de líquido formando múltiples capas para convertirse en un metacestodo (quiste hidatídico), constituyendo la fase de quiste establecido⁸.

Los quistes constan de una membrana externa y una capa germinativa interna a partir de la cual se forman los quistes hijos, al igual que las estructuras quísticas germinativas denominadas cápsulas anidadas. Dentro de estas cápsulas anidadas se encuentra un gran número de nuevas larvas, denominadas protoescólicas. La ruptura de estos quistes hijos y la liberación de los escólex da lugar a la llamada arena hidatídica, que tiende a sedimentar en el fondo del quiste. Posteriormente, los protoescólices se desarrollan dentro del quiste hidatídico⁹ (**Figura 3**).

Los hospedadores definitivos (perros, zorros, lobos) ingieren vísceras de hospedadores intermediarios que contienen quistes hidatídicos llenos de protoescólices. Estos protoescólices se adhieren a la mucosa intestinal y se convierten en vermes adultos. El ciclo biológico completo tiene una duración en torno a 4-7 semanas².



Figura 2: *Equinococcus granulosus* adulto y huevo (ampliado x 400).

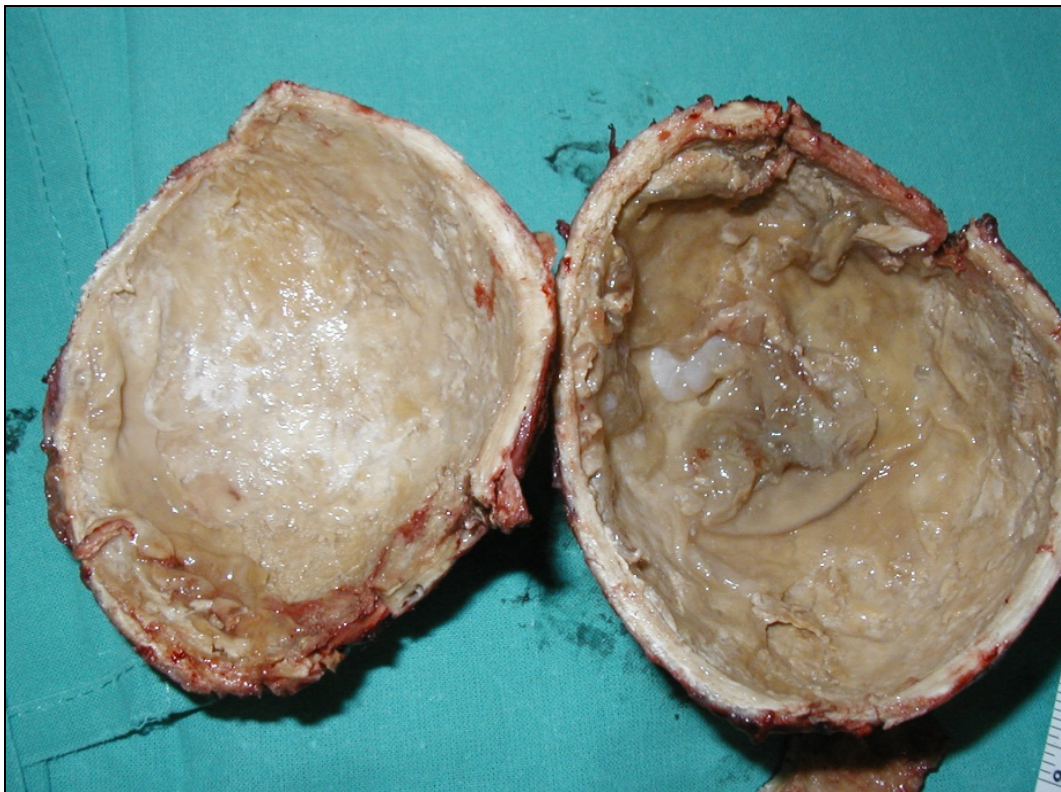


Figura 3: Quiste hidatídico extraído quirúrgicamente (Cortesía del Dr. Muñoz Bellvis).

Cuando la infección se produce en el ser humano da lugar a la formación de quistes en casi cualquier órgano (siendo la ubicación más frecuente el hígado y los pulmones) que pueden evolucionar de forma variable: 14% mueren y se calcifican, un 20% no crece y en el 66% restante de los casos se produce un crecimiento progresivo de aproximadamente 1 milímetro por mes (generalmente no da síntomas hasta alcanzar los 10 cm)¹⁰. Por este motivo, en cerca de tres cuartas partes de las ocasiones permanece clínicamente silente y cuando se manifiesta lo hace como algún tipo de complicación, incluso con riesgo de muerte^{11,12}.



Figura 4: TC de quiste hidatídico de 7,5 cm (estadio 3) en segmento V hepático.

b. Métodos diagnósticos:

El diagnóstico de hidatidosis humana se basa en un cuadro clínico compatible, una técnica de imagen sugerente y una serología positiva.

Los hallazgos radiológicos dependen del estadio del quiste¹³. En los estadios más tempranos es un quiste simple, posteriormente desarrolla vesículas hijas que dan apariencia de quiste multivesicular (las vesículas hijas se identifican en el 75% de los pacientes) y, finalmente, cuando el parásito muere, los septos se desintegran y aparece la pared calcificada¹⁴. Dichos quistes calcificados son más comunes cuando se localizan en el hígado, el bazo o el riñón, y, aunque la calcificación completa puede indicar la muerte del parásito, las calcificaciones periféricas son comunes tanto en quistes viables como en no viables. Ésta se ve en la radiografía en el 20-30 % de los quistes hidatídicos y, por lo general, se ve como una imagen curvilínea o en patrón de anillo¹⁵.

La radiografía y la TC son las mejores modalidades para detectar calcificación, sin embargo la RM es superior en la demostración de las irregularidades del borde, que pueden representar el desprendimiento incipiente de la membrana¹⁶. A pesar de todo lo descrito anteriormente, el mejor método de imagen en hidatidosis es la ecografía, ya que es la modalidad más sensible para la detección de las membranas, tabiques y la arena dentro del quiste hidatídico¹⁷. Los hallazgos ecográficos van desde quistes a pseudotumores con apariencia sólida, además, la ecografía doppler puede mostrar las relaciones entre el quiste y ejes vasculares¹⁸.

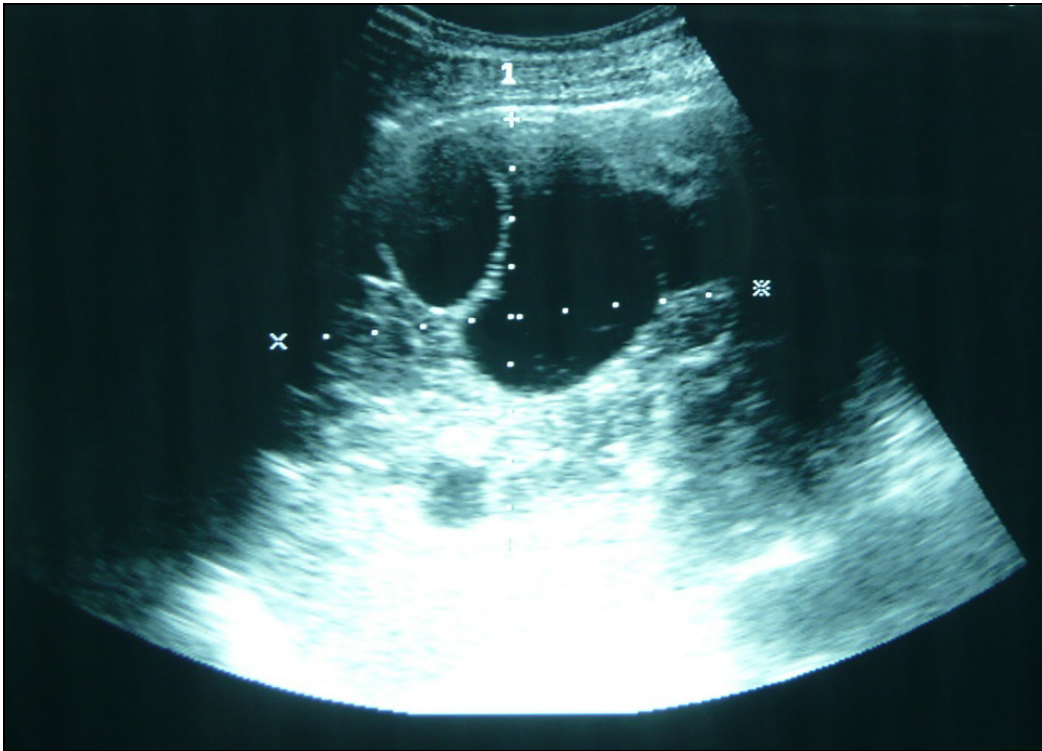


Figura 5: Ecografía de quiste hidatídico de 8 x 11 cm (estadio 1) en LHD.

De hecho, el “*WHO Informal Working Group on Echinococcosis*” ha propuesto a la ecografía como método de elección para la detección y clasificación de lesiones quísticas producidas por *E. granulosus*¹⁹ (**Tabla 1 y Figura 6**). Esto es así porque esta herramienta permite no sólo la estandarización de la clasificación de estas lesiones, sino también la elección de los procedimientos terapéuticos recomendados según el tipo, localización y estado de la/s lesión/es. La TC y la RM se han señalado como métodos muy específicos para la evaluación de quistes hidatídicos²⁰, pero dada la rentabilidad y el menor coste de la ecografía, la utilidad práctica de estas técnicas está restringida a los quistes hidatídicos que, por su localización, son de difícil acceso por ultrasonografía y

para la detección de quistes complicados que presentan características atípicas por ecografía.

Tabla 1: Clasificación ecográfica de los quistes hidatídicos.

OMS	Hallazgos ECO	Viabilidad
CL	Quiste unilocular con pared de quiste no visible.	+++
CE1	Quiste unilocular con signo de doble membrana (pared del quiste).	+++
CE2	Quiste multivesicular o multiseptado en “panel de abeja” o “rueda de carro”.	+++
CE3	Quiste unilocular con arrancamiento de la membrana laminar que flota en el interior.	+
CE4	Contenido heterogéneo en forma de bola en el interior del quiste.	+/-
CE5	Quistes con pared engrosada y calcificada.	-

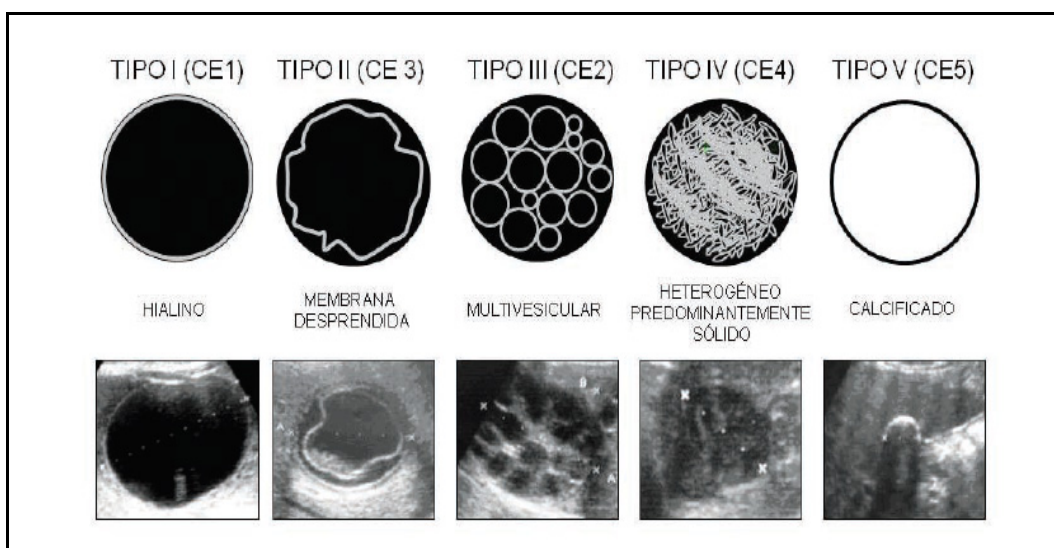


Figura 6: Imágenes de la clasificación de la OMS¹³.

Atendiendo a esta clasificación tenemos los siguientes estadios:

- **Lesión quística (Cystic lesion, CL):** Pueden ser de origen parasitario, neoplásico o quistes biliares, congénitos. Es una lesión unilocular de contenido anecoico, uniforme, sin pared claramente visible, generalmente esféricas (pueden ser ovoides) y la mayoría son menores de 5 cm de diámetro. En caso de sospechar hidatidosis, estos quistes generalmente se encuentran en una fase de desarrollo muy precoz y no son fértiles (no contienen escólex), aunque su estado es activo. No hay datos ecográficos patognomónicos, por lo que su diagnóstico requiere la aplicación de otras técnicas. Un 25-40% de los quistes hidatídicos tienen esta apariencia.

- **Quiste hidatídico tipo 1 (Cystic echinococcosis type 1, CE1):** Quiste en estado activo. Lesión unilocular con contenido anecoico, uniforme. Los hallazgos patognomónicos son pared del quiste visible (doble línea) y “signo de los copos de nieve” (“*snow flake sign*”), que consiste en visualizar finos ecos en el interior del quiste que corresponden a la “arenilla hidatídica”; se ven mejor si cambiamos de posición al paciente durante la exploración, se mueven a la porción declive del quiste (“tormenta de nieve”). Generalmente son esféricos u ovoides.

- **Quiste hidatídico tipo 2 (Cystic echinococcosis type 2, CE2):** Quiste en estado activo. Los hallazgos son una lesión multivesicular o multiseptada, con vesículas hijas que pueden llenar el quiste total o parcialmente. Cuando los quistes hijos están separados por matriz hidatídica de ecogenicidad mixta, el quiste presenta un aspecto en rueda de carro (“*wheel like structure*”). El quiste puede asemejarse a un panal de miel con múltiples septos formados por las paredes de los quistes hijos (“*honeycomb-like structure*”); también llamada

imagen en roseta. Es una lesión predominantemente quística con pared del quiste visible. Pueden ser esféricos u ovoides.

- **Quiste hidatídico tipo 3 (Cystic echinococcosis type 3, CE3):** Quiste en estado transicional en el que está empezando a degenerar. Como hallazgo patognomónico, existe contenido anecoico con desprendimiento de la membrana laminar que queda flotando dentro del quiste (“signo de la serpiente” o “signo del nenúfar”, éste último por el aspecto que adopta el endoquiste totalmente separado del periquiste y flotando en la porción superior del fluido, similar al descrito en radiología simple para los quistes pulmonares). Son uniloculares con quistes hijos anecoicos aislados (quistes dentro del quiste) y matriz o áreas internas hiperecoicas en relación con membranas desprendidas y vesículas hijas degenerando que van contaminando el contenido líquido. Tienen aspecto de masas complejas por el contenido predominantemente sólido que presentan, y pueden ser menos redondeados por la disminución de presión del líquido intraquístico.

- **Quiste hidatídico tipo 4 (Cystic echinococcosis type 4, CE4):** Quiste en estado inactivo, la mayoría no son fértiles. Adoptan un aspecto hipoeicoico heterogéneo o dishomogéneo en relación al contenido procedente de la degradación del quiste. No se observan vesículas hijas y puede mostrar un contenido interno como una espiral ecoica y anecoica (“signo de la espiral”) similar a un ovillo de lana (“*ball of wool*”) que refleja las membranas degeneradas. Éste es un hallazgo característico, sin embargo los hallazgos ecográficos generalmente no son patognomónicos y requieren otras técnicas diagnósticas para confirmar la sospecha.

- **Quiste hidatídico tipo 5 (Cystic echinococcosis type 5, CE5):** Estado inactivo, la mayoría no son fértiles. Hallazgos muy sugestivos pero no patognomónicos son la calcificación gruesa de su pared, concretamente del periquiste, de morfología curvilínea o en anillo, que produce una sombra acústica posterior. Durante la evolución natural del quiste hacia la curación se produce una calcificación densa de todos los componentes, lo que supone la muerte del parásito.

En caso de que existan complicaciones, los hallazgos radiológicos son inespecíficos, pudiendo demostrar defecto de la pared del quiste y presencia de fístulas¹⁷, o sugiriendo infección mediante un patrón mixto de un quiste sólido con focos ecogénicos en su interior en la ecografía, o una menor definición del quiste en el TC, que, además, puede captar contraste en anillo como en el resto de los abscesos²¹.

Cuando las características del quiste son atípicas, el serodiagnóstico complementa y apoya el diagnóstico radiológico²²⁻²⁴. Los métodos de serodiagnóstico de hidatidosis se basan en el uso de extractos somáticos totales del parásito. Estos tests tienen una sensibilidad relativamente alta aunque, en ocasiones, dependiendo de la localización y estado biológico del parásito, pueden dar falsos negativos (la sensibilidad oscila entre el 85 y el 98% para los quistes hepáticos, 50-60 % para quistes pulmonares y 90-100 % para múltiples quistes de órganos)²⁴. Las técnicas de serodiagnóstico más utilizadas han sido la prueba de Cassoni, fijación del complemento, inmunofluorescencia, doble difusión, aglutinación de látex, hemaglutinación indirecta, y ELISA²⁵⁻²⁷. El mayor inconveniente de las pruebas serológicas para *E. granulosus* radica en la presencia de reacciones cruzadas con otras helmintosis por lo que reacciones

con *E. multilocularis* o *T. solium* no son infrecuentes²⁸. Para la confirmación del diagnóstico serológico se utilizan el inmunoblot y la inmunoelectroforesis²⁹, en esta última se identifica una línea de precipitación, designada como arco 5, que es considerada como una de las pruebas de serodiagnóstico más específica para *Echinococcus granulosus*. El problema que plantean estas técnicas serológicas es la escasa utilidad para el control de los pacientes tratados, ya que sus niveles no se correlacionan con el tratamiento ni con la reinfección. La detección de IgE específica (ELISA) y/o la eosinofilia se han utilizado para la monitorización postquirúrgica de la hidatidosis humana, ya que tras la extirpación de los quistes, puede disminuir su nivel³⁰. El problema en estos casos es que niveles detectables de IgE o eosinofilia sólo se presentan en un número relativamente bajo de pacientes.

Para resolver los problemas de sensibilidad y especificidad de estas pruebas, en los últimos años se están desarrollando nuevos métodos serológicos para el diagnóstico (fundamentalmente antígenos polipeptídicos posteriormente recombinantes o sintéticos y anticuerpos monoclonales), con resultados prometedores²². Algunas de estas nuevas herramientas ya han demostrado las características de funcionamiento superiores a pruebas convencionales que se utilizan para el inmunodiagnóstico y, por lo tanto, puede ser sugerido para la aplicación rutinaria de laboratorio, ya que el uso actual es exclusivo de los laboratorios de investigación²².

En cuanto a las técnicas de biología molecular, basadas en la detección de ácidos nucleicos específicos del parásito, podrían convertirse en un método para complementar las pruebas comentadas anteriormente. La primera sonda de ADN para su uso en southern blot fue descrita por Rishi y McManus (1987)³¹. Esta sonda, denominada pEG18, fue utilizada para la detección de *E. granulosus* en muestras de

quistes humanos³². Sin embargo, debido al escaso número de copias de dicho fragmento de ADN en el genoma parasitario, esta aplicación se reveló poco sensible. En 1997 Rosenzvit *et al.* encontraron una secuencia altamente repetitiva en el genoma parasitario que constituía una diana para el diseño de *primers*³³. Más recientemente, se han descrito otras sondas de ADN, también con bajo rendimiento diagnóstico^{34,35}.

En general, la clonación molecular de genes que codifican epítomos *Echinococcus* spp. con potencial de inmunodiagnóstico parece prometedor, no sólo en la producción de grandes cantidades de antígenos estandarizables, sino también en la ventaja de la disección de los epítomos con respecto a su función como marcador de viabilidad o marcador para la etapa y, por lo tanto, el pronóstico de la infección y la enfermedad. Sin embargo, los rápidos avances técnicos en el diagnóstico molecular de enfermedades parasitarias se han visto obstaculizados por el elevado coste y, sobre todo, por la complejidad técnica de los nuevos métodos, que resultan impracticables en algunos países cuando se ubican en áreas remotas²².

Por último, en determinados casos que plantean dudas con un absceso piogeno o una neoplasia, al ser pequeños y no presentar anticuerpos, se ha utilizado la punción con aguja fina guiada por ecografía como procedimiento diagnóstico. El líquido aspirado se puede examinar buscando protoescolex, o antígenos de equinococos, o ADN²². Para prevenir una hidatidosis secundaria en este caso, se pauta tratamiento con albendazol durante 4 días antes del procedimiento y 1 mes tras el procedimiento si el diagnóstico es de *E. granulosus*, incluso si se va a hacer cirugía posteriormente^{36,37}.

c. Tratamiento:

Actualmente no existe un consenso en el tratamiento de la hidatidosis, a pesar de la recomendación de la OMS en este sentido¹³. Existen enormes diferencias en el manejo, según el centro sanitario, medios disponibles, características del paciente y del quiste³⁸. A modo de resumen, existen tres tipos de tratamiento, en muchas ocasiones complementarios entre sí: el tratamiento quirúrgico, el tratamiento percutáneo y el tratamiento farmacológico³⁹⁻⁴¹.

El tratamiento quirúrgico ha sido la técnica de elección clásica siempre que fuese posible su realización. En los últimos años se han introducido técnicas de drenaje percutáneo que pueden en un futuro sustituir a la cirugía en casos seleccionados⁴²⁻⁴⁵. El tratamiento antihelmíntico clásico es con benzimidazoles en monoterapia⁴⁶⁻⁴⁸. Desde hace unos años en combinación con praziquantel, se reserva bien para casos inoperables por quistes múltiples diseminados, quistes que por su localización son irresecables, o bien porque las condiciones del paciente no hacen posible la cirugía^{49,50}. También se ha usado el tratamiento antiparasitario en junto a la cirugía para disminuir el riesgo de diseminación, anafilaxia en la cirugía y recidivas después de la misma⁵¹.

Cirugía:

La cirugía consiste básicamente en la extirpación del quiste mediante la realización de una quisto-periquistectomía¹³. Este abordaje ha demostrado ser efectivo, aunque está provisto de un alto coste económico y de una morbilidad no despreciable⁵². Asimismo, la manipulación durante la resección del quiste puede provocar hasta un 10% de casos de recidiva con quistes secundarios⁵³. En este sentido, se han publicado varios estudios que demuestran la utilidad terapéutica

en cuanto a disminución en la recidiva de la hidatidosis, al administrar albendazol antes de la manipulación quirúrgica. Sin embargo, no existe en este momento ningún ensayo clínico que evalúe el tratamiento farmacológico prequirúrgico con benzimidazoles, ni con terapia combinada de albendazol con praziquantel¹³.

Pueden considerarse dos procedimientos quirúrgicos principales: Procedimientos clásicos abiertos o procedimientos menos invasivos, como laparoscopia.

1.- El procedimiento clásico abierto está indicado en quistes multivesiculares mayores de 5 cm, quistes infectados, quistes comunicados al árbol biliar y quistes que ejercen presión en órganos adyacentes vitales; y contraindicado en quistes múltiples, quistes parcial o totalmente calcificados o quistes múltiples muy pequeños (menores de 3-4 cm).

Los pasos esenciales en el tratamiento quirúrgico abierto del quiste hidatídico hepático son la inactivación de escólex⁵⁴ aspirando el contenido quístico e introduciendo cloruro de sodio al 30%, prevención de la filtración del contenido quístico mediante gasas empapadas en agua oxigenada o realizando quimioprofilaxis con albendazol un mes antes de la intervención⁵⁵, y el manejo de la cavidad residual, la cual debe ser explorada cuidadosamente para visualizar alguna comunicación con el árbol biliar o la presencia de vesiculación exógena en el espesor de la periquística⁵⁶.

La clasificación de la técnica de acuerdo al manejo de la cavidad residual es conservadora o radical. En la conservadora se extirpa solamente la membrana parasitaria y en la radical se extirpa además la periquística. Las ventajas de la

técnica radical son que reduce la fístula biliar postoperatoria al permitir visualizar y ligar en tejido sano los conductos biliares que se comunican con el quiste; además, disminuye las recidivas, pues permite detectar la presencia de vesiculación exógena y no deja cavidad residual.

Hay técnicas que se recomiendan en según qué situaciones. Se recomienda realizar la técnica de marsupialización cuando los quistes están infectados, periquistectomía parcial en los quistes univesiculares tipo 1 y 3 (consiste en dejar pequeñas áreas de periquística habitualmente cercanas a vasos sanguíneos y conductos biliares), resección total periquística en los quistes multivesiculares tipo 2, y resecciones hepáticas cuando el quiste ha destruido completamente un lóbulo o segmento hepático, o bien, cuando múltiples quistes lo comprometen.

2.- Procedimiento laparoscópico: No hay lugar a duda acerca de las ventajas comparativas de la cirugía laparoscópica frente a la cirugía tradicional en una serie de patologías, por lo tanto, la hidatidosis hepática parece ser un terreno fértil para valorar las virtudes de un abordaje mínimamente invasivo⁵⁷.

Entre los beneficios están la disminución de los días de estancia, la prevención de la infección de la herida operatoria, el mejor examen de la cavidad quística post-evacuación y la disminución del íleo operatorio. Entre las desventajas están que el área quirúrgica es limitada, la dificultad para controlar la filtración durante la punción y la dificultad para aspirar contenidos espesos y degenerados (tipo 3 y 4), o cuando la ubicación es poco accesible (más de un cm de la superficie hepática o quistes en segmentos posteriores)⁵⁸.

Los criterios de inclusión son quistes tipo 1, 2 (menores de 5 cm) y 3 y de localización accesible; los criterios de exclusión son la presencia de múltiples cirugías previas en hemiabdomen superior, la sospecha de comunicación con la vía biliar (a través de exámenes de laboratorio, hallazgos radiológicos, presencia de ictericia o colangitis en la historia clínica), los quistes tipo 2 mayores de 5 cm o de tipo 4 y 5, la localización posterior cerca de la vena cava, o los quistes intraparenquimatosos que no alcanzan la superficie hepática y, por tanto, difícilmente localizables.

Las diferentes publicaciones dan un porcentaje de éxito que varía del 77 al 100%, morbilidad del 0 al 17% y recurrencia del 0 al 9%. Sin embargo, aún no existe experiencia suficiente para afirmar que la cirugía laparoscópica sea mejor que la tradicional, por lo que debe realizarse sólo en casos seleccionados⁵⁹.

PAIR:

En los últimos años se ha diseñado una estrategia para el tratamiento percutáneo de los quistes. Se introdujo a mediados de los años 80 por Mueller en USA⁶⁰ y Gargouri en 1990 lo bautiza con las siglas de PAIR (punción, aspiración, inyección y reaspiración)⁴². Es una técnica mínimamente invasiva que incluye los siguientes pasos: punción percutánea del quiste guiada por ecografía, aspiración de 15 ml del contenido quístico, inyección de la solución escolicida (etanol al 95% o solución hipertónica) y reaspiración de nuevo del contenido después de 5 o 15 minutos respectivamente, ya que la solución hipertónica tiene una acción más lenta⁶¹⁻⁶³. Siempre se realizará por persona con experiencia acorde a las recomendaciones de los expertos y acompañados de una cobertura médica para minimizar el riesgo de una hidatidosis secundaria⁶⁴. El PAIR está indicado para los

quistes de más de 5 centímetros en estadios 1, 2 y 3, e incluso en quistes múltiples si son accesibles para punción. También se puede utilizar en pacientes que recidivan tras la cirugía o cuando los pacientes rechazan la intervención quirúrgica o está contraindicada. Las contraindicaciones principales del PAIR son la rotura del quiste, los quistes con fístulas al árbol bronquial o quistes que estén en una localización inaccesible o de riesgo (pulmón, corazón, columna y cerebro). En muchos centros no disponen aún de una amplia experiencia en esta técnica.

Con esta técnica hay que tener especial cuidado de descartar fístulas biliares para prevenir influjo de solución escolicida en la vía biliar y el riesgo de una colangitis química. Por ello, es un requerimiento básico aspirar del quiste hidatídico para detectar bilirrubina, porque si está presente, no se podrá realizar el procedimiento.

Tratamiento médico:

En cuanto al tratamiento médico, desde principio de los años 70 se usó el mebendazol en altas dosis como tratamiento médico de la hidatidosis⁶⁵. Posteriormente en los años 80 es sustituido por otro benzimidazol, el albendazol que se demuestra superior debido a su mejor biodisponibilidad⁶⁶⁻⁶⁹.

El mecanismo de acción antiparasitario de los benzimidazoles se basa en la disminución en la recaptación de glucosa y en la unión de estos a la β -tubulina, lo que genera alteraciones metabólicas y estructurales en el parásito que provocan su muerte⁶⁶. Los benzimidazoles en monoterapia se han utilizado para el tratamiento de pacientes con quistes hidatídicos no intervenidos y para la prevención de recidivas después de la intervención quirúrgica. La eficacia antihelmíntica del albendazol para la curación de quistes no intervenidos precisa

una concentración plasmática de 100 ng/ml durante meses o años para conseguir el efecto antihelmíntico deseado⁷⁰. Los trabajos realizados a dosis de 800-1200 mg/día (10-20 mg/kg día) durante 3-4 meses consiguen tasas de curación de quistes hepáticos que varían desde el 28,5 al 43% con recidivas del 3-22%, mientras que la eficacia en quistes pulmonares alcanza el 73%. Como hemos señalado anteriormente, además de la utilidad terapéutica, el albendazol ha demostrado disminuir la recidiva de la hidatidosis administrado antes de la manipulación quirúrgica^{53,71}.

Otros fármacos antiparasitarios han sido testados en estudios *in vitro* e *in vivo* frente a *Echinococcus*. La eficacia de estos fármacos es inferior a la de los benzimidazoles aunque la asociación de alguno de estos se ha demostrado sinérgica. Así, el tratamiento preoperatorio con praziquantel junto a albendazol, puede disminuir el riesgo de recidiva de hidatidosis en relación a la monoterapia clásica con albendazol⁴⁹. Además, aunque no existen estudios aleatorizados comparativos entre el tratamiento con albendazol en monoterapia y el tratamiento combinado con praziquantel en pacientes no intervenidos, parece que la terapia combinada podría mejorar los resultados obtenidos con albendazol^{49,72-76}. Hasta ahora no se han publicado estudios comparativos randomizados entre las diferentes estrategias terapéuticas; en la literatura se recogen series de casos comparando unas y otras estrategias terapéuticas, pero éstas incluyen un número reducido de pacientes. Además, aunque el tratamiento quirúrgico sigue siendo de elección, es posible que el tratamiento médico, cuando no es factible la cirugía, reduzca e incluso haga desaparecer los quistes. La clasificación de la OMS posibilita que se desarrollen estudios clínicos que comparen tratamientos, incluyendo terapia combinada, en grupos homogéneos

de pacientes. De este modo, se podrán elaborar guías de práctica clínica basadas en la evidencia y estandarizar el tratamiento de la hidatidosis.

Atendiendo a la seguridad del tratamiento médico, existen distintos estudios que prueban la seguridad del albendazol en monoterapia, recogiendo molestias gastrointestinales y elevación reversible de las transaminasas con tratamientos a largo plazo⁷⁷. Respecto a la seguridad del praziquantel en monoterapia apenas hay estudios y en la escasa bibliografía hallada lo que destacan, sobre todo, son reacciones anafilácticas⁷⁸⁻⁸⁰. Y en el caso de que se usen de forma combinada, existe un estudio publicado en 2014 que demuestra que es seguro, incluso, en tratamientos prolongados⁵⁰.

Otros tratamientos:

A estas opciones hay que añadirle otra más conservadora, que es la de *“Watch and wait”* *“ver y esperar”* que puede llevarse a cabo en condiciones muy determinadas tanto del paciente como las características del quiste⁸¹. Como se ilustra por Junghanss *et al.*⁸², la idea de dejar ciertos tipos de quistes sin tratar y realizar únicamente su seguimiento a través del tiempo, es una consecuencia lógica de dos conclusiones principales: una buena proporción de los quistes se están consolidando, calcificando y se convierten en inactivos sin ningún tratamiento^{10,83}; y por otra parte, los quistes que han llegado a esta etapa se comportan de manera menos agresiva⁸⁴.

El seguimiento a largo plazo de los pacientes con imágenes, sobre todo ecografía que no utiliza radiaciones ionizantes y es fácilmente repetible, ha aumentado la confianza para que ofrecer en un grupo determinado de pacientes la posibilidad de no realizar ningún tratamiento en absoluto. Esta decisión debe,

sin embargo, estar acompañada y verificada la posibilidad de un seguimiento a largo plazo⁸².

Aunque este enfoque de observar y esperar se está utilizando cada vez más, no hay datos sobre la seguridad y eficacia. Para ello, se realizó un estudio con una mediana de 5 años durante un período de 19 años, que apoya las indicaciones de OMS, sin la administración de medicamentos innecesarios y sin incurrir en costos evitables.

A favor de esta opción existe otro trabajo que analizó retrospectivamente los datos de 60 pacientes con quistes hepáticos en estadio CE3b que recibieron o bien albendazol o bien se optó por la opción “*Watch and wait*”, concluyendo que el tratamiento con albendazol se asocia positivamente con la inactivación, pero que ésta no fue permanente y, además, en ningún caso se encontró asociación entre el enfoque terapéutico y recidiva. Por lo tanto, la conducta expectante podría representar una opción valiosa para los quistes hepáticos asintomáticos en estado CE3b cuando no tienen una clara indicación quirúrgica y pueden cumplir un seguimiento regular a largo plazo⁸⁵.

Estas diferentes estrategias terapéuticas han evolucionado a lo largo de décadas sin una evaluación sistemática de su eficacia y efectividad en ensayos aleatorios. Esto se debe en parte a la cronicidad de la enfermedad, que requiere un seguimiento de muchos años para evaluar las tasas de recaída y su complejidad, lo que hace muy difícil diseñar e implementar ensayos aleatorios estratificados por las características del quiste.

Como resultado se han introducido, además de lo mencionado anteriormente, diversas técnicas que muestran al menos eficacia a corto plazo, pero de las que no se pueden sacar conclusiones sobre su rendimiento real. La

situación ideal sería encontrar un procedimiento no invasivo, con muy bajas tasas de recaída a lo largo de un seguimiento de muchos años y que fuera aplicable en todas las etapas del quiste.

El PAIR y el cateterismo se consideran opciones de tratamiento eficaces y seguros para quistes hepáticos uniloculares; sin embargo, tienen una eficacia limitada en etapas de quistes complejos o complicados. Técnicas percutáneas como MoCaT (Técnica de cateterismo modificada) o PEVAC (evacuación percutánea) parecen más prometedoras en este sentido, pero necesitan evaluación a largo plazo. Técnicas menos exploradas, como RFA (ablación termal por radiofrecuencia), también pueden ser evaluadas adicionalmente para el tratamiento de quistes hepáticos complejos. Terapias inmunológicas o quimio-radioisótopos no han sido plenamente investigadas y merecen más atención⁴⁵.

A partir de 2014, el drenaje percutáneo para el manejo de cavidades centrales necróticas en lesiones avanzadas y el drenaje peri-endoscopia para la obstrucción del árbol biliar han reemplazado casi completamente a la cirugía paliativa⁴⁵.

1.2 ANÁLISIS DE SITUACIÓN DE LA HIDATIDOSIS.

a. Distribución geográfica:

La hidatidosis tiene una distribución universal con numerosas regiones endémicas en países del Oeste y Centro de Asia, del Norte y Este de África, en el Centro y Sur de América, en Australia y en la Cuenca Mediterránea^{86,87} (**Figura 7**).

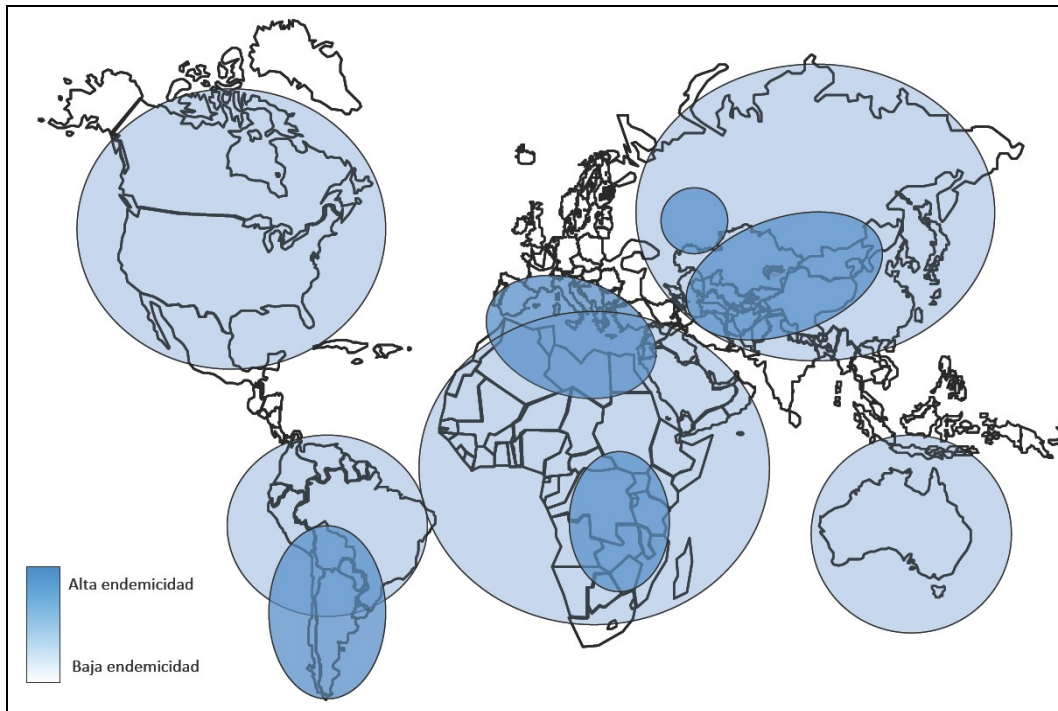


Figura 7. Prevalencia mundial de hidatidosis por *E.granulosus*⁸⁸.

En España el índice de transmisión continúa siendo alto y se considera un área de alta endemicidad⁸⁹. Las CC.AA del Centro, Noreste y Oeste de España son las más afectadas, asociándose al hecho de que son las regiones con la cabaña ganadera (mayoritariamente ovina) más importante a nivel nacional^{4, 89-91}. De forma particular, Salamanca, presenta una alta incidencia de hidatidosis comparada con otras regiones⁹².

En nuestro país, la hidatidosis estuvo incluida en el grupo de Enfermedades de Declaración Obligatoria desde el año 1982 hasta el año 1996. Posteriormente se incluyó en el “Sistema de Vigilancia en Zonas Endémicas” al pasar a ser considerada enfermedad endémica de distribución regional; su vigilancia ha quedado, de este modo, a criterio de cada Comunidad Autónoma.

Muy recientemente y como reacción de los datos epidemiológicos en marzo de 2015 se ha reintroducido a la hidatidosis como enfermedad de declaración obligatoria en España⁹³.

El objetivo principal de los programas de control de la hidatidosis es la reducción de su prevalencia, tanto en el hospedador definitivo como en el intermediario, hasta unos niveles suficientemente bajos como para que se interrumpa la transmisión. Las distintas campañas de control han demostrado que las medidas preventivas frente al ciclo doméstico de *E. granulosus* pueden conseguir el descenso de la incidencia y prevalencia de la enfermedad en la zona ensayada. Sin embargo, a nivel mundial las cifras de hidatidosis animal y humana no parecen haber disminuido⁹⁴ y la infección humana en muchas zonas está resurgiendo⁹⁵.

En España, desde mediados de la década de los 80, se han implementado una serie de programas de control y prevención para reducir la infección por *E. granulosus* en varias CC.AA de España (Navarra, Aragón, Castilla-León, Extremadura, Castilla-La Mancha, Comunidad de Madrid y La Rioja), basados en la eliminación de perros de vida libre, reducción de la biomasa parasitaria en los hospedadores definitivos mediante la administración de praziquantel, prevención de la infección de los perros mediante el control de las vísceras en mataderos y carnicerías, el decomiso y destrucción de las parasitadas por quistes hidatídicos (en fosas sépticas, vertederos, etc.) y campañas de educación sanitaria.

Se han publicado los resultados del programa del control de La Rioja que demuestran cómo estas medidas consiguen una disminución de la prevalencia de la equinocosis, tanto en el hospedador definitivo (del 7 al 0,2%), como en el

intermediario (en ovejas del 6.5 al 0.58%)⁹⁰. La consecuencia de este hecho ha sido la disminución de la incidencia de hidatidosis humana (en casos quirúrgicos del 19 al 4 por 100.000 habitantes/año). Sin embargo, a pesar del éxito de estas campañas, la hidatidosis quística continúa siendo un serio problema económico y de Salud Pública en las CC.AA consideradas endémicas^{4,95-97}.

Por tanto, es fundamental desarrollar una estrategia de control apropiada para una región endémica como Castilla y León, considerando todas las variables epidemiológicas conocidas e incluyendo factores socioculturales locales relacionados con la transmisión del parásito. Se deben mejorar todos los métodos de control sanitario y veterinario, organizar la estructura administrativa de la autoridad encargada de la campaña, desarrollar un programa de monitorización para conocer los progresos de las medidas aplicadas y dotar de los fondos económicos necesarios para asegurar la puesta en marcha completa de todas las fases del programa.

Teniendo en cuenta la elevada prevalencia de equinocosis en la población de cánidos en España (superior al 6%), el elevado censo ovino, la elevada eliminación de huevos por perro infectado (>70.000 huevos/día), la gran resistencia en el medio ambiente de estos huevos y el lento crecimiento de los quistes (durante años asintomáticos), podemos concluir que es muy probable que exista una clara infravaloración de la dimensión real del problema. De hecho, en el año 2004 se publicó un estudio en la provincia de Salamanca que hallaba una incidencia media 2 veces mayor que la registrada por el Sistema EDO de Castilla y León⁹². Además, los datos aportados por Pardo *et al.* muestran una transmisión activa de la hidatidosis dada la aparición de casos pediátricos⁹². Este estudio planteaba un sesgo inicial de selección, ya que sólo se recogieron casos

ingresados en el Hospital Universitario de Salamanca sin contabilizarse casos diagnosticados fuera de este ámbito (consultas ambulatorias especializadas, atención primaria y hospitales privados de la provincia), por lo que podemos suponer que el número de casos y la incidencia real de hidatidosis humana en la provincia de Salamanca es incluso superior (**Figura 8**). Estos datos se reafirman en un estudio posterior de 2015⁹⁵, que demuestra una alta incidencia (8.9 casos por 100000 años-persona) y una alta incidencia acumulada en algunas áreas rurales (2,76%). La presencia de un 20% de casos menores de 45 años y la persistencia de casos pediátricos sugieren una alta tasa de infección, aunque un análisis más exhaustivo de los resultados muestra un control lento y progresivo de esta enfermedad⁹⁵.

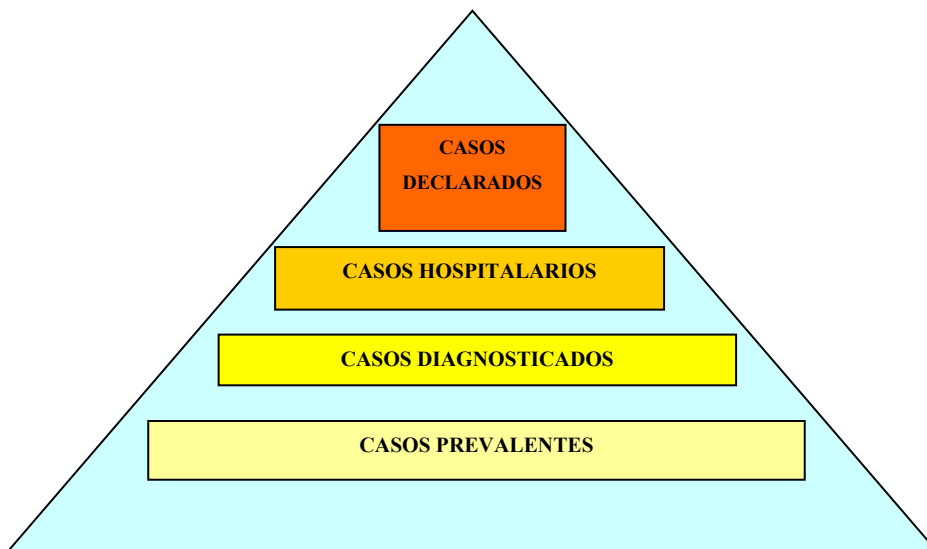


Figura 8. Esquema de la infradeclaración de casos de hidatidosis.

El empleo cada vez mayor de técnicas de radiodiagnóstico (con frecuentes diagnósticos incidentales) condiciona seguramente estas cifras⁹⁸, pero es posible que también exista un verdadero resurgimiento de la enfermedad⁹⁸. Este último hecho ya ha sido documentado en algunos países endémicos como Bulgaria, China o Marruecos, al tiempo que están apareciendo nuevos casos en países prácticamente libres de la enfermedad previamente, como Austria⁹⁹. Las razones que podrían explicar este fenómeno son muy variadas y van desde cambios climáticos que favorecen la supervivencia ambiental de huevos y quistes, hasta una disminución en el rigor de las campañas sanitarias para el control de la enfermedad.

b. Impacto de la inmigración en la epidemiología de la hidatidosis:

La inmigración ha aumentado durante las últimas 2 décadas en la Unión Europea. En España la inmigración ha presentado durante los últimos años un flujo cambiante, mayor en los años de boom económico (2000-2008) en los que entraron en España casi 5 millones de inmigrantes, con unos 700.000 de media anual, y un posterior descenso a partir del 2009 con un ritmo de 350.000 al año, entrando desde 2009 a 2012 unos 1.400.000, situándose en la actualidad entorno al 12% de la población (**Figura 9**). En cuanto al origen, predominan Rumanía, Marruecos, Reino Unido, Ecuador y China¹⁰⁰, presentando algunos de estos países alta prevalencia por lo que puede contribuir al aumento esta cestodosis^{37,101}.

A pesar de ello, hay poca bibliografía que analice el impacto de la inmigración en las cifras de hidatidosis, tanto en zona endémica como no, y los pocos trabajos que hay sí destacan la influencia de la inmigración. Un trabajo

publicado en Dinamarca objetivó que a pesar de ser una patología poco frecuente, estaba muy influida por el número de inmigrantes¹⁰². Rojo-Vázquez *et al.*, señala que el 21-60 % de los casos de hidatidosis hospitalarias corresponden a pacientes inmigrantes procedentes de países endémicos⁸⁹. Mucho menos frecuente es describir a la hidatidosis como enfermedad importada tras un viaje a una zona endémica¹⁰³.

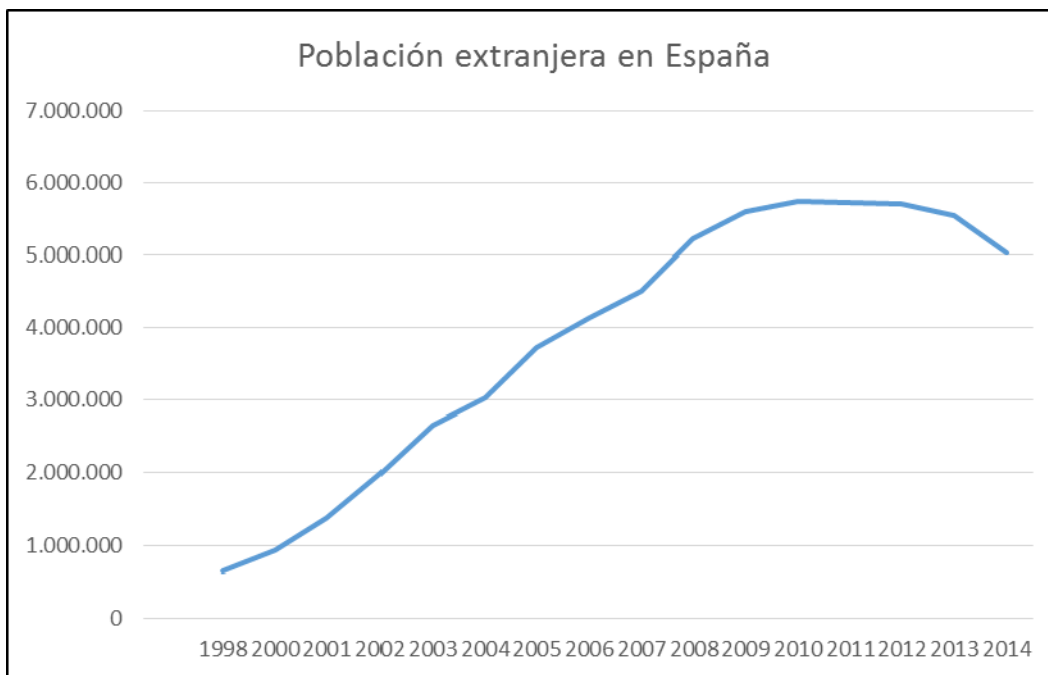


Figura 9: Número de extranjeros censados en España¹⁰⁰.

Hay que tener presente que la hidatidosis es una enfermedad crónica, compleja y que tiene características peculiares que implican dificultades en la evaluación de su magnitud⁸⁶. Por ello, los datos oficiales reportados están lejos de la situación epidemiológica real y la repercusión secundaria de la inmigración desde muchas áreas endémicas como el Norte y Este de África, Asia y América del Sur, es una cuestión a resolver^{86,98,104}.

c. Morbimortalidad asociada a complicaciones:

La mayoría de los quistes suelen cursar de forma asintomática¹². Como se ha mencionado previamente, se pueden desarrollar en cualquier órgano y, a medida que van creciendo, pueden producir, en general, tres tipos de complicaciones: mecánicas, infecciosas, inmunológicas o combinadas, sin ser ninguna de ellas específica.

Complicaciones mecánicas:

Se deben bien a la ruptura del quiste pudiendo dar complicaciones locales o fístulas a diferentes órganos, debido a la compresión y desplazamiento de estructuras adyacentes al quiste, manifestándose de forma tan diversa como los órganos en los que se asientan.

Cuando la hidatidosis está localizada en el hígado, los quistes pueden romperse, tal y como se define por la presencia de material hidatídico en el conducto biliar común, produciendo un cuadro clínico de colangitis aguda que puede ser potencialmente mortal¹⁰⁵. Existen tres tipos de ruptura descritas en la literatura: contenida, comunicante o directa¹⁰⁶.

La primera ocurre cuando se rompe la membrana endoquística pero la periquística se mantiene intacta, se debe a degeneración, traumatismo o respuesta al tratamiento instaurado; en la comunicante implica paso del contenido del quiste a los radicales biliares que se han introducido dentro del periquiste, y la directa se produce cuando se rompe tanto el periquiste como el endoquiste, permitiendo el paso libre de material hidatídico en la cavidad

peritoneal, la cavidad pleural, vísceras huecas y pared abdominal. Se produce el vaciamiento del quiste¹⁰⁶.

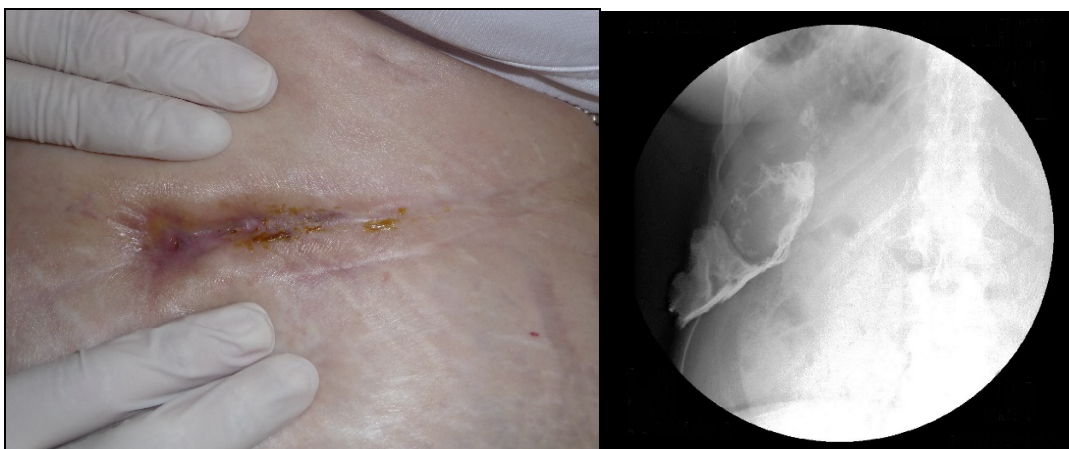
También pueden fistulizar hacia cualquier parte del organismo. Cuando lo realiza al árbol bronquial (**Figuras 10 y 11**), debido a una combinación de la presión del propio quiste hidatídico hacia el diafragma junto con el efecto destructivo de la infección sobreañadida, puede romperse dentro de la cavidad pulmonar y pleural y produce, en ocasiones, un derrame pleural eosinofílico¹⁰⁷. Se manifiesta como un cuadro de tos, vómita o dolor pleurítico. También hay descritas fístulas cutáneas con salida de material hidatídico al exterior¹⁰⁸ (**Figuras 12 y 13**), a la pared abdominal¹⁰⁹ o al duodeno¹¹⁰.



Figura 10 : TC coronal de fístula bronquial secundaria a quiste hidatídico de 5 cm (estadio 4) en segmento VII, VIII de paciente que debuta con vómita.



Figura 11: TC axial de fístula bronquial de paciente de figura previa.



Figuras 12 y 13: Presentación clínica y fistulografía de paciente con fístula cutánea secundaria a quiste de 4 cm en LHD.

Otra posibilidad es que haya compresión o invasión vascular del propio quiste sobre las venas suprahepáticas, cava inferior o vena porta, pudiendo producir hipertensión portal y cirrosis hepática, trombosis con cavenomatosis secundaria o un síndrome de Budd-Chiari¹¹¹ (**Figuras 14 y 15**).



Figura 14: Paciente con síndrome de Budd-Chiari secundario a quiste hidatídico de 4 cm (estadio 4) en segmento VIII.

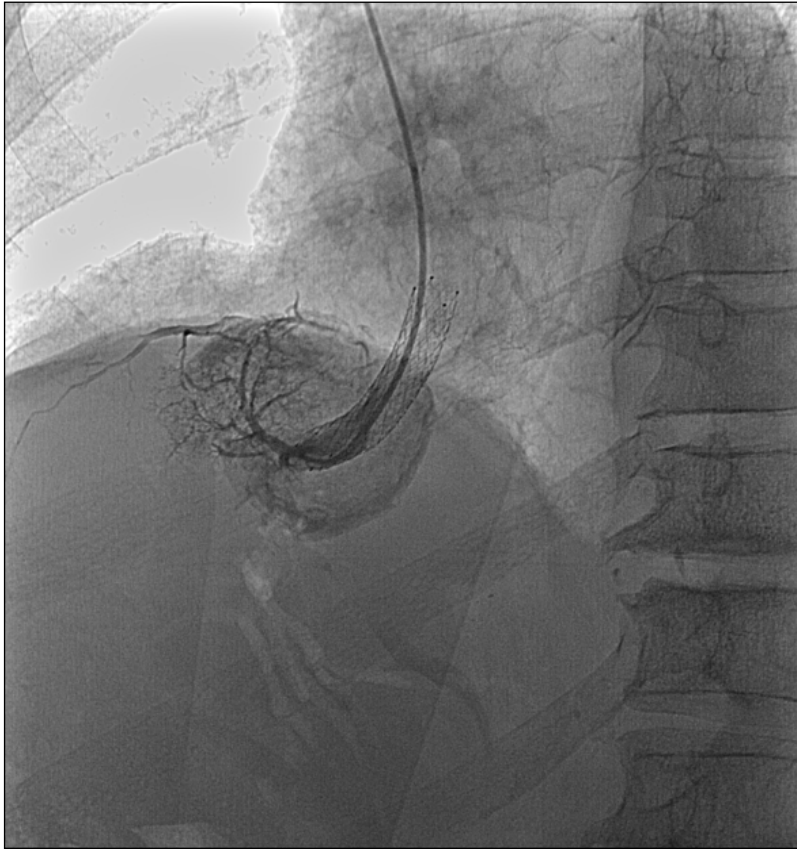
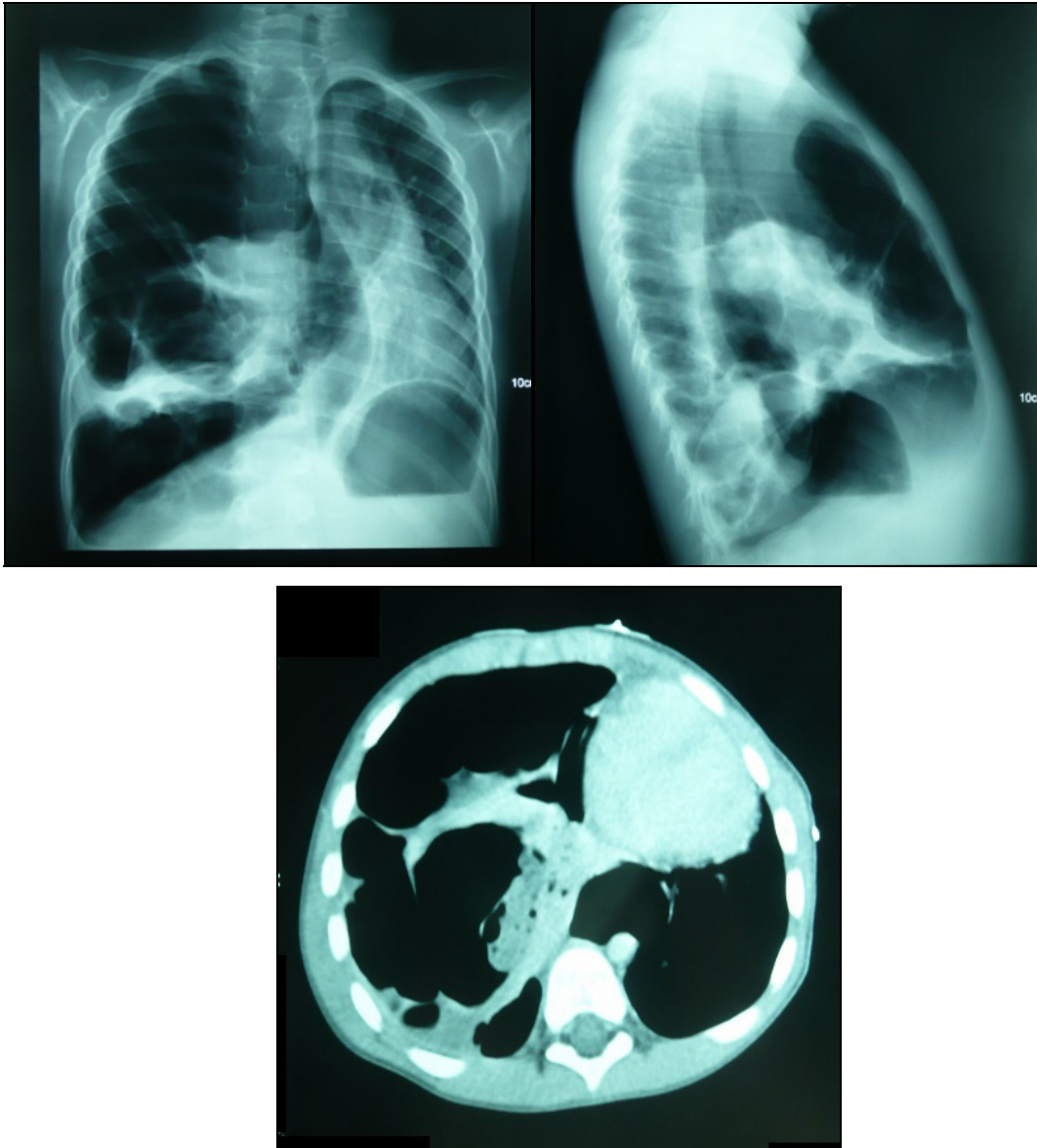


Figura 15: Flebografía tras colocación de stent en la vena suprahepática izquierda la paciente anterior.

En caso de que la localización sea pulmonar, también se puede producir ruptura (**Figuras 16, 17 y 18**) con sobreinfección añadida o un cuadro de hemoptisis masiva que puede comprometer la vida del paciente¹¹². Si se localiza en el bazo (en algunas series ocupa el tercer puesto de frecuencia en la localización) puede haber una diseminación peritoneal o sistémica que se manifiesta como dolor abdominal, esplenomegalia y fiebre^{113,114}. Si la diseminación es ósea (se da, sobre todo, en la columna vertebral), puede existir un cuadro difícilmente distinguible de un mal de Pott o de una osteomielitis

crónica¹¹⁵. Otras localizaciones son el músculo¹¹⁶, el peritoneo¹¹⁷, el cerebro¹¹⁸, incluso puede producir cuadros menos frecuentes como embolismos vasculares¹¹⁹ o cólicos renales¹²⁰.



Figuras 16, 17 y 18: Rx y TC de ruptura quiste pulmonar en niño de 5 años.

La eosinofilia está presente hasta en un 60% de los casos, asociado clásicamente a rotura¹²¹. Ecográficamente se ha asociado al estadio 2 (CE WHO ultrasonographic classification)¹²².

Las serologías disponibles son muchas, con una sensibilidad variable que oscila del 60 al 100%. Entre las más habituales citamos las técnicas de HAI y ELISA para la detección de IgG específica, la rentabilidad varía dependiendo de la técnica, la localización del quiste y las características de éste en el momento del diagnóstico¹²³.

Complicaciones infecciosas:

Cuando se produce ruptura del quiste, puede ser colonizado por bacterias, produciéndose un absceso con manifestaciones similares a las de cualquier absceso piógeno^{122,124}.

Esta forma de presentación es frecuente (1-8%)¹⁷, probablemente esté originada en los órganos colindantes al quiste hidatídico (vía biliar o árbol bronquial) o como una complicación de una bacteriemia de cualquier etiología.

El microorganismo y las manifestaciones clínicas dependen de la localización del quiste. Se ha descrito *Aspergillus* spp. en pacientes cuya localización era pulmonar con gran variabilidad clínica (desde asintomáticos hasta presentar tos, hemoptisis, dolor torácico y fiebre)^{122,125}. Respecto a las bacterias más frecuentemente aisladas son cocos gram positivos y bacilos gram negativos (igual que en los casos de localización hepática) pudiendo llegar a presentar sepsis severa y muerte por esta causa¹².

Complicaciones inmunológicas:

Las reacciones anafilactoides clásicas como urticaria-angioedema, asma bronquial e incluso colapso circulatorio son las reacciones de hipersensibilidad más frecuentes. Están descritas otras mediadas por mecanismos de hipersensibilidad tipo III, con formación de inmunocomplejos circulantes que pueden depositarse en diferentes tejidos, así se describen glomerulonefritis por depósitos de inmunocomplejos cuando lo realizan a nivel renal¹²⁶. Dentro de las complicaciones graves están las reacciones anafilácticas debidas a reacciones inmunes o de hipersensibilidad (HPS)¹²⁷.

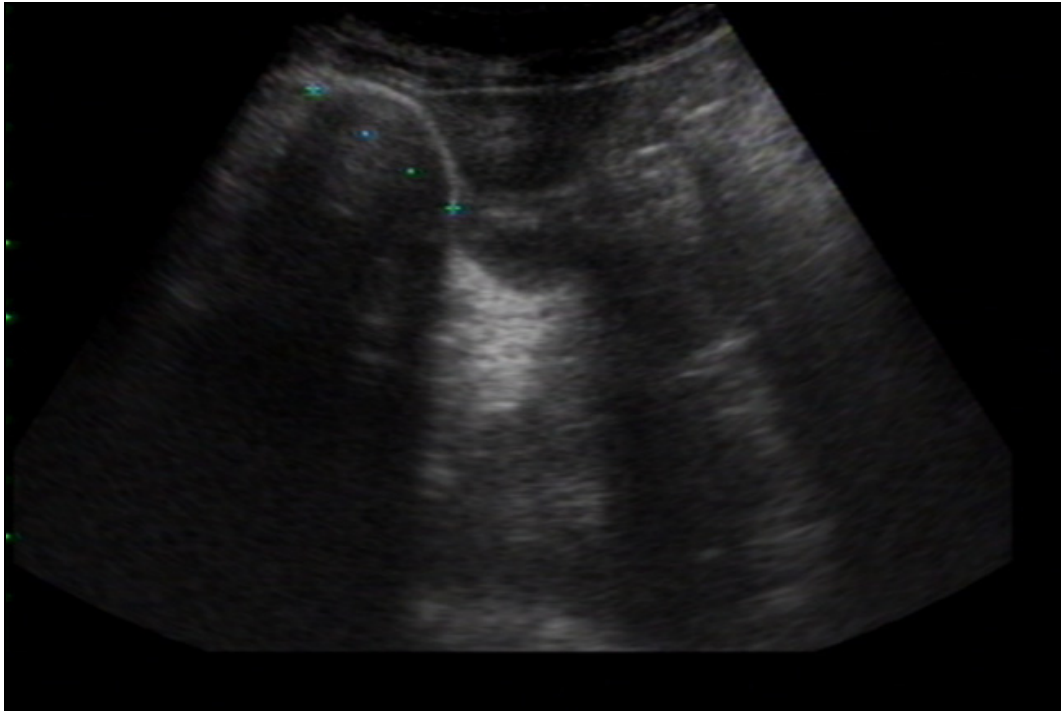
En estos casos, las manifestaciones clínicas más importantes son las hemodinámicas. La más frecuente es el shock (81%). Se han estudiado en modelos murinos las alteraciones hemodinámicas secundarias a la anafilaxia de origen parasitario, encontrando en las fases más precoces una redistribución del flujo sanguíneo hacia el riñón, sistema nervioso central, hígado y corazón con una disminución del flujo sanguíneo esplácnico. Posteriormente se produce una disminución del gasto cardíaco, perfusión periférica, frecuencia cardíaca y resistencias periféricas¹²⁸.

Otras manifestaciones frecuentes que presentan éstos enfermos son las dermatológicas que ocurren hasta en el 88 % de los pacientes. Las más frecuentes son urticaria, seguida del flushing y del angioedema¹²⁹⁻¹³¹. Además, en ocasiones, estas manifestaciones pueden preceder incluso en años a las hemodinámicas, siendo la forma de debut¹³². A las manifestaciones propiamente anafilácticas se asocian otras mecánicas en la localización del quiste hidatídico

roto, como son el dolor abdominal y torácico fundamentalmente, que se encuentran hasta en un 28 % de todos los casos revisados.



Figura 19: Dermatitis urticariforme secundaria a dos quistes hepáticos de 3 y 4 cm (estadio 4) de localización en segmento V.



Figuras 20: Ecografía de paciente de figura anterior.

Analíticamente, la alteración más frecuente es la leucocitosis, asociada probablemente a la situación de estrés. La eosinofilia es un dato infrecuente, encontrándose en el 21% de los casos y siendo en general, leve¹³¹.

A pesar de la conocida morbilidad de la hidatidosis, sin embargo, hay pocos estudios que analicen la mortalidad asociada a la infección por *E. granulosus*^{12,133}. En éstos se demuestra que, a pesar de que la hidatidosis es una patología aparentemente “*benigna*” y con diferentes alternativas terapéuticas, existe una tasa de mortalidad directamente atribuible a complicaciones asociadas a la misma^{11,12}.

De hecho, nuestro grupo como parte inicial de este Trabajo de Tesis Doctoral demostró en 2014, una tasa de mortalidad por hidatidosis de 3,1 por 10⁵ años-persona y una tasa de letalidad estimada de 1,94%¹². Estos resultados fueron mayores a los descritos en Chile, cuya tasa de mortalidad variaba desde 0.13 hasta 0.20 por 100000 habitantes año¹³³. Ambos estudios demostraron que la única variable que contribuye a la mortalidad es la edad, sobre todo a partir de los 65 años.

Hay que tener en cuenta que entre los pacientes fallecidos de la cohorte Salmantina había casos que no se habían tratado porque eran mayores y tenían comorbilidad asociada. Éste, junto los demás datos publicados acerca de la baja tasa de mortalidad asociada a intervención quirúrgica del quiste hepático y torácico no complicado^{134,135}, nos hace concluir que la opción de “ver y esperar” debería ser empleada sólo en pacientes seleccionados.

Con respecto a las complicaciones relacionadas con la mortalidad, se han descrito sobre todo las mecánicas, como la rotura del quiste en la vía biliar o hipertensión portal asociada a compresión o trombosis de la vena porta y/o suprahepática, que se asocia a complicaciones infecciosas por bacterias gram positivas y gram negativas. También está descrito un fallecimiento por hemoptisis masiva. Aunque en la literatura está descrita, no hallamos ninguna muerte por complicaciones alérgicas¹².

d. Impacto socioeconómico de la enfermedad.

Análisis recientes han demostrado que la hidatidosis no sólo es una enfermedad reemergente, como hemos comentado previamente, sino que

presenta un gran impacto en cuanto a pérdidas económicas e incapacidad ajustada por años de vida (DAYLs disability adjusted life years). Según un estudio reciente, las pérdidas económicas mundiales serían de 193.529.740 US \$ anuales¹³⁶. Si estas cifras se ajustan por la estimación que se hace de los casos no declarados y la renta per cápita, se incrementan hasta 1.918.318.955 US \$. En España se estima que están por encima de 130 millones de €¹³⁷. En la **figura 21**, que relaciona las pérdidas económicas y los DAYLs, observamos que la hidatidosis se sitúa por encima de enfermedades como el dengue o la enfermedad de Chagas¹³⁶.

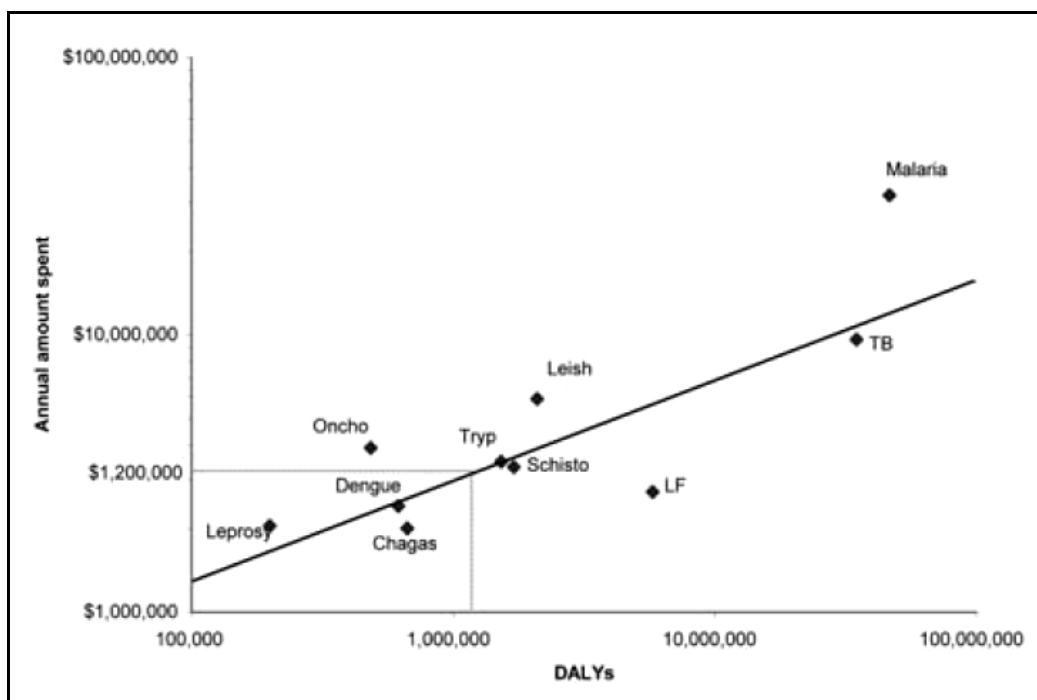


Figura 21. Relación de las pérdidas económicas y los DAYLs para distintas enfermedades¹³⁶.

Existen datos económicos publicados en la provincia de Álava¹³⁷, donde se calcula el costo incurrido a la hidatidosis teniendo en cuenta los costes directos (diagnóstico, tratamiento, atención médica a los seres humanos y el control de cadáveres de animales fallecidos) y los indirectos (pérdidas de productividad en los seres humanos y la reducción en el crecimiento, la fecundidad y la producción de leche en ganadería). Este estudio contaba con un total de 13 casos en 2005 y se estimó un coste total medio entre 61.864 € (IC 95%: 47.304€–76.590€) y 360.466€ (IC 95%: 76.424€–752.469€). El rango de variación observada depende de los escenarios epidemiológicos según se considere en mayor o menor medida la pérdida de productividad asociada a los casos no diagnosticados. En comparación con otros agentes zoonóticos en España, el coste humano estimado de hidatidosis en Álava en 2005 (35.590 €- 335.380 €) es similar a la establecida en Málaga para la brucelosis humana (374.567€).

Benner *et al.*, realizaron un estudio también en 2005 para estimar las pérdidas económicas totales debidas a la equinocosis quística humana y animal (CE) en España¹³⁷. En éste se calcularon tanto los costos directos que fueron los asociados con el diagnóstico, al tratamiento quirúrgico o quimioterapéutico, a la asistencia médica y hospitalización en los seres humanos, y a la condena de los despojos de ganado (ovejas, cabras, vacas y cerdos), como los costos indirectos que comprenden las pérdidas de productividad humanos, la reducción en el crecimiento, fecundidad y la producción de leche en el ganado. La pérdida económica general atribuibles a la EQ en los seres humanos y los animales en 2005 se estimó en 148.964.534 € (IC 95%: 21.980.446 a 394.012.706). Las pérdidas humanas asociadas se estimaron en € 133.416.601 (IC

del 95%: 6.658.738-379.273.434) y las pérdidas asociadas con animales a los 15.532.242 (IC del 95%: 13.447.378 a 17.789.491).

A nivel internacional, existen estudios en países de la cuenca mediterránea africana que estiman las pérdidas directas e indirectas significativas en los seres humanos y los animales de aproximadamente 10-19 millones de dólares anualmente¹³⁸. En países de Latinoamérica, como Uruguay, hay estudios donde el costo mínimo estimado es de 2,9 millones de dólares al año, basándose en los costes de expropiación de los residuos infectados junto con los costes reales del tratamiento hospitalario de los casos humanos, y el coste máximo es de 22.100.000 de \$ al año, incluyéndose las pérdidas de producción resultantes de una menor eficiencia de la ganadería y la reducción de los ingresos de las personas debidos a enfermedad¹³⁹.

En Irán, el número medio de casos quirúrgicos entre 2000 y 2009 se estimó en 1295 y el número de individuos asintomáticos que viven en el país se estimó en 635.232 (IC 95%; IC 149.466-1.120.998). Con estos datos, el costo anual total de la hidatidosis en Irán se estimó en 232,3 millones de \$ (IC 95% US 103,1 \$ hasta 397,8 millones\$), incluidos los costes tanto directos como indirectos. El coste asociado a la hidatidosis humana se estimó en 93,39 millones de \$ (IC 95% 6,1-222700000 \$) y el costo anual asociado a la hidatidosis en el ganado se estimó en 132 millones de \$ (IC 95% 61,8 \$ hasta 246,5 millones \$). El costo por caso humano quirúrgico se estimó en 1.539 de \$. Con todo esto, podemos deducir el gran impacto económico en Irán, siendo aproximándose al 0,03% del producto interior bruto del país¹⁴⁰.

En Perú también se realizó un estudio basado en las fuentes oficiales de información, que muy probablemente subestima la verdadera magnitud del problema y, sin embargo, es suficiente para ilustrar el impacto económico negativo de la EQ en el Perú. Los resultados fueron de un coste total estimado de la hidatidosis humana de 2.420.348 \$ (IC 95%: 1.118.384-4.812.722) por año. Los costos totales de ganado asociada estimados oscilaron entre 196.681 \$ (IC 95%: 141.641-251.629) si se tomaran sólo pérdidas directas (es decir, el ganado y la destrucción del hígado de oveja) y 3.846.754 \$ (IC del 95%: 2.676.181-4.911.383) si se consideran las pérdidas de producción adicionales (condena del hígado, disminución de peso en canal, pérdidas de lana, disminución de la producción de leche). En cuanto a los DALYs, se estimaron 1139 (IC 95%: 861-1,489) debido a los casos quirúrgicos¹⁴¹.

Estos datos apoyan la necesidad de realizar una buena política sanitaria para realizar vigilancia adecuada e implementar medidas de control eficaces que eviten la propagación y el recrudecimiento de la enfermedad. Para ello sería necesario establecer, a un costo relativamente bajo, registros nacionales con la entrada electrónica de datos en Internet, siguiendo el ejemplo dado por el Registro Europeo de la equinococosis alveolar¹⁴². El registro ayudaría a agilizar la recogida de datos, al eliminar la necesidad de la evaluación y la integración de datos por separado de varias regiones, evitando la duplicidad de datos de los pacientes que acceden a diferentes establecimientos de salud a través del tiempo, y al proporcionar los datos clínicos y epidemiológicos tan necesarios y sólo accesibles para los clínicos individuales. El registro podría ser utilizado como una herramienta para priorizar las medidas de control de una enfermedad que es prevenible.

1.3 CONSIDERACIONES FINALES Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

Por todo lo expuesto, justificamos esta Tesis Doctoral por lo siguiente:

- i. La hidatidosis humana es una enfermedad endémica en nuestra área. En la actualidad se desconocen algunos aspectos epidemiológicos básicos en esta parasitosis.
- ii. La evolución de la hidatidosis se puede prolongar de forma paucisintomática durante décadas antes de su diagnóstico.
- iii. Las complicaciones de la hidatidosis son múltiples, frecuentes y en ocasiones graves.
- iv. Los diferentes tratamientos existentes no son óptimos.
- v. El coste económico de la hidatidosis está por precisar en áreas endémicas.

Por todo ello, realizamos un estudio para ampliar los conocimientos de esta cestodosis.

2. Objetivos

El **objetivo general** de este proyecto doctoral es:

Analizar la situación epidemiológica y clínica de la hidatidosis humana de los pacientes atendidos en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca durante el periodo comprendido entre los años 1998 y 2014.

Los **objetivos específicos** de este proyecto doctoral son:

1. Analizar la epidemiología de la hidatidosis atendida en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca durante los años comprendidos entre 1998 y 2014.
2. Evaluar el impacto de la inmigración respecto a la hidatidosis atendida en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca durante el periodo a estudio.
3. Conocer la evolución natural del quiste hidatídico en estos pacientes tras el diagnóstico de la enfermedad.
4. Evaluar la morbimortalidad por hidatidosis en nuestra área.
5. Analizar los distintos tratamientos aplicados en el manejo de la hidatidosis, así como las complicaciones asociadas y la evolución de la enfermedad en relación con las diferentes terapias aplicadas: análisis de supervivencia de la cohorte.
6. Estimar el coste económico atribuido a la hidatidosis en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca durante el periodo a estudio.

3. Pacientes y Métodos

3.1 DISEÑO Y ÁMBITO DE ESTUDIO.

Para alcanzar los objetivos planteados diseñamos un estudio epidemiológico descriptivo, longitudinal, retrospectivo de una cohorte de los pacientes diagnosticados de hidatidosis desde el año 1998 al 2014 en el CAUSA.

El ámbito de estudio lo constituyó el Área de Salud de Salamanca, una provincia situada en el sudoeste de la comunidad autónoma de Castilla y León (**Figura 22**). Su capital es la ciudad de Salamanca. Limita con la provincia de Zamora al norte, con la de Valladolid al noreste, con la de Ávila al este, con la de Cáceres al sur y con Portugal al oeste. Tiene una superficie de 12.349,06 km² y una población aproximada de 350000 habitantes, el impacto de la población inmigrante se describe en la **tabla 2**.



Figura 22: Ubicación de Salamanca

Tabla 2: Población en la provincia de Salamanca del 1998-2014 según el INE¹⁰⁰.

Año	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	
Españoles	347.582	349.148	347.362	346.525	342.253	341.237	342.146	341.334	
Extranjeros	1.968	1.980	2.371	3.684	4.867	7.034	8.838	11.080	
TOTAL	349.550	351.128	349.733	350.209	347.120	348.271	350.984	352.414	
Año	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Españoles	340.606	339.019	338.049	337.289	336.113	335.317	332.733	329.277	328.522
Extranjeros	12.504	12.307	15.355	17.319	17.506	17.669	17.831	16.271	13.937
TOTAL	353.110	351.326	353.404	354.608	353.619	352.986	350.564	345.548	342.459

En el año 2014 la provincia contaba con 342.459 habitantes, de los cuales 148.042 vivían en la capital provincial. Tras la ciudad de Salamanca, los municipios salmantinos que superaban los 5.000 habitantes eran Santa Marta de Tormes, Béjar, Ciudad Rodrigo, Villamayor de la Armuña, Carbajosa de la Sagrada, Peñaranda de Bracamonte, Villares de la Reina, Guijuelo y Alba de Tormes¹⁰⁰.

3.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO Y SELECCIÓN DE PACIENTES.

La **POBLACIÓN DE ESTUDIO**: La población diana estaba constituida por los pacientes diagnosticados de hidatidosis en el CAUSA durante el periodo 1998-2014.

Para la **SELECCIÓN DE LOS PACIENTES**, obtuvimos los datos a través de la Unidad de Documentación del CAUSA, realizando la clasificación de acuerdo con

los criterios propuestos por la Organización Mundial de la Salud. De este modo, se seleccionaron a los pacientes cuya codificación en la novena Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9) fue de 122.0 a 122.9.

Este Proyecto de Tesis Doctoral contó con la aprobación del Comité Ético del Complejo Clínico Universitario de Salamanca (**anexo 1**).

- ✓ **Criterios de inclusión:** Pacientes codificados como hidatidosis (CIE-9; 122.0-122.9) en la Unidad de Documentación del CAUSA.
- ✓ **Criterios de exclusión:** Pacientes que presentan datos incompletos o los enfermos cuyos quistes, tras valoración de la historia clínica, no tengan origen hidatídico siguiendo los criterios de la OMS¹³:

Caso posible: Cualquier paciente con una historia clínica o epidemiológica compatible, y con hallazgos radiológicos o serología positiva para hidatidosis quística.

Caso probable: Cualquier paciente con la combinación de historia clínica, historia epidemiológica, hallazgos ecográficos y serología positiva para hidatidosis quística en 2 ocasiones.

Caso confirmado: Lo previo más uno de los siguientes (1) demostración de protoescolices o sus componentes, usando microscopia directa o biología molecular, en el contenido quístico aspirado por punción percutánea o en la cirugía, o (2) cambios en la apariencia ecográfica como por ejemplo el desprendimiento de la capa endoquística en el quiste CE1 y convertirse en un estadio CE3a, o solidificación de una CE2 o CE3b y convertirse a un estadio CE4 tras administración de albendazol (al menos 3 meses) o espontáneamente.

La población accesible o **MUESTRA** objeto de estudio estuvo constituida por 550 pacientes diagnosticados de hidatidosis en el CAUSA durante el período de tiempo comprendido entre los años 1998 a 2014.

3.3 FUENTES DE INFORMACIÓN.

Para el cumplimiento de los objetivos marcados el equipo investigador elaboró un protocolo de recogida de datos (**anexo 2**) en base a las características de la hidatidosis, que incluye los siguientes ítems.

Para la consecución del **objetivo específico número 1** se recogieron las variables epidemiológicas principales:

- Datos de filiación: Número de paciente, número de historia clínica, nombre y apellidos.
- Situación temporal: Año de cohorte que se está estudiando (1998-2014), fecha de diagnóstico, fecha de inclusión en la cohorte, fecha de nacimiento y edad.
- Relación con la hidatidosis: Diagnóstico primario/diagnóstico secundario, antecedente o recidiva.
- Número de episodios causados por hidatidosis.
- Antecedentes epidemiológicos: Lugar de residencia, código postal, hábitat (rural/urbano), contacto con animales, trabajo (agricultor/ganadero/veterinario/biólogo/otro/no especificado) y nacionalidad.

Para la consecución del **objetivo específico número 2** se buscó específicamente la nacionalidad y en caso de que fuera inmigrante se concretó el origen del mismo.

- Antecedentes clínicos: Enfermedades médico-quirúrgicas, consumo de fármacos, inmunodepresión y tipo de inmunodepresión.
- Historia clínica: Asintomático/complicación.
- Analítica: Eosinofilia, Serología e IgE.
- Imagen radiológica: Quiste único/múltiple, número de quistes, localización del quiste, segmento hepático o pulmonar. Estadio de la OMS en caso de quistes hepáticos¹⁹. Tamaño del quiste mayor en centímetros. Para lograr el **objetivo específico número 3** se midió tamaño del quiste en la prueba de imagen inicial y se comparó con el tamaño durante el seguimiento, teniendo en cuenta la localización, el tamaño y el estadio de la OMS.

- Evidencia de complicaciones: Mecánica /infecciosa/alérgica.

- *Exitus letalis*.

Para alcanzar el **objetivo específico número 4** se recogieron las características de los quistes que presentan complicaciones: Se analizaron las diferentes complicaciones mecánicas, como compresión, ruptura (contenida, comunicante o directa) o fístulas, valorando específicamente las fístulas presentes antes de recibir tratamiento quirúrgico; se estudiaron los diferentes cuadros clínicos sugerentes de sobreinfección, la microbiología causante de la infección y la localización del mismo; se recogieron las principales afectaciones alérgicas como rinitis, conjuntivitis, dermatitis o shock anafiláctico y se estudiaron los *Exitus letalis* de la cohorte así como los causados como consecuencia directa de la Hidatidosis .

- Tratamiento. Seguimiento. Tiempo de seguimiento (fecha de última atención hospitalaria-fecha de inclusión en la cohorte) y tiempo de

máximo seguimiento (fecha de última atención hospitalaria-fecha de diagnóstico).

Para la obtención del **objetivo específico número 5** se analizó el tipo de tratamiento (Ninguno/médico/quirúrgico/PAIR/Combinado), así como las complicaciones asociadas al mismo. Se comprobaron los pacientes que han tenido una recidiva y se recogieron las características de los mismos. Se analizó el tiempo de seguimiento y se relacionó con el tratamiento recibido.

- Fecha de ingreso. Fecha de alta. Estancia media hospitalaria.

Para lograr el **objetivo específico número 6** se estimó el coste según las pruebas complementarias, el tratamiento recibido, y la estancia media hospitalaria.

DEFINICIONES:

- **Rural:** Reside en una población de menos de 5000 habitantes.
- **Urbano:** Reside en una población de más de 5000 habitantes.
- **Contacto con animales:** Relación o vínculo por diferentes motivos (recreativo/profesional) con animales domésticos o salvajes
- **Diagnóstico primario:** La hidatidosis es el motivo del ingreso hospitalario de dicho episodio.
- **Diagnóstico secundario:** El diagnóstico principal que motiva el ingreso es otro diferente a la hidatidosis.
- **Recidiva:** Aparición de nuevos quistes activos tras haber recibido tratamiento teóricamente curativo¹⁴³.
- **Eosinofilia:** Se considera eosinofilia cuando el número total de eosinófilos circulantes en sangre es superior a 450/ μ L¹⁴⁴.

- **Serología:** Mediante determinación cuantitativa de anticuerpos frente a *E. granulosus* por hemaglutinación indirecta. La técnica empleada es Hydatidose Fumouze (casa comercial Fumouze Diagnostics, Paris, Francia) y se considera positivo cuando tiene un valor mayor de 1/80.
- **IgE:** Se considera se considera positivo cuando hay un incremento en sangre periférica mayor de 100 U/mL¹⁴⁵.
- **Estadio:** Clasificación de las lesiones quísticas hidatídicas basada en sus características ecográficas propuesta por la OMS en 2003 (**Tabla 3**).

Tabla 3: Clasificación de la OMS¹⁹.

Estadio	Hallazgos ecográficos
CL	Lesión quística unilocular si pared visible.
CE1	Lesión unilocular con pared quística visible, arenilla hidatídica y signo de los copos de nieve.
CE2	Lesión multivesicular, multiseptada, signo del panal de abejas y veicular hijas visibles.
CE3	Lesión unilocular con desprendimiento de la membrana laminar dentro del quiste, signo del camalote.
CE4	Lesión heterogénea hiper o hipoecogénica, sin vesículas hijas, con contenido degenerativo.
CE5	Calcificación de la pared quística, total o parcial.

Dicho protocolo se cumplimentó a partir de las **historias clínicas** de los pacientes, que constituyó nuestra fuente básica de datos.

3.4 TRABAJO DE CAMPO.

FASES DEL ESTUDIO.

- 1ª. Revisión sistemática de la literatura y evidencia científica disponible con el fin de actualizar los conocimientos y seleccionar los mejores argumentos científicos para plantear las diferentes problemáticas en torno a la hidatidosis y tomar decisiones en la práctica asistencial diaria.
- 2ª. Elaboración del protocolo con los diferentes ítems para cumplir los objetivos del estudio.
- 3ª. Diseño y elaboración de la Base de Datos.
- 4ª. Reclutamiento de pacientes durante los años 1998-2014.
- 5ª. Revisión de las historias clínicas y recogida de datos.
- 6ª. Realización y aplicación de las diferentes herramientas estadísticas para cumplir los diferentes objetivos del estudio.
- 7ª. Análisis e interpretación de los resultados.
- 8ª. Escritura del trabajo de Tesis Doctoral.

3.5 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS.

La base de datos se construyó con el software *FileMaker 12*. Posteriormente, los datos se exportaron al programa estadístico *IBM SPSS Statistics 21.0* (<http://www.spss.com>) para su explotación estadística.

En el tratamiento de la información obtenida se han utilizado diversos enfoques estadísticos:

Análisis univariante o univariado: Estudio descriptivo de distribución de frecuencias de todas las variables cualitativas analizadas y la correspondiente estadística descriptiva de las variables cuantitativas incluidas en el estudio.

- Los resultados cuantitativos se expresaron en forma de media, mediana y desviación estándar o rango/amplitud del intervalo-

Los resultados cualitativos se expresaron en forma de frecuencias absolutas y relativas (porcentaje o *proporción*) y se acompañaron de los respectivos *intervalos de confianza (IC) del 95% para una proporción*, que nos permitió estimar el parámetro poblacional a partir de los valores que las variables ofrecen en los individuos de la muestra.

Análisis bivalente y multivalente: Se han utilizado las pruebas paramétricas y no paramétricas adecuadas en función de la naturaleza de las variables (cualitativas o cuantitativas) controladas y se han aplicado los procedimientos y técnicas de análisis oportunas, teniendo en consideración dos (modelos bivariantes) o más variables (modelos multivalentes) simultáneamente.

- **Análisis bivalente:** Para comparar variables cualitativas o categóricas la fuerza de la asociación se midió con el estadístico *Chi-cuadrado (X^2) de Pearson* y la estimación de la *Odds Ratio (OR)*, que se acompañó del correspondiente *IC 95% para la OR*, que analizó la precisión. Para comparar medias de las variables cuantitativas se aplicó la *T de Student*, *ANOVA* y *MLG (Modelo Lineal General)*.

- **Análisis multivariante:** Las variables que revelaron significación estadística en la fase anterior fueron analizadas mediante procedimientos y técnicas de ajuste multivariante: *modelo de regresión*. Dado que la variable dependiente o resultado es cualitativa o categórica, aplicamos la Regresión Logística, en vez de utilizar la regresión lineal, que nos permitió, a partir de los *coeficientes de regresión (β)* de las variables independientes introducidas en el modelo, obtener directamente el OR de cada una de ellas. La construcción del modelo logístico se efectuó, por un lado, siguiendo el método *“Introducir”*, que permite al investigador tomar el mando y decidir qué variables se introducen o extraen del modelo; y, por otro lado, con procedimientos automáticos *“Adelante”* y *“Atrás”*, basados en la prueba de la *razón de verosimilitud (RV)*. Al aplicar la Regresión Logística lo que se pretendió fué expresar la probabilidad de que ocurra el evento en cuestión como función de ciertas variables que se presumen relevantes o influyentes.

El *nivel de significación estadística* asumido por el equipo investigador fue el 5% ($p < 0,05$).

También se han incluido en este trabajo de investigación medidas de frecuencia epidemiológicas, como las **tasas de incidencia anual y de período**, y que se calcularon dividiendo el número de casos nuevos de enfermedad observados en el período temporal definido (un año y diez años, respectivamente) entre el total de períodos libres de enfermedad en tiempo-persona durante el período de observación definido en el estudio, multiplicado por 100.000.

Tasa de incidencia =

$$\frac{\text{Nº de casos nuevos de enfermedad en un período determinado}}{\text{total de períodos libres de enfermedad durante el período de observación definido (años-persona)}} \times 100.000$$

Expresado como "*casos por 10⁵ año-persona*".

Como en este caso no fue posible medir con precisión los períodos libres de enfermedad, el valor total del tiempo-persona en riesgo pudo estimarse, de manera aproximada y satisfactoria, multiplicando el tamaño medio de la población en estudio por la duración del período de observación. De este modo, los denominadores se obtuvieron a partir de las cifras de población del Padrón publicadas por el INE¹⁰⁰.

4. Resultados

4.1 ANÁLISIS DEL PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE LA HIDATIDOSIS ATENDIDA EN EL CAUSA DURANTE EL PERIODO 1998-2014.

Un total de 550 pacientes atendidos en el CAUSA se incluyeron en el estudio, cuyas principales características epidemiológicas se detallan en la **tabla 4**.

Tabla 4: Principales características demográficas de los pacientes del estudio.

Variables	Pacientes n (%)
Edad media \pmDE (años)	60,7 \pm 20,4
Sexo (%)	
Varones	321 (58,4)
Ámbito (%)	
Rural	375 (68,2)
Urbano	175 (31,8)
Actividad profesional (%)	
Ganadero	43 (7,8)
Agricultor	14 (2,5)
Otros	106 (19,3)
No especificado	387 (70,4)
Contacto con animales (%)	121 (22,2)

De los sujetos incluidos en el estudio 321 (58,4%) eran varones y 229 (41,6%) mujeres. La distribución por sexo y edad se describe en la **Figura 23**.

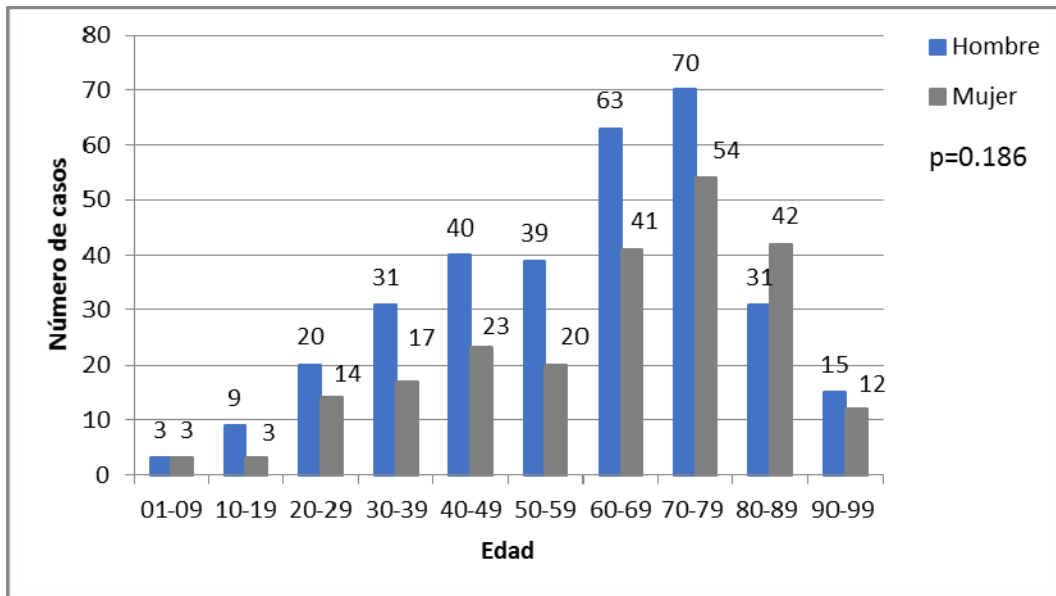


Figura 23: Relación del sexo y la edad de la cohorte.

La mayoría de los pacientes analizados residían en Salamanca, 470 (85,5%), en Zamora 27 (4,9%) y en Cáceres 22 (4,0%). Menos frecuentes eran los pacientes provenientes de Ávila 15 (2,7%), León 9 (1,6%), Palencia 3 (0,5%), Burgos 2 (0,4%), Madrid 1 (0,2%) y Álava 1 (0,2%) (**Figura 24**).

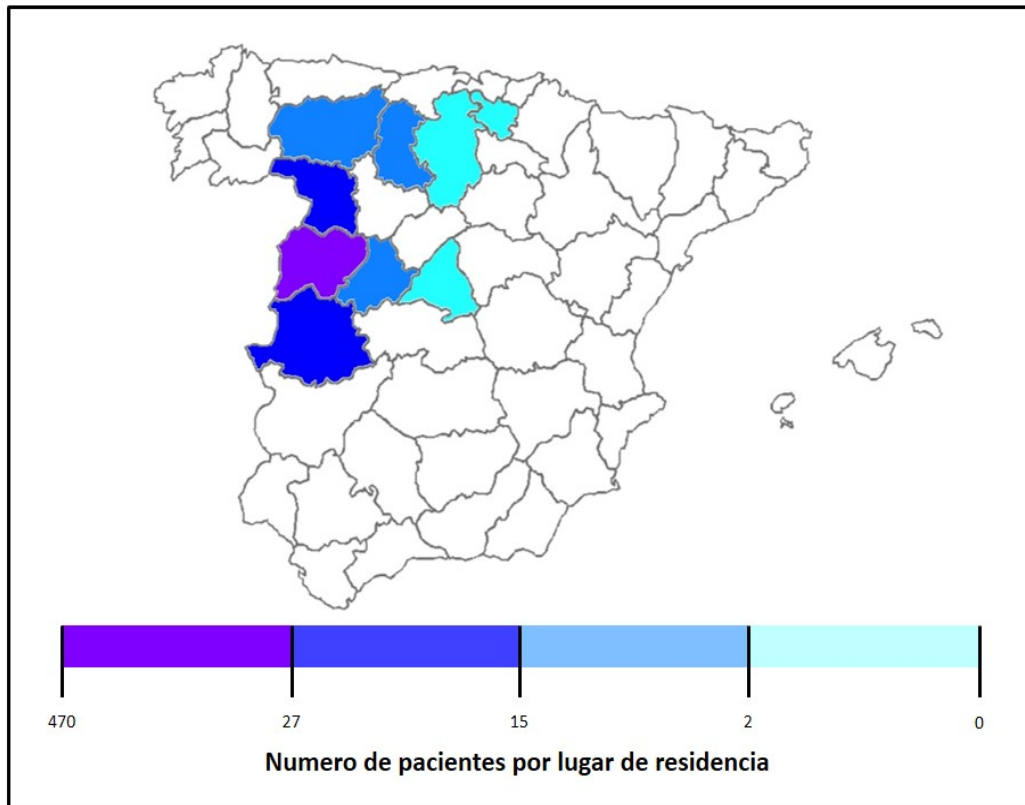


Figura 24: Lugar de residencia de los pacientes incluidos en la cohorte.

En Salamanca detectamos 3 áreas geográficas con una alta incidencia acumulada de hidatidosis: Salamanca capital, un área situada en el sur y otra en el noroeste de la provincia. La tasa del periodo urbano era de 4,77 por 10^5 años-persona y la tasa rural era de 16,02 por 10^5 años-persona.

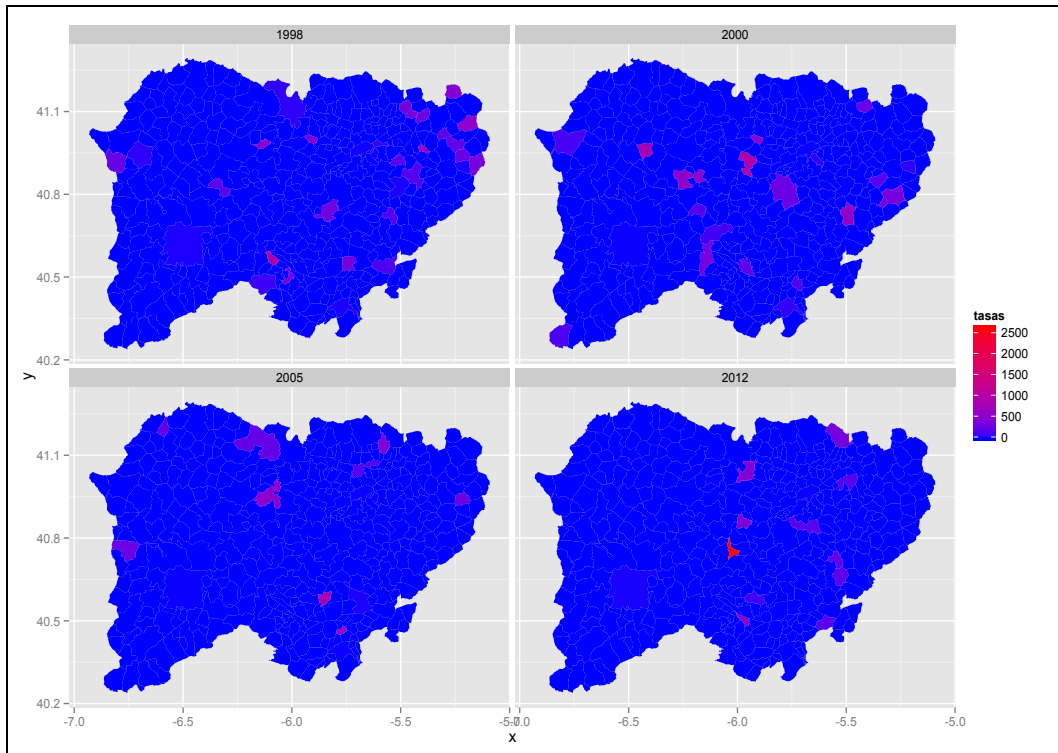


Figura 25: Distribución temporal de los casos en Salamanca.

La tasa de incidencia de hidatidosis atendida en Salamanca durante el período 1998-2014 resultante fue de 9,23 casos por 10^5 años-persona (hombres 11,03 casos por 10^5 años-persona, mujeres 7,50 casos por 10^5 años-persona) según muestran la **figura 26** y **tabla 5**. La mayor incidencia ocurrió en 1998 con 14,01 casos por 10^5 años-persona, mientras que la incidencia se redujo a 5,65, 5,38 casos y 5,84 por 10^5 años-persona en los años 2010, 2011 y 2014 respectivamente.

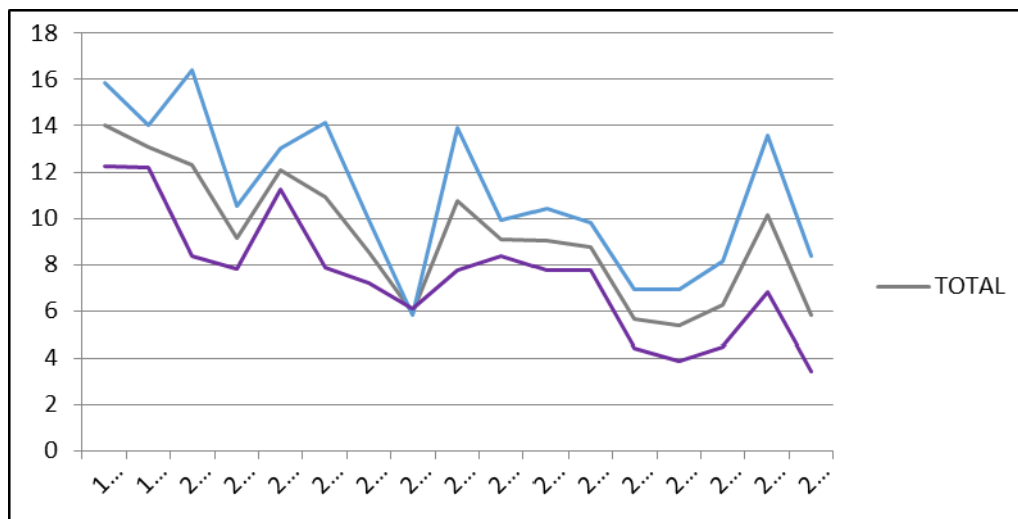


Figura 26: Incidencia anual de casos.

Tabla 5. Número de casos y tasas de incidencia durante el período 1998-2014.

Periodo	Hombres		Mujeres		Total	
	Casos periodo	Tasa de periodos	Casos periodo	Tasa de periodos	Casos periodo	Tasa de periodos
1998	27	15,86	22	12,26	49	14,01
1999	24	14,02	22	12,21	46	13,10
2000	28	16,43	15	8,36	43	12,29
2001	18	10,54	14	7,79	32	9,13
2002	22	13,00	20	11,24	42	12,09
2003	24	14,13	14	7,84	38	10,91
2004	17	9,93	13	7,22	30	8,54
2005	10	5,81	11	6,09	21	5,95
2006	24	13,92	14	7,74	38	10,76
2007	17	9,90	15	8,34	32	9,10
2008	18	10,41	14	7,75	32	9,05
2009	17	9,79	14	7,73	31	8,74
2010	12	6,93	8	4,42	8	4,42
2011	12	6,95	7	3,88	7	3,88
2012	14	8,16	8	4,46	8	4,46
2013	23	13,61	12	6,79	12	6,79
2014	14	8,38	6	3,42	6	3,42
TOTAL	321	11.03	229	7.50	229	7.50

La hidatidosis fue el motivo principal de ingreso en 364 (66,2%) casos y el diagnóstico secundario en 186 (33,8%). En pacientes varones menores de 60 años existía mayor riesgo de padecer hidatidosis ($p=0,028$; $OR=1,47$; IC 95%; 1,04-2,09). No hubo diferencias en el sexo respecto a las diferentes presentaciones. Sin embargo, sí se encontró que en pacientes menores de 60 años predominaba diagnóstico primario ($p<0,001$; $OR=4,02$; 2,64-6,14). La media de ingresos por hidatidosis era de $1,14\pm 0,47$. En caso de diagnóstico secundario, la causa de ingreso fue por enfermedades infecciosas en 70 (12,7%) pacientes, por patología neoplásica en 56 (10,2%), por afecciones cardiovasculares en 39 (7,1%) y por otros motivos en 8 (1,5%).

267 pacientes (48,5%) presentaban comorbilidades, sobre todo en mujeres ($p=0,017$; $OR 1,51$; 1,07-2,13) y mayores de 60 años ($p<0,001$; $OR=7,58$; 5,10-11,26). En menores de 60 años tenían una comorbilidad y en los mayores de 60 más de 2 ($p<0,001$; $OR= 3,63$; 1,72-7,66). Los tipos de comorbilidades se describen en la **tabla 6**.

Tabla 6: Tipos de comorbilidades asociadas en los pacientes de la cohorte.

Categorías	Número de casos n (%)
Ninguna	283 (51,5)
Cardiovascular	202 (36,7)
Neoplásico	24 (4,4)
Autoinmune	4 (0,7)
Psiquiátrica	4 (0,7)
Otros	17(3,1)

116 (4,7%) pacientes estaban inmunodeprimidos, sin diferencias respecto al sexo pero sí con en la edad (mayores de 60 años; $p<0,001$; 3,11; 1,92-5,04). Los motivos eran diabetes mellitus en 53 (45,7%) sujetos, neoplasias en 34 (29,3%),

insuficiencia renal crónica en 7 (6,0%), conectivopatías en 3 (2,6%), infección por VIH en 3 (2,6%) y tratamiento inmunosupresor en 8 (1,5%). El resto se debe a combinación diferentes motivos.

4.2 EVALUACIÓN DEL IMPACTO LA INMIGRACIÓN RESPECTO A LA HIDATIDOSIS ATENDIDA EN EL CAUSA DURANTE EL PERIODO A ESTUDIO.

De la cohorte de 550 pacientes, 16 (2.9%) eran inmigrantes cuyas nacionalidades se describen en la **figura 27**.

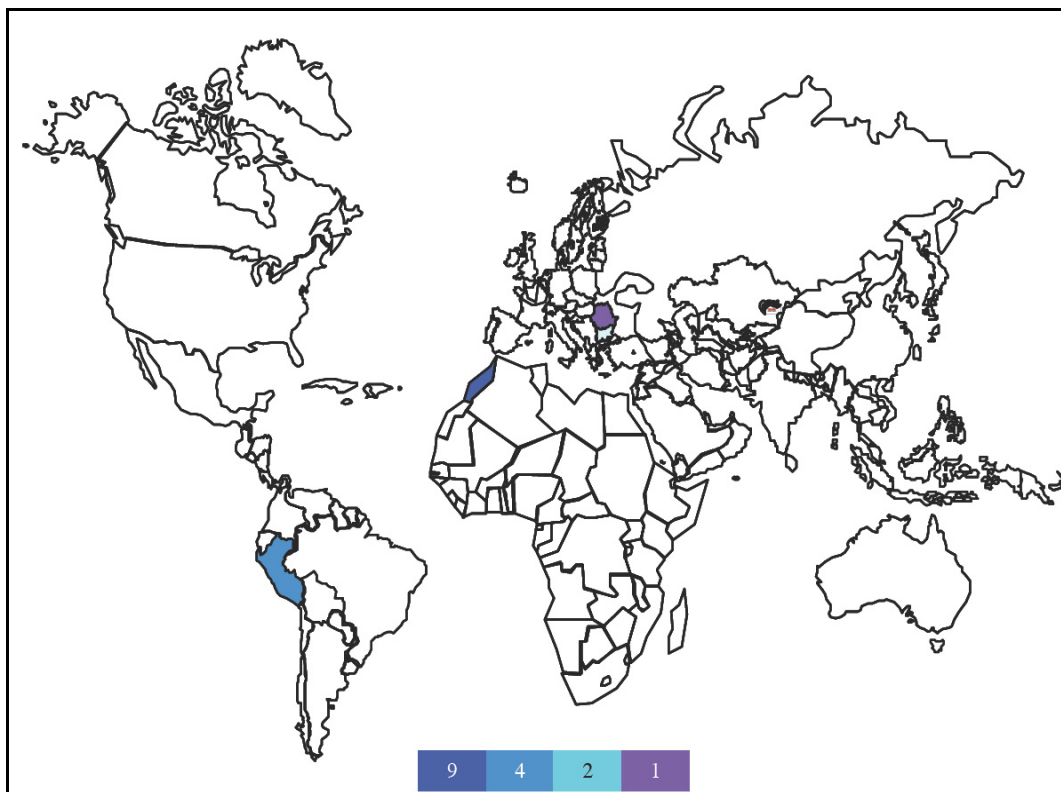


Figura 27: Procedencia de los pacientes inmigrantes con hidatidosis.

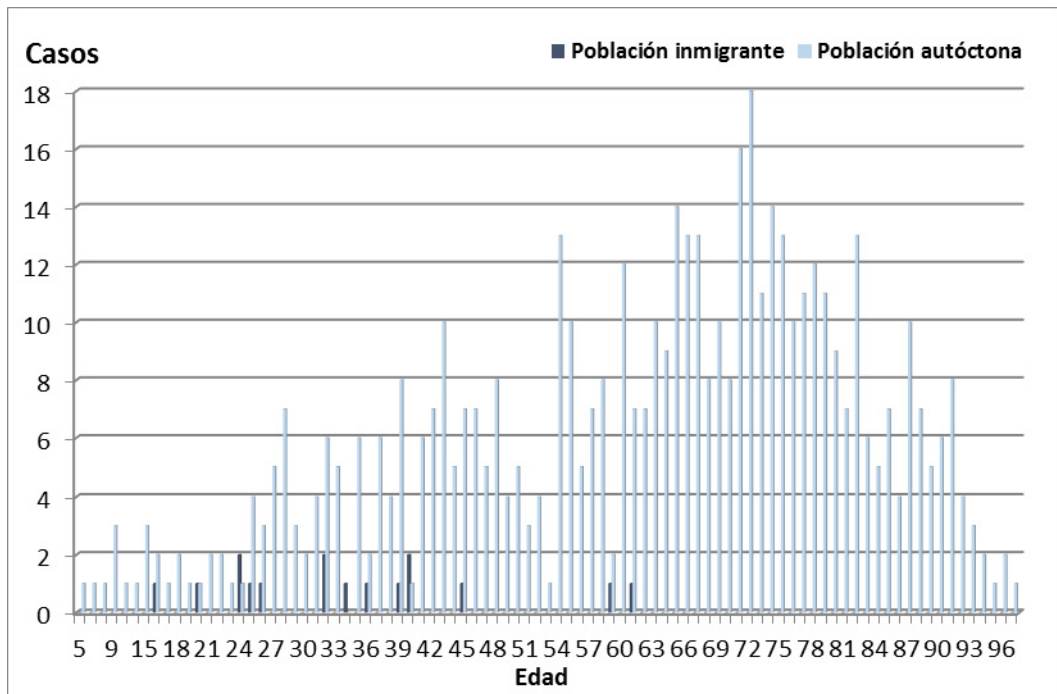


Figura 28: Recuento según la edad de la población autóctona e inmigrante.

El número de inmigrantes durante el período 1998-2005 fue de 2 frente 12 casos durante los años 2007-2014, siendo la distribución diferente significativamente respecto al colectivo autóctono ($p < 0,001$; $OR = 9,01$; $IC95\% = 1,99-40,71$).

10 (62,5%) casos eran varones. La edad media fue de $34,6 \pm 12,8$ siendo menor de forma significativa respecto a la población autóctona ($61,5 \pm 20,1$; $p < 0,001$) (**Figura 28**). 13 (81,3%) de ellos provienen de hábitat rural y 5 (31,3%) tienen contacto con animales.

En la **tabla 7** se describen los principales parámetros clínicos. A diferencia de la población autóctona, no presentaban ninguna comorbilidad significativa ni inmunosupresión ($p < 0,001$).

De los 16 inmigrantes, 12 (75,0 %) tenían hidatidosis como diagnóstico primario y 4 (25,0%) secundario. Todas las infecciones descritas en inmigrantes eran por *E. granulosus*. La mayoría, 15 (93,8%), presentaban un único ingreso motivado por hidatidosis, y sólo en un caso (6,3%) presentaba 2 ingresos, resultados que eran similares al colectivo autóctono ($p = 0,916$). En 8 (50,0%) casos se presentaban de forma asintomática y se trataba de un hallazgo casual, en el resto de pacientes las manifestaciones eran debidas a sus complicaciones.

En 12 (75,0%) casos se presentaban como un único quiste, con un tamaño de $8,0 \pm 4,4$ cm., sin diferencias respecto al tamaño de los quistes presentes en autóctonos ($7,4 \pm 4,3$; $p = 0,74$). La localización más frecuente era la hepática, con 10 (62,5%) casos, seguida de pulmonar con 4 (25,0%) y diseminada con 2 (12,5%). La localización hepática era igual que en el colectivo autóctono ($p = 0,353$), con un estadio entre 2 y 3 en su mayoría (33,3%), y con afectación de 1 segmento en 6 (50,0%) casos y 2 segmentos en otros 6 (50,0%). La localización pulmonar era significativamente mayor en inmigrantes respecto al colectivo nacional ($p = 0,047$), afectando a 1 segmento en la mayoría de los casos 5 (83,3%).

Tabla 7: Principales aspectos clínicos de autóctonos e inmigrantes con hidatidosis.

Variables	Autóctonos n (%)	Inmigrantes n (%)	p
Comorbilidad asociada	267/456 (58,6)	0/16 (0,0)	<0,001
Complicaciones			0,906
Ninguna	273/456 (59,9)	8/16 (50,0)	
Mecánica	92/456 (20,2)	3/16 (18,7)	
Infecciosa	52/456 (11,4)	2/16 (12,5)	
Alérgica	15/456 (3,3)	0/16 (0,0)	
Mecánica e infecciosa	23/456 (5,0)	2/16 (12,5)	
Mecánica y alérgica	1/456 (0,2)	1/16 (6,3)	
Numero de quistes			0,565
1	311/456 (68,2)	12/16 (75,0)	
2 o más	145/456 (31,8)	4/16 (25,0)	
Tamaño del quiste mayor Media± DE cm.	7,4±4,3	8,0±4,4	0,074
Localización del quiste			
Hepática	339/456 (74,3)	10/16 (62,5)	0,353
Pulmonar	40/456 (8,8)	4/16 (25,0)	0,047
Otras/diseminada	77/456 (16,9)	2/16 (12,5)	
Estadio OMS			0,203
1	17/382 (4,5)	0/12 (0,0)	
2	101/382 (26,4)	4/12 (33,3)	
3	49/382 (12,8)	4/12 (33,3)	
4	64/382 (16,8)	2/12 (16,7)	
5	151/382 (39,5)	2/12 (16,7)	
Mortalidad atribuible a la hidatidosis	13/456 (2,9)	0/16 (0,0)	<0,001

En los inmigrantes se objetivaron como complicaciones mecánicas 4 (25,0%) fístulas prequirúrgicas, sin diferencias significativas respecto al colectivo autóctono ($p=0,124$).

Respecto a las pruebas complementarias, los principales resultados se muestran en la **tabla 8**, la serología frente a *E. granulosus* era positiva en el 7 de 9 (77,8%) casos, con títulos que oscilaban entre 1/2560 a 1/320.

Tabla 8: Resultados analíticos en autóctonos e inmigrantes con hidatidosis.

	Inmigrantes n (%)	Autóctonos n (%)	p
Eosinofilia >450/ μ L	3/16 (18,8)	104/534 (27,8)	$p=0,695$
EIA <i>E. granulosus</i>	7/9 (77,8)	148/222 (66,7%)	$p=0,475$
IgE específica	4/4 (100,0)	24/32 (75,0%)	$p=0,04$

13 (81,1%) inmigrantes recibían tratamiento, 12 de ellos de forma combinada (médico y quirúrgico), que, comparado con el colectivo autóctono, este manejo era más frecuente ($p=0,016$). Un inmigrante se trató sólo con cirugía y ninguno recibió tratamiento antihelmíntico de manera exclusiva.

Se les realizó seguimiento en 5 (31,3%) casos durante $35,6\pm 38,4$ meses. Se describieron 2 (15,4%) complicaciones postquirúrgicas: un neumotórax y una fístula postquirúrgica. No se objetivaron complicaciones secundarias al tratamiento médico, ni se encontraron diferencias significativas respecto al colectivo autóctono, ($p=0,304$). La mortalidad relacionada con la hidatidosis en inmigrantes fue nula, significativamente menor la descrita en población autóctona, ($p<0,001$).

4.3 LOCALIZACIÓN Y EVOLUCIÓN NATURAL DEL QUISTE HIDATÍDICO.

En 323 (58,7%) pacientes se halló un único quiste, siendo la media de la muestra $1,76 \pm 2,17$ quistes.

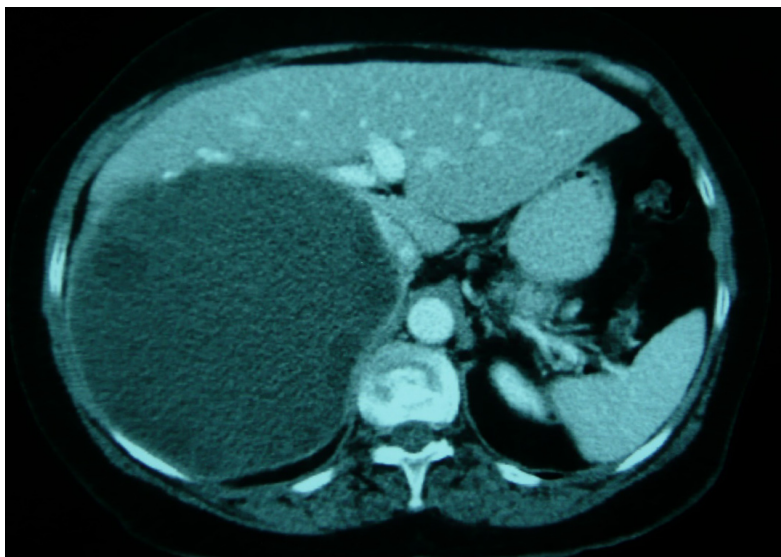
Tabla 9: Número de casos según número de quistes.

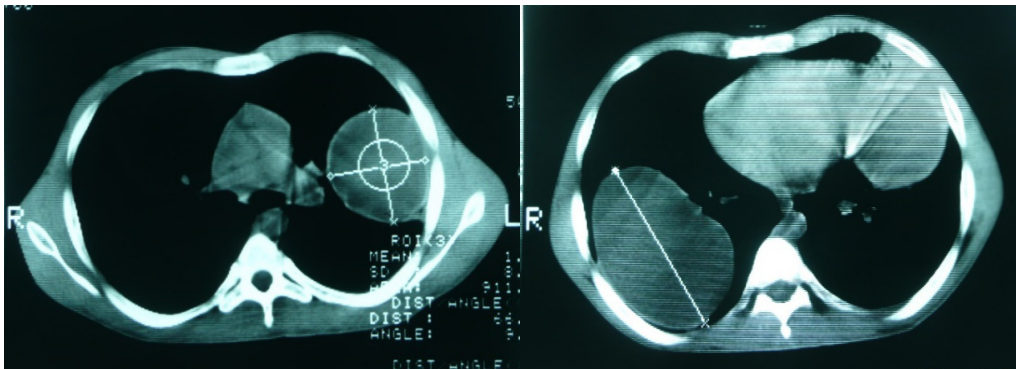
Numero de quistes	Casos n (%)
1	323 (58,7)
2	89 (16,2)
3	28 (5,1)
4	12 (2,2)
5	6 (1,1)
6	3 (0,5)
7	1 (0,2)
8	2 (0,4)
10	2 (0,4)
14	2 (0,4)
18	1 (0,2)
>20	3 (0,5)

La localización más frecuente fue la hepática (**Figura 29**) con 347 (63,1%) casos y la pulmonar (**Figuras 30, 31 y 32**) con 45 (8,2%). El resto de las localizaciones se especifican en la **tabla 10**. Se ha objetivado que la probabilidad de tener localización hepática es mayor en mujeres, aunque no de manera significativa ($p=0,075$; $OR=1,59$; $0,95-2,66$), pero que la localización pulmonar sí fue significativamente mayor en hombres ($P=0,002$; $OR= 2,49$; $1,37-4,53$). En cuanto a la edad, la localización hepática fue mayor en mayores de 60 años pero no significativamente ($p=0,126$; $OR=1,46$; $0,89-2,37$), y la pulmonar fue mayor en menores de 60 años de forma significativa ($p=0,018$; $OR =1,86$; $1,10-3,14$).

Tabla 10: Número de casos según localización del quiste hidatídico.

Localización	Número de casos n (%)
Hepática	347 (63,1)
Pulmonar	45 (8,2)
Peritoneal	9 (1,6)
Osteomuscular	8 (1,5)
Retroperitoneal	3 (0,5)
Renal	3 (0,5)
Esplénica	2 (0,4)
Pancreática	2 (0,4)
Mediastínica	1 (0,2)
Hepática y pulmonar	20 (3,6)
Hepática y peritoneal	13 (2,4)
Hepática y renal	6 (1,1)
Hepática y esplénica	1 (0,2)
Hepática y ósea	1 (0,2)
Hepática y pericárdica	1 (0,2)
Esplénica y retroperitoneal	1 (0,2)
Otras/diseminada	7 (1,3)

**Figura 29:** Hallazgo incidental de quiste hidatídico hepático de 15x15x16 cm (estadio 4) que ocupa la práctica totalidad del lóbulo hepático derecho.



Figuras 30, 31 y 32: Rx y TC de paciente que debuta con hemoptisis y se objetiva 2 lesiones de 12 cm en LID y de 8 cm en LSI compatibles con quistes hidatídicos.

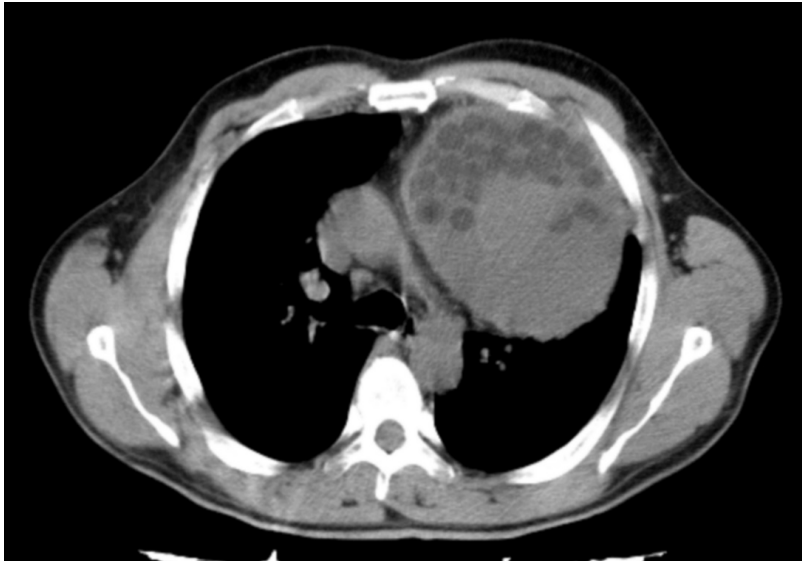


Figura 33: TC de paciente en estudio por masa pulmonar, que manifiesta imagen quística en región anterior de campo pulmonar izquierdo de 11 x 13 x 13 cm.

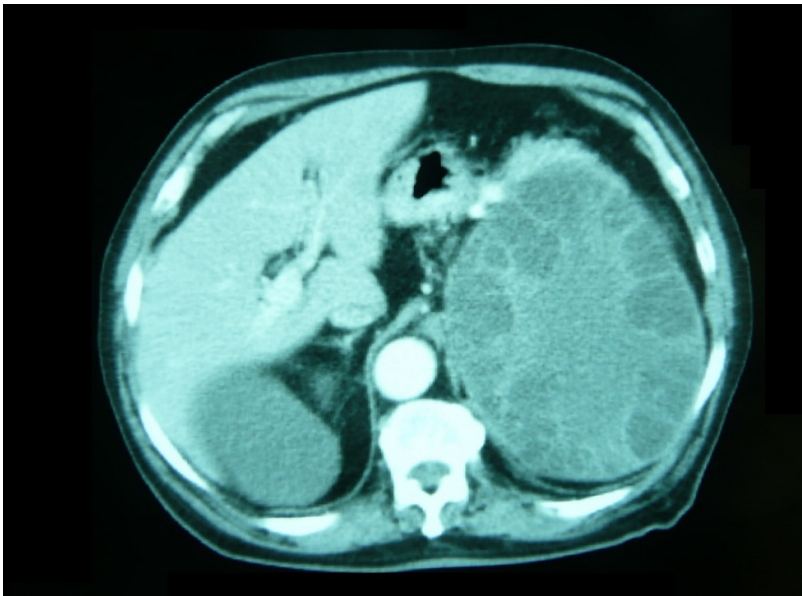


Figura 34: Varón de 76 años al que se realiza estudio de masa abdominal palpable y se objetiva mediante TC quiste hidatídico en riñón izquierdo.



Figuras 35 y 36: Presentación clínica y RM de recidiva de quiste hidatídico vertebral que condicionó una paraplejía.

Los pacientes con quistes hidatídicos hepáticos tenían al diagnóstico un tamaño medio de $7,4 \pm 4,28$ cm. De éstos, a 118 pacientes no se les realizó ningún tipo de tratamiento por diferentes motivos (edad, quistes múltiples, estadio). El estadio de la OMS de los quistes no tratados se describen en la **tabla 11**.

Tabla 11: Estadio de los quistes hepáticos no tratados.

Estadio OMS	Número de casos n (%)
1	2 (1,7)
2	18 (15,3)
3	11 (9,3)
4	21 (17,8)
5	66 (44,6)

Se realizó una prueba imagen de control a 25 pacientes durante $5,4 \pm 3,9$ años. De ellos 20 permanecieron igual, 4 crecieron y uno decreció. El tamaño medio de crecimiento del quiste fue de $0,2 \pm 0,5$ cm/año, sin diferencias según estadio de la OMS.

También se realizó seguimiento a 2 quistes cuya localización no era hepática, uno renal y uno esplénico. De éstos el crecimiento fue de $1,1 \pm 1,1$ cm/año.

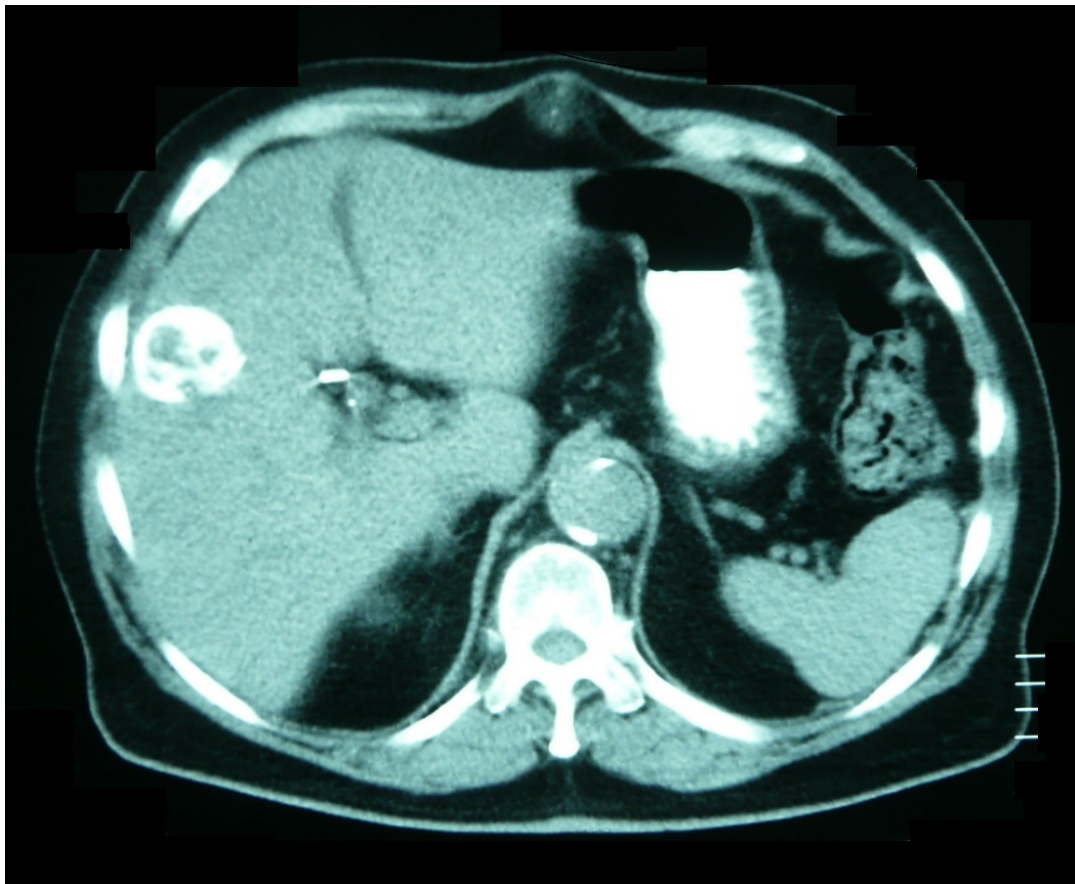


Figura 37: Hallazgo casual de quiste hidatídico de 4 cm (estadio 5) en segmento VIII hepático.

Del total de pacientes de la cohorte, 394 (71,6%) pacientes tenían afectación hepática. Éstos tenían una media de segmentos afectados de $1,57 \pm 0,845$. El segmento más frecuentemente afectado fue el VII.

La distribución de los quistes en los diferentes segmentos hepáticos se muestra en la **figura 38**.

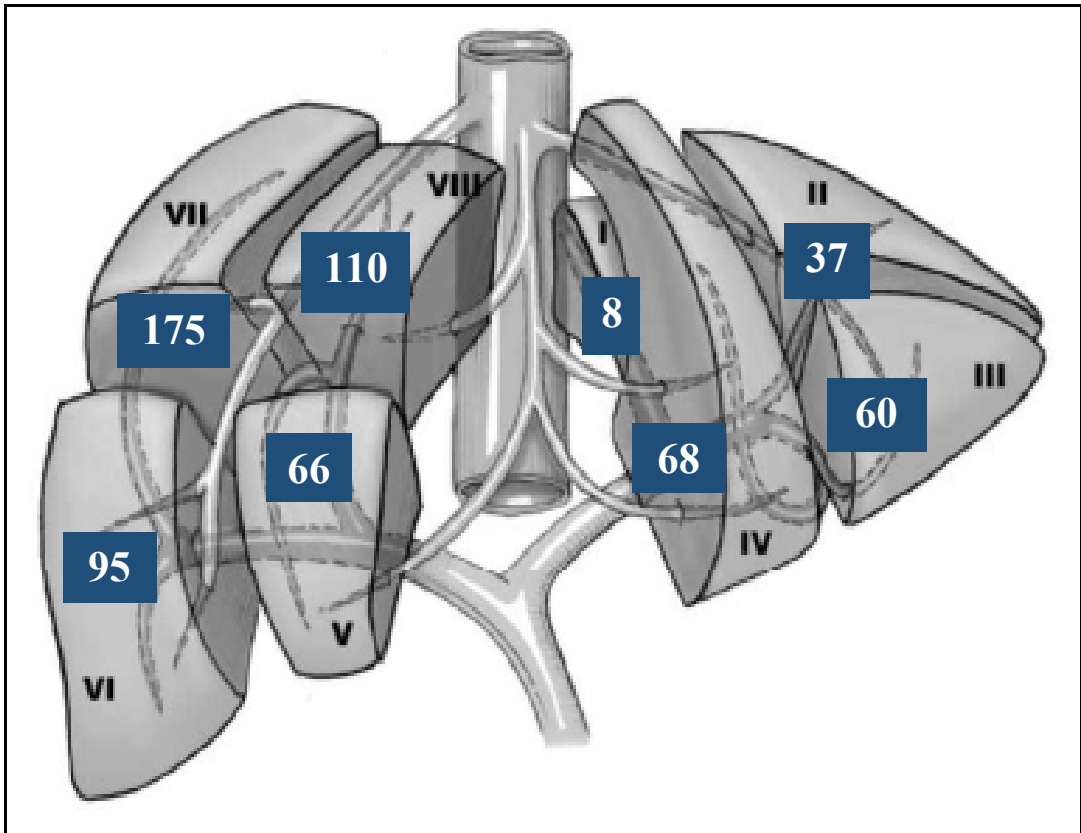


Figura 38: Número de pacientes que presentaban quistes en cada segmento hepático.

No hubo diferencias significativas entre el segmento y el estadio según se muestra en la **tabla 12)** y únicamente existieron diferencias significativas en el segmento I y las complicaciones (**Tabla 13)** (OR=5.45; IC 95%: 1.08-27.38; p=0.021).

Tabla 12: Relación entre segmento hepático y estadio de la OMS del quiste.

Segmento hepático	Estadio de la OMS					Total	p
	1	2	3	4	5		
I	1	3	3	0	1	8	0.093
II	1	14	5	4	13	37	0.530
III	3	14	7	10	26	60	0.924
IV	2	22	8	10	26	68	0.782
V	0	22	11	12	21	66	0.167
VI	2	32	14	13	34	95	0.298
VII	8	50	24	27	66	175	0.920
VIII	4	29	22	21	34	110	0.092

Tabla 13: Relación entre el segmento hepático y la presencia de complicaciones.

Segmento hepático	Complicaciones		Total	p
	Sí	No		
I	6	2	8	0.021
II	17	20	37	0.200
III	23	37	60	0.721
IV	24	44	68	0.850
V	22	44	66	0.583
VI	32	63	95	0.544
VII	59	116	175	0.341
VIII	44	66	110	0.341

En el caso de los quistes pulmonares, tenían una media de $1,04 \pm 0,208$ de segmentos afectados. El segmento más frecuentemente afectado era el IX.

4.4 EVALUACIÓN DE LA MORBIMORTALIDAD EN NUESTRA ÁREA.

En la cohorte, más de la mitad de los casos, 281 (51,1%), no presentaron síntomas, siendo el diagnóstico incidental. Cuando aparecieron manifestaciones clínicas, eran secundarias a las diferentes complicaciones asociadas a la hidatidosis, como muestra la **tabla 14**.

Tabla 14: Tipo y frecuencia de complicaciones de la cohorte.

Complicaciones	Casos n (%)
Ninguna	281 (51,1)
Alérgicas	15 (2,7)
Infecciosas	54 (9,8)
Mecánicas	95 (17,3)
Mecánicas e infecciosas	25 (4,5)
Mecánicas y alérgicas	2 (0,4)
Todas las complicaciones	191 (34,7)

Durante el periodo de estudio, una tasa de complicaciones fue de $3,20 \times 10^5$ años-persona. El riesgo de complicaciones no se asoció al sexo pero sí a la edad y a la procedencia, siendo significativamente mayor en menores de 60 años ($p=0,023$; OR= 1,53; 1,06-2,23), y en los que proceden del medio rural ($p=0,014$; OR=1,66; 1,10-2,51).

Atendiendo a las características del quiste, las complicaciones se asociaron a la localización hepática ($p=0,014$). No se asociaron ni a la localización pulmonar ($p=0,076$), ni al tamaño ($p=0,217$), ni al estadio ($p=0,387$).

En cuanto a las complicaciones mecánicas estuvieron presentes en 122 (22,2%) casos. Las principales características se describen en la **tabla 15**. Eran más frecuentes en varones y en menores de 60 años.

Tabla 15: Características de pacientes con complicaciones mecánicas.

Características	Pacientes n (%)
Pacientes	122 (22,2)
Sexo	
Varones	76 (62,3)
Tipo de complicación	
Compresión	30 (24,6)
Ruptura del quiste	7 (5,7)
Fístula	85 (69,7)
Analítica	
Eosinofilia patológica	41 (33,6)
Serología positiva	53 (77,9)
IgE positiva	7(87,5)
Localización	
Hígado	83 (68,0)
Pulmón	33(27,0)
Otras	6 (11,4)
Estadio OMS	
1	6 (7,2)
2	29 (34,9)
3	13 (15,7)
4	9 (10,8)
5	26 (31,3)
Exitus letalis	11 (9,0)



Figuras 39 y 40: Paciente 77 años, intervenida de hidatidosis hepato-pulmonar, ingresa por ascitis y en TC se objetiva imagen sugerente de Budd-Chiari.

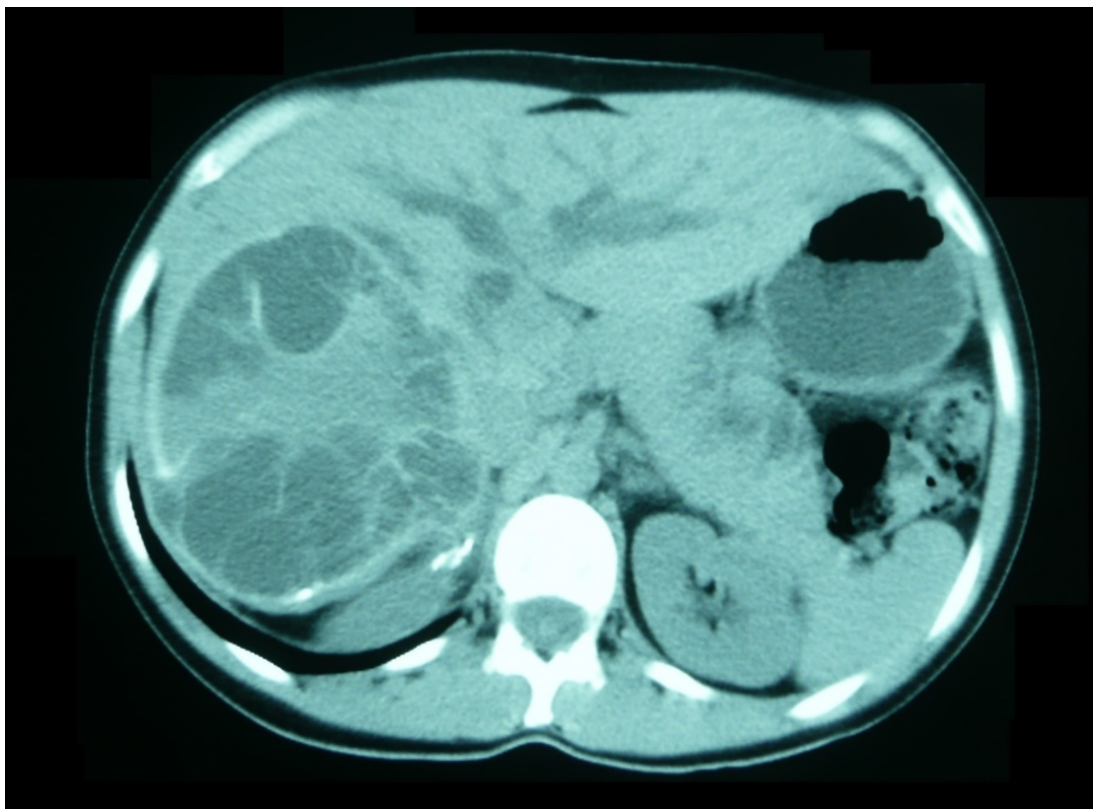
Dentro del grupo de pacientes con complicaciones mecánicas, destacamos 85 pacientes que presentan fístulas prequirúrgicas (**Tabla 16**)

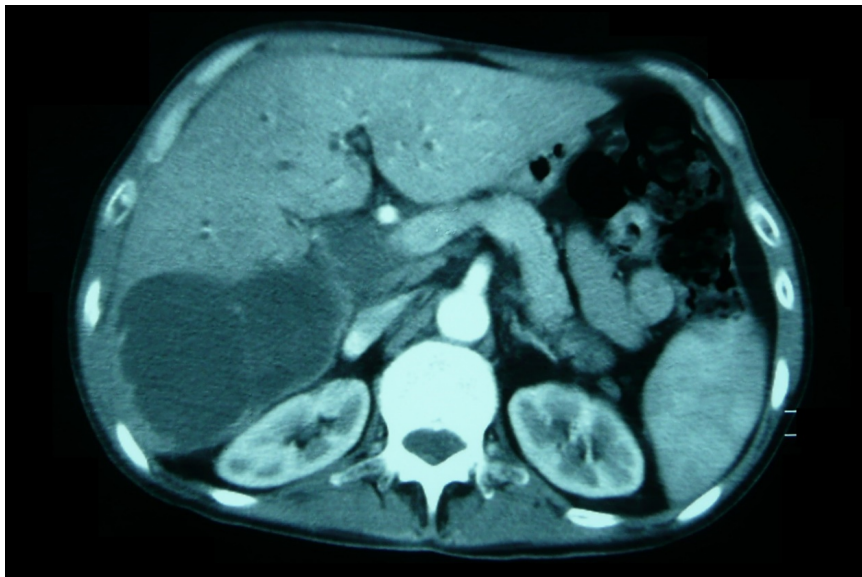
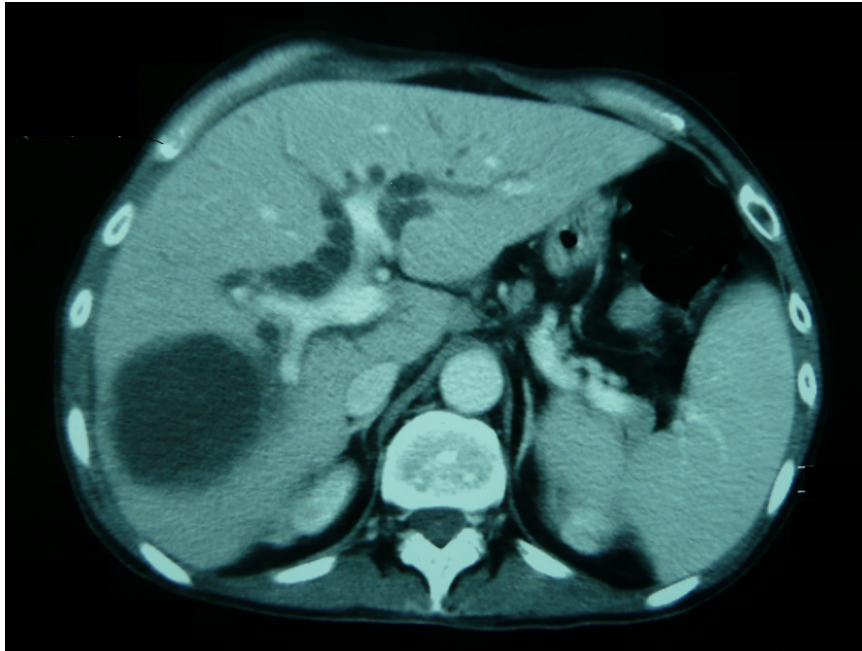
Tabla 16: Características de los pacientes con fístulas prequirúrgicas.

Características	Pacientes n (%)	P
Pacientes	85 (15,5)	
Sexo		p=0,229
Varones	55 (64,7)	
Localización		
Biliar	68 (80,0)	
Bronquial	11 (12,9)	
Pleural	5 (5,9)	
Pericárdica	1 (1,2)	
Comorbilidad	28 (32,9)	p=0,010
Inmunosupresión	10(11,8)	p=0,042
Quistes		p=0,830
Únicos	59 (69,4)	
Múltiples	26 (30,6)	
Localización		
Hepática	78 (87,0)	p=0.023
Pulmonar	11 (8,2)	p =0.715
Tamaño		p=0,027
Mayores de 7 cm	49 (57,6)	
Menores de 7 cm	36 (42,4)	
Estadio		p=0,004
1-3	46 (58,9)	
4-5	32(41,1)	
Analítica		
Eosinofilia patológica	30 (35,3)	P=0.003
Serología positiva	43 (50,6)	P<0.001
IgE positiva	7 (8,2)	p=0.816
Tratamiento		p<0,001
“Ver y esperar”	4 (4,7)	
Médico sólo	0 (0,0)	
Quirúrgico sólo	34 (40,0)	
Quirúrgico y médico	47 (55,3)	
Exitus letalis	4 (4,7)	p=0,225

Tabla 17: Segmentos afectados en los pacientes con fístulas prequirúrgicas.

Segmento afectado	Nº fístulas	P	Odds Ratio
Segmento I	2/78	p=0,709	OR=1,36
Segmento II	8/78	p=0,770	OR=1,13
Segmento III	17/78	p=0,071	OR=1,76
Segmento IV	20/78	p=0,029	OR=1,92; IC95%, 1,06-3,48
Segmento V	12/78	p=0,718	OR=0,882
Segmento VI	18/78	p=0,811	OR=0,931
Segmento VII	29/78	p=0,151	OR=0,689
Segmento VIII	23/78	p=0,730	OR=1,101

**Figura 41:** Imagen de TC de quiste hidatídico multivesicular de 10x11x9 cm (estadio 2) en segmento VII y VIII, y dilatación de vía biliar intra y extrahepática.



Figuras 42 y 43: Imagen de TC que objetiva quistes hidatídicos (estadio 3) de 5 y 7 cm en segmento VII y VIII, engrosamiento de paredes vesiculares, dilatación del colédoco y solución de continuidad entre el quiste mayor y la vía biliar.

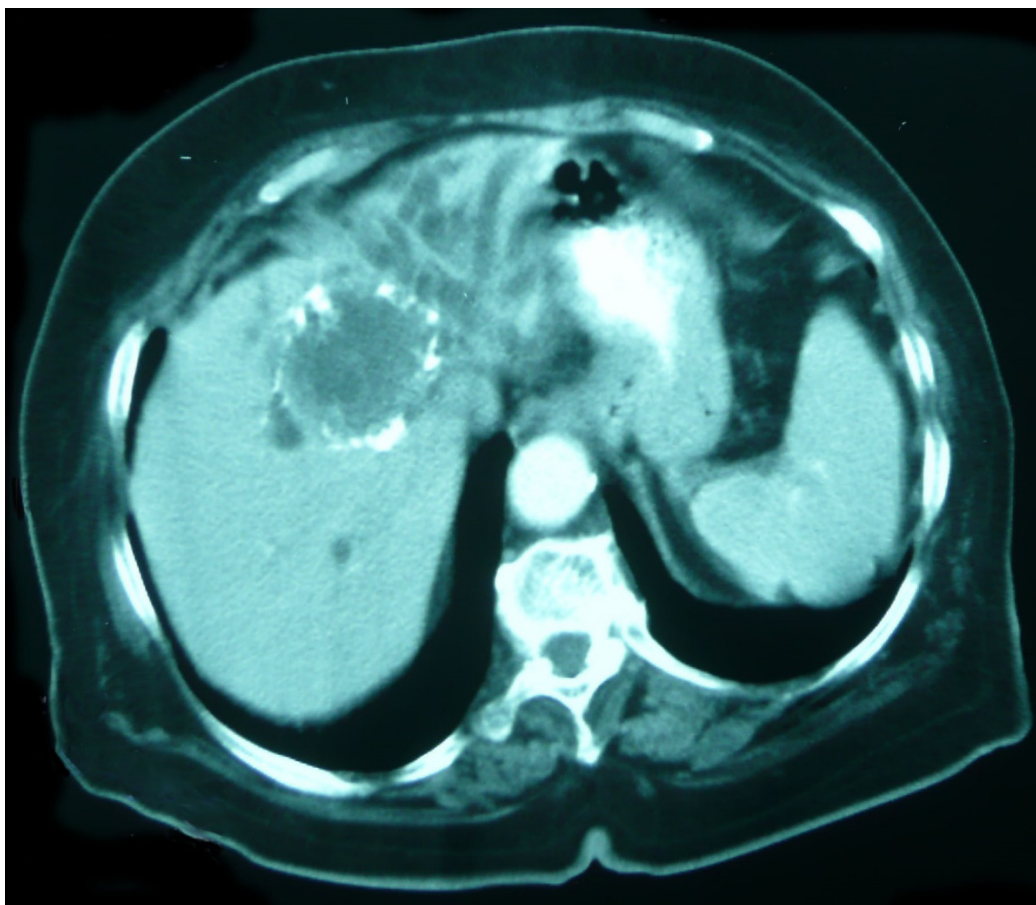
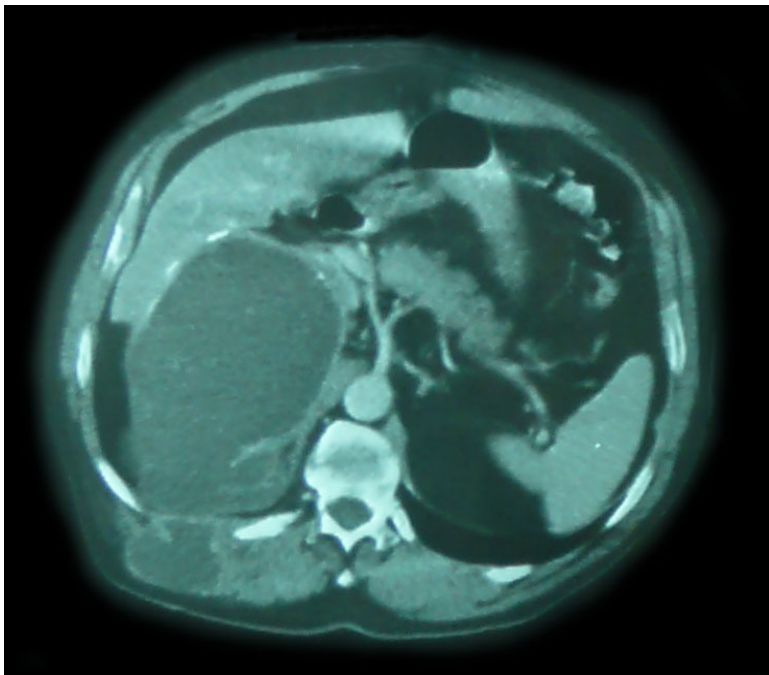
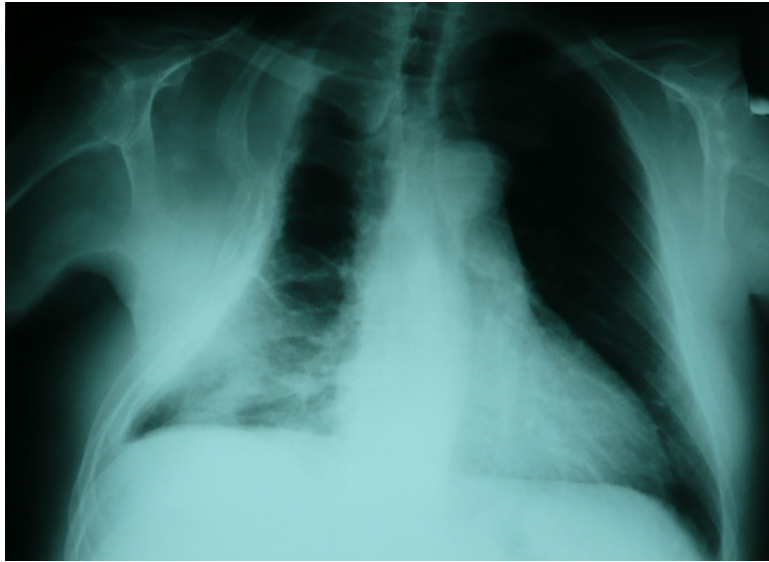


Figura 44: Imagen de TC de quiste hidatídico de 5x6 cm (estadio 4) segmento IV con marcada dilatación de vía biliar.



Figuras 45 y 46: Comparativa de imágenes de TC separados por 6 meses de quiste pulmonar de 4 x 3 cm en hemitórax derecho, tras presentar vómitica.



Figuras 47 y 48: Paciente intervenido de hidatidosis pulmonar, presenta quiste hepático derecho de 7 x 6 x 5 cm (estadio 5), que se comunica con quistes de cavidad pleural y quiste en pared torácica que está en comunicación con la pared posterior del estómago.

69 casos presentaron infecciones asociadas al quiste hidatídico, con las características que se detallan en la **tabla 18**.

Tabla 18: Datos de pacientes con complicaciones infecciosas.

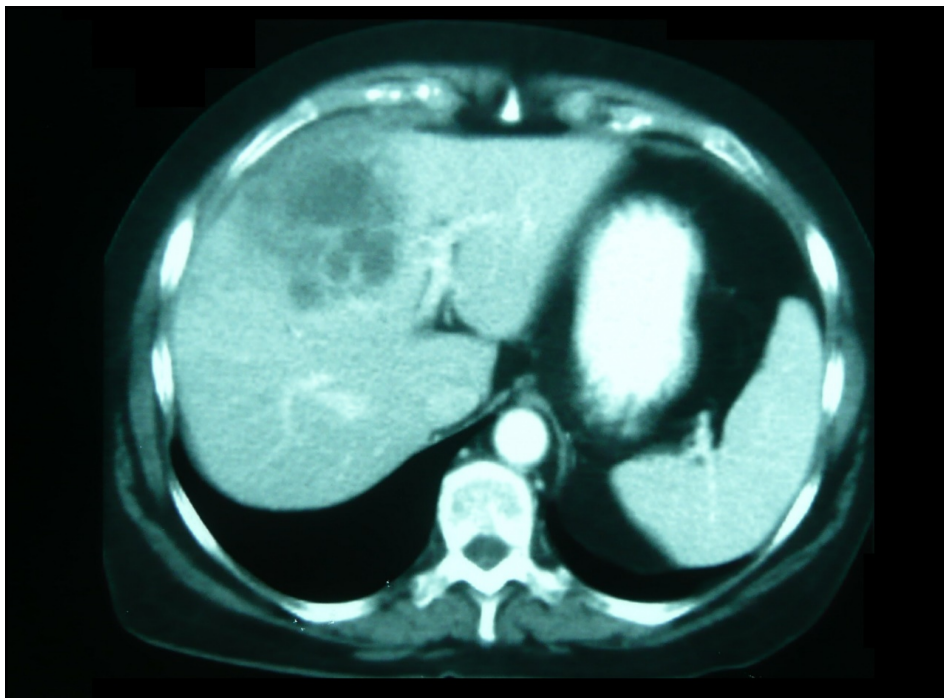
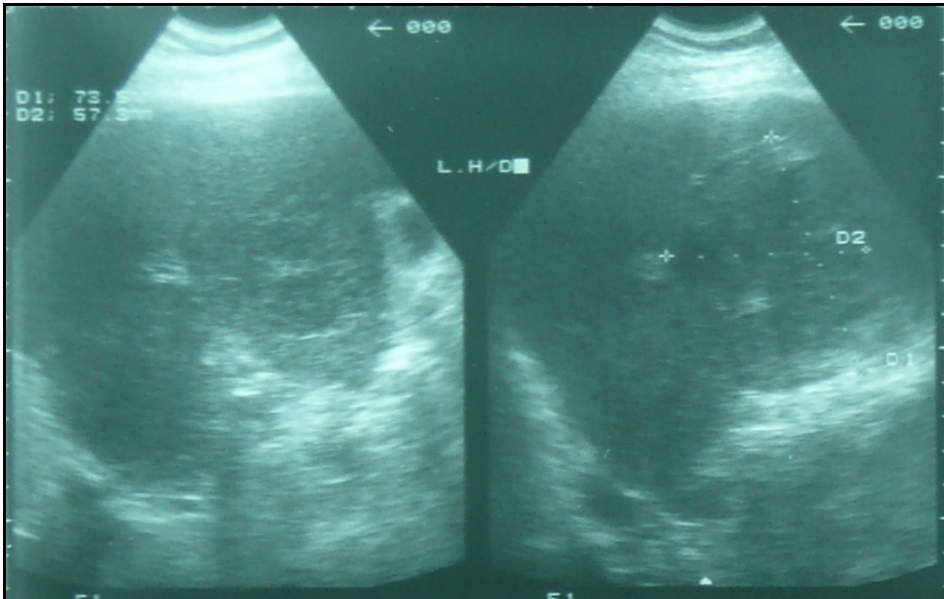
Características	Pacientes n (%)
Pacientes	79 (14,4)
Sexo	
Varones	46 (58,2)
Inmunodepresión	19 (24,1)
Diabetes Mellitus	8 (42,1)
Tratamiento esteroideo	2 (10,5)
Insuficiencia renal	3 (15,8)
Neoplasia asociada	4 (21,1)
VIH	2 (10,5)
Tipo de complicación	
Colangitis	53 (76,8)
Shock séptico por colangitis	10 (14,5)
Infección quiste pulmonar	4 (5,8)
Abscesos	2 (2,9)
Analítica	
Eosinofilia	26 (32,9)
Serología positiva	28 (35,4)
Localización	
Hígado	61 (77,2)
Pulmón	9(7,6)
Otras	9 (11,4)
Estadio OMS	
1	4 (6,6)
2	19 (31,1)
3	9 (14,7)
4	7 (11,5)
5	22 (36,1)
Exitus letalis	9 (11,4)

El diagnóstico microbiológico de la sobreinfección se alcanzó en 25 (40,9%) quistes hepáticos frente a 4 (44,0%) de los localizados en el pulmón. En 32 casos no tenían cultivo o eran negativos (46,8%). En la **tabla 19** se muestran los organismos identificados.

Tabla 19: Microorganismos identificados y su la localización.

Microorganismos	Quiste hepático	Quiste pulmonar
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1	0
<i>Bacteroides fragilis</i>	1	0
<i>Escherichia coli</i>	8	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	0
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	0	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0
<i>Prevotella melaninogenica</i>	0	1
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5	0
<i>Streptococcus viridans</i>	1	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	1

El microorganismo más frecuentemente aislado fue *Escherichia coli* con 8 casos, le siguen *Staphylococcus aureus* con 7 casos y *Staphylococcus epidermidis* con 5. La infección polimicrobiana se detectó en 2 (6,8%) pacientes. *Aspergillus fumigatus* se objetivó en la anatomía patológica en 3 pacientes con quistes torácicos.



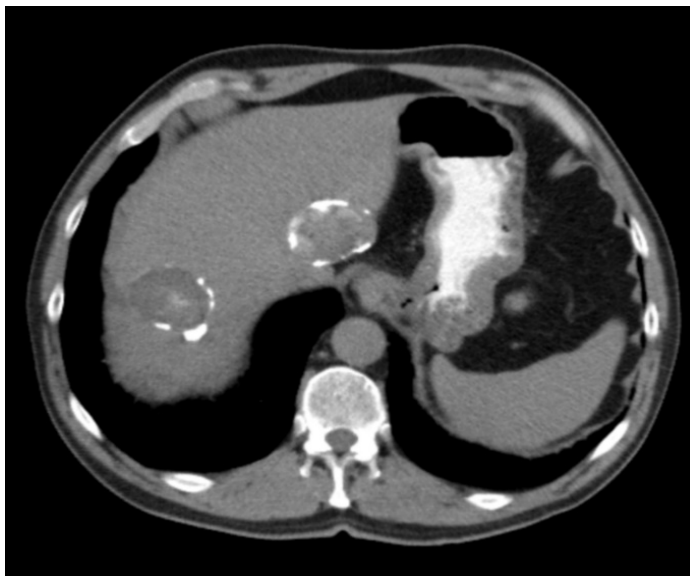
Figuras 49 y 50: Ecografía y TC de paciente en estudio por fiebre, se objetiva imagen en LHD de 8x4 cm. (estadio 1) en segmento IV que capta contraste periféricamente, con cápsula engrosada y numerosos tabiques.

Del total de los pacientes de la cohorte, 17 (3,1%), presentaron complicaciones alérgicas, con las características que se detallan a continuación en la **tabla 20**.

Tabla 20: Características de los pacientes con complicaciones alérgicas.

Características	Pacientes n (%)
Sexo	
Varones	11(64,7)
Tipo de complicación	
Urticaria	9 (52,9)
Edema	0 (0)
Hiperreactividad bronquial	2 (11,8)
Shock anafiláctico	6 (35,3)
Analítica	
Eosinofilia	7 (41,2)
IgE positiva	10 (58,8)
Localización	
Hepática	16 (94,1)
Pulmonar	1(5,9)
Otras localizaciones	0(0)
Estadio OMS	
1	1 (5,8)
2	4(23,5)
3	5(29,4)
4	1(5,8)
5	6(35,2)
Exitus letalis	0 (0)

La presencia de complicaciones alérgicas no se asoció ni al tamaño ($p=0.105$) ni al número de quistes ($p=0.143$), ni a la presencia de fístulas ($p=0.809$). Respecto al tratamiento del propio quiste se realizó en los 17 pacientes, siendo quirúrgico en 3 y combinado en 14 pacientes.



Figuras 51 (a y b) y 52: Paciente con afectación cutánea que en estudio se objetivan 2 quistes hepáticos de 4 cm (estadio 4) en segmentos II y VIII.

Del total de pacientes de la cohorte, fallecieron 98 (17,8%) y de ellos 13 (13,3%) como consecuencia de la hidatidosis. Las causas están detalladas en la **tablas 21 y 22.**

Tabla 21: Causas de mortalidad general de la cohorte.

Causa	Pacientes n (%)
Neoplasias	21 (21,4)
Cardiovasculares	21 (21,4)
Infecciosas	16 (16,3)
Complicación de hidatidosis	13 (13,3)
Renal	2 (2,0)
Otras	10 (10,2)
No sabemos	15 (15,3)

Tabla 22: Causa de mortalidad por hidatidosis.

Causa	Pacientes n (%)
Shock séptico por colangitis	7 (53,8)
Cirrosis hepática descompensada	3 (23,1)
Shock séptico de origen urinario	1 (7,6)
Shock séptico de origen respiratorio	1 (7,6)
Hemoptisis masiva	1 (7,6)
Total	13 (100)

Estos datos representaron una tasa de mortalidad por cualquier causa de 27,96 por 10⁵ años-persona, una tasa de mortalidad por hidatidosis de 3,70 por 10⁵ años-persona, lo que se tradujo en una tasa de letalidad por hidatidosis en nuestra corte de 2,36%. La edad media era de 79,20± 9,28 años, 7 eran varones, 3 tenía algún tipo de inmunosupresión y el número medio de comorbilidades era de 1,31 ± 0,99. La localización más común del quiste hidatídico era la hepática,

seguido de la pulmonar y de la columna vertebral. Si los clasificamos según estadio de la OMS, 1 caso en CE1, 5 casos en CE2, 2 casos en CE3, 1 caso en CE4 y 3 casos en CE5. Desde el diagnóstico, el tiempo medio hasta el *exitus letalis* era de 21,01 meses, con un máximo de 3,29 años y un mínimo de 6 días. De estos pacientes, 7 no habían recibido tratamiento específico para la hidatidosis.

Si atendemos a las complicaciones, vemos que las principales eran las mecánicas, que presentan una infección secundaria asociada (compresión de estructuras vitales y ruptura del quiste hidatídico que ocasiona obstrucción de la vía biliar y colangitis secundaria en 7 casos), seguidas de las infecciosas (neumonía en quiste de localización pulmonar o shock séptico de origen urinario secundaria a síndrome de compresión medular en la de localización medular) en 2 casos que se trataron con antibioterapia de amplio espectro y en 1 caso con cirugía. En 3 casos los pacientes fallecieron por complicaciones secundarias a la hipertensión portal y cirrosis causada por hidatidosis (excluyendo otras causas), en los 3 tuvieron peritonitis bacteriana y estaban en estadio C de Child-Pugh. Destacamos un paciente que murió con una hemoptisis masiva secundaria a un quiste pulmonar. Finalmente ningún paciente murió de complicaciones de una cirugía electiva ni complicaciones alérgicas.

Si observamos factores de riesgo asociados con la mortalidad, el único fue la edad (siendo mayor en mayores de 60 años, $p < 0,05$), no pudiéndose considerar ni el género ($p = 0,548$), ni el número ($p = 0,251$), ni la localización ($p = 0,385$) del quiste ni ningún tratamiento específico ($p = 0,022$).

Si comparamos los fallecidos por otros motivos con los que son fallecidos por hidatidosis, existían diferencias significativas en la presencia de comorbilidad y en la presencia de complicaciones, siendo sobre todo mecánicas o mecánicas e

infecciosas (**Tablas 23**). No se observaron diferencias ni en el tamaño del quiste, ni en el estadio, ni en la asociación con trombosis ni fístulas. Tampoco se observaron diferencias en el grado de eosinofilia ni en la positividad de la serología.

Tabla 23.1: Comparación de las diferentes categorías en los pacientes fallecidos por hidatidosis con respecto a los fallecidos por otras causas.

Variable	<i>Exitus letalis</i> por hidatidosis n (%)	p
Sexo		0,738
Varones	7 (53,8)	
Diagnóstico		0,057
Primario	12 (92,3)	
Secundario	1 (7,7)	
Diagnóstico H. inicial		0,222
Sí	7 (53,8)	
No	6 (46,2)	
Comorbilidad		0,008
Sí	11 (84,6)	
No	2 (15,4)	
Nº comorbilidades		0,576
1 comorbilidad	7 (53,8)	
2 o más comorbilidades	6 (46,2)	
Inmunosupresión		0,885
Sí	3 (23,1)	
No	10 (23,1)	

Tabla 23.2: Comparación de las diferentes categorías en los pacientes fallecidos por hidatidosis con respecto a los fallecidos por otras causas.

Variable	<i>Exitus letalis</i> por hidatidosis n (%)	p
Clínica al ingreso		0,001
Sí	11 (84,6)	
No	2 (15,4)	
Complicaciones		0,000
Ninguna	2 (15,4)	
Mecánica	7 (53,8)	
Mecánica + otra	4 (30,8)	
Alérgica	0 (0,0)	
Infecciosa	0 (0,0)	
Quiste		0,251
Único	7 (53,8)	
Múltiple	6 (53,8)	
Localización quiste		0,267
Hepática	9 (69,2)	
Hepática + pulmonar	3 (23,2)	
Diseminado	1 (7,7)	
Segmento hepático		
I	0 (0,0)	0,613
II	2 (16,7)	0,380
III	3 (25,0)	0,339
IV	3 (25,0)	0,471
V	0 (0,0)	0,115
VI	2 (16,7)	0,540
VII	3 (25,0)	0,169
VIII	4 (33,3)	0,671
Nº segmentos hepáticos		0.911
1 segmento	7 (58,3)	
2 o más segmentos	5 (41,7)	

Tabla 23.3: Comparación de las diferentes categorías en los pacientes fallecidos por hidatidosis con respecto a los fallecidos por otras causas.

Variable	<i>Exitus letalis</i> por hidatidosis n (%)	p
Estadio OMS		0,602
1	1 (8,3)	
2	5 (41,6)	
3	2 (16,7)	
4	1 (8,3)	
5	3 (25,0)	
Tamaño quiste		0,607
≥ 7	7(53,8)	
≤ 6.9	6 (46,2)	
Serología		0,288
Positiva	5 (38,5)	
Negativa	0 (0,0)	
Ig E		0,074
Positiva	2 (15,4)	
Negativa	1 (7,7)	
Eosinofilia		0,448
Patológica	2 (15,4)	
Normal	11 (84,6)	
Tratamiento		0,022
Sí	6 (46,2)	
No	7 (53,8)	
Tipo tratamiento		0,203
Médico sólo	0 (0,0)	
Quirúrgico sólo	4 (66,7)	
Médico-quirúrgico	2 (33,4)	

4.5 ANÁLISIS DE LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS APLICADOS, DE LAS COMPLICACIONES SECUNDARIAS, DE LAS RECIDIVAS Y DE LA SUPERVIVENCIA DE LA COHORTE.

Tabla 24: Clasificación de los pacientes según el tipo de tratamiento recibido.

Tipo de tratamiento	Pacientes n (%)
“Ver y esperar”	124 (22,5)
Médico	17 (4,8)
Quirúrgico	163 (46,8)
Combinado	167 (48,0)
PAIR	1 (0,3)

De los 550 pacientes, 348 (63,3%) recibieron algún tipo de tratamiento. De los pacientes tratados médicamente, 121 (65,7%) recibieron monoterapia con albendazol y 63 (34,2%) tratamiento combinado con albendazol más praziquantel. En cuanto a las técnicas quirúrgicas se exponen en la **tabla 25**.

Tabla 25: Relación de técnicas quirúrgicas realizadas.

Técnica quirúrgica	Pacientes n (%)
Colecistectomía + periquistectomía total	52 (15,8)
Colecistectomía + periquistectomía parcial	142 (43,0)
Segmentectomía	39 (11,8)
Lobectomía	8 (2,4)
Esplenectomía	3 (0,9)
Nefrectomía	1(0,3)
Quistectomía	22 (6,7)
Quistostomía	4 (1,2)
Combinación	59 (17,9)

De los pacientes con tratamiento combinado, 80 (47,9%) recibieron tratamiento prequirúrgico con una media de duración de 13 semanas de tratamiento y 135 (80,8%) recibieron tratamiento postquirúrgico con una duración media de 33,8 semanas. El PAIR se realizó en un único caso.



Figura 53 : Quiste hidatídico extraído quirúrgicamente (Cortesía del Dr. Muñoz Bellvis).

De los pacientes que recibieron tratamiento médico, sólo 14 (7,6%) casos se complicaron, según se detalla en la **tabla 26**.

Tabla 26: Complicaciones asociadas al tratamiento médico.

Complicación	Pacientes n (%)
Intolerancia digestiva	7 (50,0%)
Hipertransaminasemia	6 (42,9%)
Síntomas neurológicos	1 (7,1%)

La edad ($p=0,834$) y el sexo ($p=0,975$) no influyeron en la aparición de estas complicaciones. De los 14, 5 (35,7%) tomaron fármacos concomitantes y de ellos sólo 1 (7,1%) más de 3 fármacos. Además hay que tener en cuenta que los efectos adversos eran debidos al albendazol, ya que de ellos, 121 (65,8 %) estaba tomando tratamiento único y 63 (34,2%) tratamiento combinado.

De los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico, se complicaron 63 (19,1%) y las complicaciones figuran en la **tabla 27**.

Tabla 27: Complicaciones asociadas al tratamiento quirúrgico.

Complicaciones	Pacientes n (%)
Fístula postquirúrgica	17 (27,0)
Absceso posquirúrgico	14 (22,2)
Infección herida quirúrgica	11 (17,5)
Eventración	8(12,7)
Neumotórax	3 (4,8)
Shock séptico	2 (3,2)
Neumonía nosocomial	1 (1,6)
Edema agudo de pulmón	1 (1,6)
Anemia	1 (1,6)
Infección herida quirúrgica	1 (1,6)
Hemoperitoneo	1 (1,6)
Hemotórax	1 (1,6)
Sangrado esplénico	1 (1,6)
Herida incisional	1 (1,6)

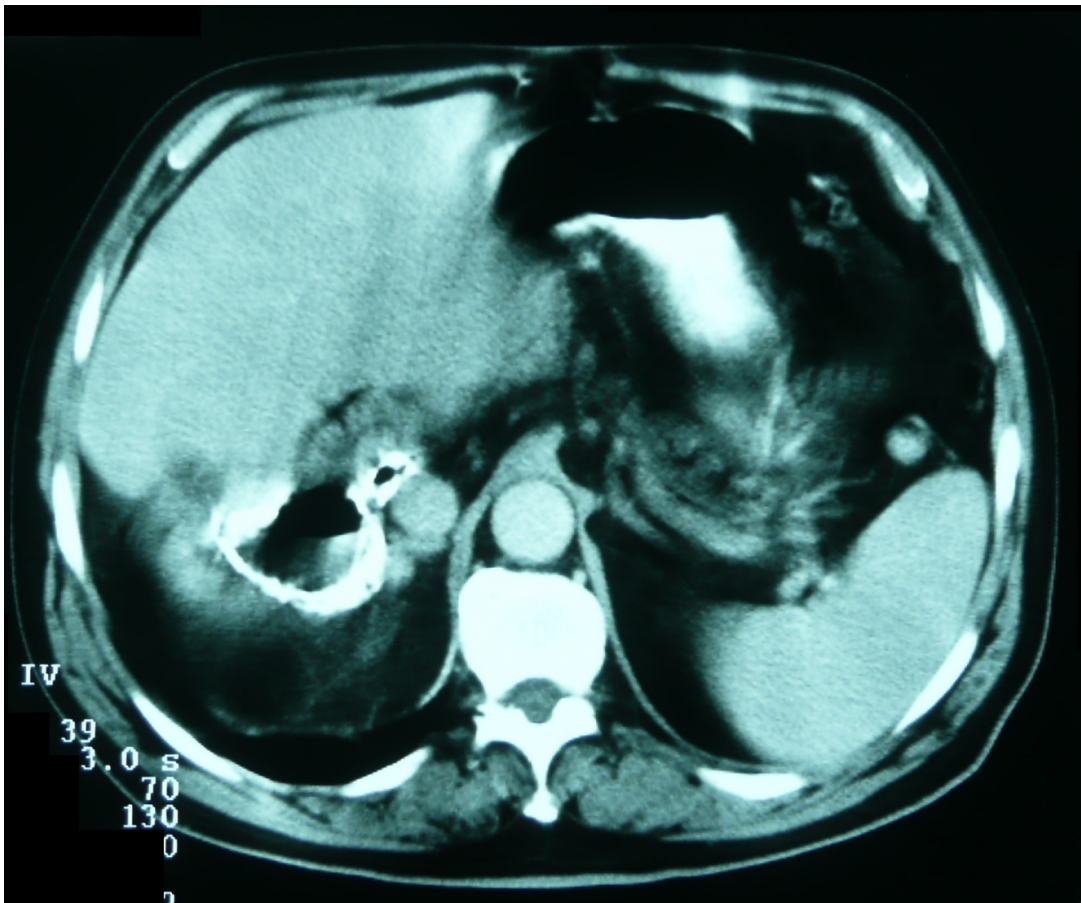


Figura 54: Paciente intervenido de un quiste hidatídico un año antes que ingresa por fiebre. Se observa cavidad residual de 5 cm de quiste hidatídico previo con nivel hidroaéreo que sugiere infección por gérmenes productores de gas.

Las complicaciones postoperatorias no estaban relacionadas con la edad ($p=0,975$), ni con el sexo ($p=0,072$), aunque era 2,5 veces más frecuente en hombres. 24 (38,1%) presentaban comorbilidades, 8 (12,7%) inmunosupresión y 29 (46,1%) se habían manifestado como una complicación (17 mecánicas, 7 infecciosas, 1 alérgica, 4 combinación de varias).

54 (85,7%) presentaban localización hepática, asociándose significativamente ($p < 0,05$) un mayor riesgo cuando se trata de los segmentos IV (OR=2,18; IC95%, 1,09-4,34) y al VIII (OR=1,93; IC95%, 1,02-3,63), por el contrario, el segmento V confería un carácter protector (OR=0,31; IC95%, 0,10-0,90) lo que se traducía en hasta 3 veces menos riesgo frente a otros segmentos (**Tabla 28**), pero sin encontrar diferencias en los diferentes estadios de la OMS ($p=0,113$). 7 (11,1%) presentaban localización pulmonar. En cuanto a las características del quiste, se asociaban con un tamaño mayor de 7 cm (OR=1.87; IC95%, 1.06-3.32; $p=0,039$).

Tabla 28: Segmento hepático afectado en pacientes con complicaciones postoperatorias.

Segmento	Pacientes n (%)	p
I	0(0,0)	$p=0,145$
II	4(7,4)	$p=0,234$
III	4(7,4)	$p=0,055$
IV	16(29,6)	$p=0,025$
V	4(7,4)	$p=0,025$
VI	11(20,4)	$p=0,180$
VII	29(53,7)	$p=0,240$
VIII	21(38,9)	$p=0,038$

Respecto a las pruebas complementarias, presentaban eosinofilia patológica 26 casos (OR=2,03; IC95%, 1,13-3,63; $p=0,016$). En 34 (53,9%) se les realizó además serología, siendo positiva en 26 (76,5%) pacientes ($p=0,389$). En 3 se realizó IgE, siendo en las 3 (100%) positivas ($p=0,313$).

Entre los pacientes que se complican en el postoperatorio había 6 *exitus letalis*, de ellos 3 por hidatidosis ($p=0,050$).

El tratamiento realizado mediante PAIR no tuvo ninguna complicación, al ser en un único caso no es concluyente para obtener más datos.

Del total de los pacientes de la cohorte, se realizó seguimiento a 235 personas, con una duración media de $43,1 \pm 45,1$ meses. El número de recidivas en la cohorte fue de 51 (9,3%), lo que representó una tasa de recidiva de 0.85 por 10^5 años-persona. Las principales características están en la **tabla 29**.

En 36 (79,8 %) pacientes, la recurrencia se manifestó en el mismo sitio del quiste tratado previamente, mientras que en 15 pacientes, los quistes se desarrollaron en sitios diferentes. La morbilidad asociada a los segundos episodios fue parecida a la primera.

En el análisis estadístico encontramos como factores de riesgo de recidivas presentar comorbilidad e inmunodepresión, tener al diagnóstico un quiste complicado, presentar un tamaño de quiste mayor de 7 cm o tener serología positiva.

Estos pacientes recibieron más frecuentemente tratamiento y presentaron menos *Exitus letalis* que el resto de la cohorte.

Tabla 29: Principales características de los pacientes que presentan recidivas.

Características	Pacientes n (%)	p
Pacientes con recidiva	51 (9,3)	
Sexo		0,406
Varones	36 (70,6)	
Tiempo hasta recidiva		
Durante Primer año	3 (5,8)	
Del primer al tercer año	6 (11,8)	
Del tercer al quinto año	7 (13,7)	
Del quinto al décimo	9 (17,6)	
A partir del décimo año	26 (51,0)	
Comorbilidad	15 (2,7)	0,000
Presentación clínica		0,000
Asintomático	24 (47,1)	
Complicación mecánica	14 (27,5)	
Complicación infecciosa	10 (19,6)	
Complicación alérgica	3 (5,9)	
Tamaño		0,001
>7 cm	28 (.)	
Localización		
Hepática	36 (70,6)	0,000
Pulmonar	4 (7,8)	0,001
Estadio OMS		0,001
1	0 (0,0)	
2	10 (27,8)	
3	6 (16,7)	
4	2 (5,6)	
5	18 (50,0)	
Analítica		
Esosinofilia patológica	10 (100)	0,015
Serología positiva	21 (80,8)	0,000
IgE	3 (75)	0,297
Tratamiento		0,000
Médico	3 (75,0)	
Quirúrgico	13 (32,5)	
Médico-quirúrgico	23 (57,5)	
PAIR	1 (2,5)	
Éxito	1 (1,9)	0,000

Las **figuras 55 y 56** nos muestran la supervivencia global de la cohorte según se considere el tiempo de seguimiento (última fecha de seguimiento menos fecha de inclusión en la cohorte) o el tiempo de máximo seguimiento (última fecha de seguimiento menos la fecha de diagnóstico).

Es importante destacar que en ambas variables el tiempo de seguimiento ha sido 0 días en 304 pacientes (55.3% de la cohorte). En los 246 pacientes restantes el tiempo de seguimiento se incluye dentro del rango o amplitud de un valor mínimo de 4 días hasta un valor máximo de 5.778 días y el tiempo de máximo seguimiento se incluye dentro del rango o amplitud de un valor mínimo de 4 días hasta un valor máximo de 17.482 días (desconocemos la fecha de diagnóstico en 14 pacientes).

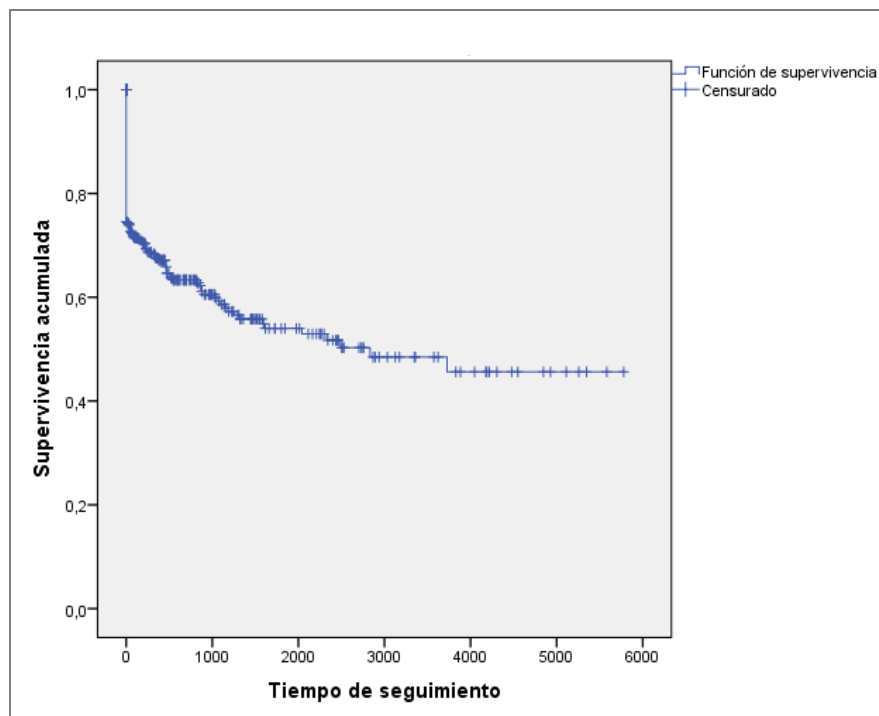


Figura 55: Curva de supervivencia general (tiempo de seguimiento-estado del paciente al finalizar el seguimiento).

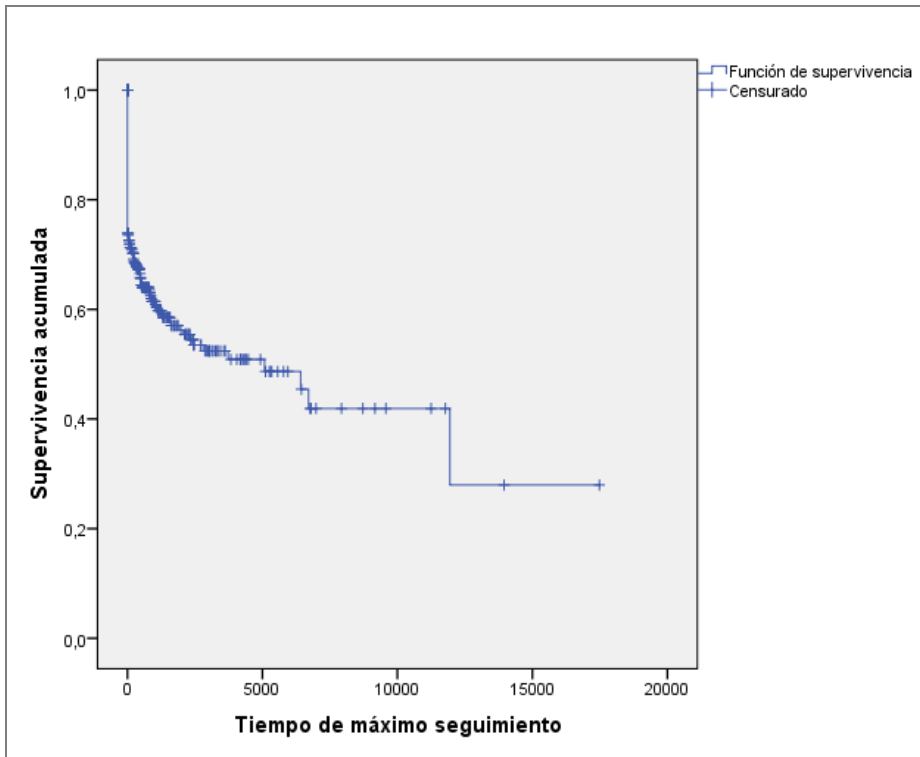


Figura 56: Curva de supervivencia general (tiempo de máximo seguimiento-estado del paciente al finalizar el seguimiento).

Teniendo en cuenta que el estado del paciente al finalizar el seguimiento se corresponde con la variable categórica dicotómica: 1 es evento evaluado (*muerte/fallecimiento*); y 0 se corresponde con los casos censurados (*vivos+perdidos*) (**Tabla 30**).

Tabla 30: Resumen del procesamiento de casos en la curvas de supervivencia.

n total	Nº eventos (muerte)	Censurado (vivos+perdidos)	
		n	Porcentaje
550	190	360	65,5%

De los 550 pacientes, 348 (63,3%) recibió algún tipo de tratamiento (médico, quirúrgico, PAIR o combinado) y 124 (22,5%) se decidió no realizar ninguna medida terapéutica.

Estableciendo estos dos grupos de pacientes, podemos concluir que la supervivencia fue significativamente mayor en el primero ($p < 0,001$; $OR = 6.68$; $IC_{95\%}$, 4.16-10.73), continuando 220 (63,2%) vivos actualmente, a diferencia del grupo en el que no recibieron tratamiento en que únicamente 36 (29,0%) sobrevivieron.

Existieron diferencias significativas con relación a la supervivencia no sólo en el hecho de recibir o no tratamiento, sino también en el tipo de tratamiento recibido ($p < 0,0001$) (**Tabla 31**).

Tabla 31: Supervivencia según tipo de tratamiento

Tipo de tratamiento	No sobrevive n (%)	Sobrevive n (%)
“Ver y esperar”	81 (69,2)	36 (30,8)
Médico	10 (71,4)	4 (28,6)
Quirúrgico	44 (32,6)	91 (67,4)
Médico y quirúrgico	20 (13,8)	125 (86,2)

Si tenemos en cuenta la edad, comprobamos que en los pacientes mayores de 60 años se estableció la estrategia de “Ver y esperar” 3,567 veces más ($p < 0.001$).

Sin embargo, la presencia o no de complicaciones en el tratamiento no pareció influir en la supervivencia, según se indica en la **tabla 32**.

Tabla 32: Relación de las complicaciones con la supervivencia de la cohorte.

Complicaciones	Sigue vivo		p
	No n (%)	Sí n (%)	
Tratamiento médico	1/30 (3,3)	12/129 (9,3)	p=0,282
Tratamiento quirúrgico	15/64 (23,4)	43/216 (19,9)	p=0,541

Analizando otras variables, vemos que los pacientes con comorbilidad tenían una menor supervivencia de manera significativa ($p < 0,0001$; OR=2.95; IC95%, 2.01-4.32). No se asociaron a la supervivencia ni el número de comorbilidades ($p=0.647$), ni el tipo de comorbilidades ($p=0,114$), ni la presencia de inmunosupresión ($p=0,449$), ni la presencia de clínica o complicaciones al ingreso ($p=0,891$).

Tampoco se observaron diferencias significativas en la supervivencia en el hecho de que se tratase de quistes únicos o múltiples ($p=0,578$), pero sí la localización del quiste, de manera que la localización pulmonar duplicaba el riesgo (OR=2,27) de mortalidad ($p=0,024$).

Aunque la localización hepática *a priori* no se relacionaba con la supervivencia, sí se asociaba significativamente a un mayor riesgo de mortalidad el nº de segmentos hepáticos afectados (OR=1,92; IC95% 1,22-3.01; $p=0,004$) y el tamaño del quiste (OR=1,62; IC95%, 1,08-2,43; $p=0,017$).

En cuanto al estadio de la OMS, sí que se encontraron diferencias significativas, ya que mientras que la mitad de los *exitus letalis* se produjeron en estadio 5, la supervivencia se hallaba más repartida ($p=0,029$) (**Tabla 33**).

Tabla 33: Relación de la supervivencia con el estadio de la OMS.

Estadio OMS	Sigue vivo	
	No n (%)	Sí n (%)
1	8 (5.9%)	8 (3.5%)
2	32 (23.7%)	67 (29.6%)
3	13 (9.6%)	33 (14.6%)
4	17 (12.6%)	43 (19.0%)
5	65 (48.1%)	75 (33.2%)

4.6 ESTIMACIÓN DEL COSTE ECONÓMICO ATRIBUÍDO A LA HIDATIDOSIS EN EL CAUSA DURANTE EL PERIODO A ESTUDIO.

El coste económico se resume en la **tabla 34** teniendo en cuenta que la estancia media hospitalaria fue de $11,81 \pm 12,26$ días, la media de analíticas por paciente fue aproximadamente de 3 por episodio (no valoramos el seguimiento en consulta), la media de duración de tratamiento médico de 5,4 meses cuando era exclusivo o de 11,7 meses cuando se combinaba con el tratamiento quirúrgico, y que el precio del comprimido de albendazol era 1,546 € y el precio de comprimido de praziquantel era de 13,22 €.

Con todos los datos, nos supuso un total de 6.934.850,738 € y una media de un coste de 407.932,40 € al año.

Tabla 34: Estimación del coste económico de la cohorte de hidatidosis.

Parámetros económicos	Nº Pacientes	Precio unidad (€)	Precio total (€)
Estancia hospitalaria (media:11,81 días/paciente)	550	4.779,38 *	2.628.659,00
Pruebas complementarias			
Analítica	550	9,39 **	15.493,50
Serología	231	11,25**	2.598,78
Tórax, P-A y LAT	466	33,12*	15.433,92
Ecografía de abdomen completo (incluye renal)	391	89,76*	35.096,16
TC de tórax con contraste	48	389,16*	18.679,68
TC de abdomen sin/con contraste	391	424,35*	165.920,85
TC tóraco-abdomino-pélvico sin/con contraste	27	421,25*	11.373,75
Ecografía de partes blandas	10	78,66*	786,60
Electrocardiograma	2	17,60*	35,20
Ecocardiograma	3	65,73*	197,19
Tratamiento			
Albendazol	184	1,55***	
Praziquantel	62	13,22***	
Antiparasitario	184		1.928.770,81
Cirugía	330	6.399,41 *	2.111.805,30
TOTAL			6.934.850.738

*BOCYL nº 119. RD 25/2010, de 17 de junio. 2010.

** Hospital Universitario de Salamanca

*** Agencia Española Medicamento y Productos Sanitarios

5. Discusión

5.1 CARACTERÍSTICAS Y LIMITACIONES DE LA TESIS DOCTORAL.

Esta Tesis Doctoral es un estudio clínico-epidemiológico descriptivo, longitudinal y retrospectivo de una cohorte de 17 años de pacientes con hidatidosis.

La originalidad se basa en que hay pocos trabajos que incluyan cohorte de pacientes con enfermedad hidatídica durante un periodo tan prolongado y además son mucho menos amplias¹⁴⁶⁻¹⁴⁸.

La obtención de información se realizó de manera retrospectiva y a través de la valoración de las historias clínicas. Las dificultades principales encontradas en este trabajo se deben a varios motivos:

- i) Al no estar la historia informatizada hay información incompleta.
- ii) La variedad de especialidades médicas y quirúrgicas incluidas en los episodios hacen que la recogida de datos no sea homogénea.
- iii) Incluimos únicamente a los pacientes hospitalizados.

Al ser un estudio observacional no se puede comparar con otros colectivos. Existe una serie de sesgos que, debido al diseño, son inevitables y que hemos intentado minimizar, como el sesgo de selección. La población analizada pertenece a los pacientes que ingresan por algún motivo en el hospital, por lo tanto se pierden los pacientes asintomáticos o sin comorbilidad que justifique una hospitalización o los que reciben tratamiento médico en la consulta externa o en Atención Primaria. Tampoco se incluyeron los que se trataron en centros privados. Además, hay que tener en cuenta que, como la fuente de datos son las historias clínicas, existe una falta de datos y uniformidad.

Por último, intentamos minimizar el sesgo de confusión mediante la aplicación del análisis estadístico adecuado.

5.2 ASPECTOS GENERALES DEMOGRÁFICOS.

Nuestro estudio se ha realizado en los pacientes diagnosticados de hidatidosis en el área sanitaria de Salamanca, y los derivados de otras áreas sanitarias de Castilla y León y del norte de Extremadura que necesiten un manejo en un centro de tercer nivel.

5.3 ANÁLISIS DEL PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE LA HIDATIDOSIS ATENDIDA EN EL CAUSA DURANTE EL PERIODO 1998-2014.

Durante un periodo de 17 años, 550 pacientes estaban diagnosticados de hidatidosis. Los pacientes eran predominantemente hombres con una edad media de $60,7 \pm 20,4$ años. Respecto a otros estudios, se observa que la distribución por edad y género varía ampliamente¹⁴⁶⁻¹⁴⁹. En dos estudios españoles presentan resultados similares^{146,147}, sin embargo, en otros trabajos no se encuentran diferencias en el género¹⁴⁸ o incluso una tendencia a una mayor proporción de mujeres, como ocurre en un estudio realizado en Yemen donde los pacientes eran también mucho más jóvenes¹⁴⁹. La variación de género en la distribución que se encuentra en las diferentes publicaciones puede deberse a factores sociales y culturales, como las personas encargadas del cuidado de los animales.

En nuestro trabajo la mayoría procedía de ámbito rural, de manera concordante con la epidemiología de la enfermedad^{2,150} y con estudios previos¹²².

Hemos objetivado una tasa de incidencia de 9,23 casos por 10⁵ años-persona. Aunque la hidatidosis es una de las atropozoonosis más importantes en España, hay pocos datos actuales acerca de la incidencia y la prevalencia de esta enfermedad^{89,95}. En la provincia de Salamanca, con una industria ganadera extensa, la hidatidosis humana permanece en niveles de alta endemicidad⁹². En 2004 nuestro grupo reportó el primer estudio acerca de la incidencia en la provincia de Salamanca⁹². Posteriormente, sospechando que la incidencia no había descendido, actualizamos estos datos en otro trabajo publicado recientemente⁹⁵ que amplía el estudio de 8 a 15 años, o el presente con 17 años, para proponer nuevas evidencias científicas que nos ayuden a analizar el impacto de la enfermedad hidatídica en nuestra región.

Como resultado de nuestro trabajo, hemos detectado un descenso en la tasa de incidencia a lo largo del periodo analizado. La naturaleza endémica en la provincia de Salamanca es consecuencia de la persistencia del ciclo de *E. granulosus* a lo largo de los años. La educación sanitaria, campañas basadas en cambios de conductas de riesgo como la eliminación de los perros callejeros, reducción de la carga parasitaria en los huéspedes definitivos mediante la administración de praziquantel y el manejo de los cadáveres de los animales son las principales medidas de prevención de la infección por hidatidosis.

Atendiendo al diagnóstico de la enfermedad, encontramos que suele ser primario en pacientes jóvenes, y secundario en los mayores, en los que

normalmente se asocia a comorbilidad. Además, la estrategia de “ver y esperar” y el tratamiento únicamente médico son las opciones más frecuentemente propuestas para la población mayor. Estos datos sugieren que normalmente el diagnóstico en la población mayor se minimiza, sin considerar que la hidatidosis provoca una importante morbimortalidad¹², y que, por lo tanto, un tratamiento expectante podría ser peligroso ya que sólo debe ser utilizado para determinados pacientes.

5.4 EVALUACIÓN DEL IMPACTO DE LA INMIGRACIÓN RESPECTO A LA HIDATIDOSIS ATENDIDA EN EL CAUSA DURANTE EL PERIODO A ESTUDIO.

En nuestro trabajo describimos que los casos en **inmigrantes** eran más jóvenes y tenían menor morbimortalidad, y es posible que la localización pulmonar fuera más común que la nativa. La escasez y la falta de homogeneidad entre estudios respecto a la hidatidosis importada impiden cualquier análisis comparativo¹⁵¹⁻¹⁵⁵. Hemos observado que la hidatidosis en inmigrantes se comporta de manera similar a la población autóctona con alguna pequeña particularidad clínica. Hay que tener en cuenta en los resultados la mayor dificultad de los inmigrantes para ponerse en contacto con el sistema de salud, para cuantificar el verdadero impacto sanitario de esta cestodososis en este colectivo^{156,157}.

5.5 LOCALIZACIÓN Y EVOLUCIÓN NATURAL DEL QUISTE HIDATÍDICO.

No hay muchos estudios que evalúen la evolución de los quistes sin tratamiento. En un trabajo publicado en los años ochenta¹⁰ que evalúa el

crecimiento de 44 quistes, concluye que el crecimiento es mayor en los pacientes más jóvenes. En este trabajo, el máximo crecimiento que se objetiva es de 130 mm y la media es de 29 mm en 18 meses (0,19 cm/año). Estos datos son similares a los obtenidos en nuestro trabajo, en el que la mayoría se mantenían con el mismo tamaño y, de los que crecían, el tamaño medio de crecimiento del quiste era de $0,2 \pm 0,5$ cm/año, sin diferencias en el estadio de la OMS. Sin embargo, al ser muy pocos pacientes (25 de 118) y presentar un estudio control no sistematizado, no se pueden extraer conclusiones al respecto.

En cuanto a la localización, predominaba la hepática y pulmonar de forma concordante a lo publicado en la literatura⁹². En nuestros resultados prevalecían el segmento VII hepático y el 9 pulmonar, sin poder clarificar el motivo. Y no sólo eso, sino que si afectaba al segmento I hepático, aumentaba la probabilidad de complicaciones. No encontramos sin embargo relación con el tamaño del quiste ni con el estadio.

5.6 EVALUACIÓN DE LA MORBIMORTALIDAD EN NUESTRA ÁREA.

La tasa de complicaciones en la cohorte durante el periodo fue de $3,20 \times 10^5$ años-persona. En cuanto a las **complicaciones mecánicas** se objetivan en el 22,2% de casos, destacando dentro de este grupo la presencia de fístulas prequirúrgicas en 85 pacientes. La bibliografía actual refiere que las fístulas son una de las complicaciones clásicas como manifestación de una hidatidosis, durante su evolución o como complicación tras la cirugía, sin embargo, existen pocos estudios que caractericen las particularidades clínicas y epidemiológicas del subgrupo de pacientes con fístulas pre-quirúrgicas^{108,158-160}.

No hemos encontrado relación con el sexo ni con la edad ni con la presencia de comorbilidades, sí hemos objetivado que se asocian a un tamaño mayor del quiste y a un estadio de la OMS menos evolucionado, por eso sería descartar esta complicación en este tipo de quistes. La eosinofilia está presente en un 35% casos, y la serología en más de un 50%, de forma concordante con la literatura^{123, 161-163}.

Trabajos previos han mostrado una tasa de **infección en quistes hidatídicos** entre el 1 al 8%, ninguno estaba específicamente diseñados para estudiar esta complicación y los criterios de inclusión no estaban bien definidos^{17,106}. Nuestro grupo realizó un estudio en 2009 que sólo incluía pacientes con cultivos positivos para bacterias u hongos o drenaje purulento a través del quiste, en el que se encontraron 37 casos en 12 años¹²². En el trabajo actual se han objetivado 79 (14,36%) casos de infecciones asociadas al quiste hidatídico. Aunque probablemente infravalore los casos reales, podemos concluir que la sobreinfección es una forma frecuente de presentación del quiste hidatídico.

La infección muy probablemente ocurre en sitios próximos al quiste hidatídico (árbol biliar o bronquial por ejemplo) o como complicación de una bacteriemia. Por lo tanto, una pequeña ruptura en la pared del quiste podría inducir la infección de un quiste hidatídico torácico por las especies de *Aspergillus* spp. También hay pruebas de que las anomalías en el árbol biliar están asociados a un absceso hepático piógeno, sin embargo, en nuestro estudio sólo un paciente con hidatidosis hepática infectada tenía enfermedad biliar anterior, por lo que es probable que el quiste promueva la sobreinfección por la compresión y distorsión del árbol biliar. Los factores de riesgo clásicos para

bacteriemia como diabetes mellitus, y el uso de esteroides, insuficiencia renal, neoplasia o VIH se han encontrado en 19 pacientes.

Los diferentes tipos de microorganismos implicados según la localización del quiste y sus manifestaciones clínicas son otro punto de interés en nuestra cohorte. Encontramos que los pacientes con quistes pulmonares infectados por *Aspergillus* spp. estaban asintomáticos al diagnóstico. Kocer *et al.* describen en un trabajo que 2 de 100 pacientes con hidatidosis torácica tienen una sobreinfección causada por *Aspergillus* spp. pero, a diferencia de nuestros pacientes que estaban asintomáticos, estos dos pacientes presentan tos, hemoptisis dolor torácico y fiebre¹²⁵.

La eosinofilia en la enfermedad hidatídica se ha asociado con rotura del quiste y reacciones anafilácticas^{121,164}. En nuestra serie el 32,9% presentaba eosinofilia, este dato apoya lo publicado por nuestro grupo en 2010 que sugiere que la ruptura del quiste se asocia frecuentemente con una sobreinfección añadida¹²². En cuanto a la clasificación ecográfica, el 36,1% son en estadio 5, lo que apoya la teoría de que la viabilidad de las larvas no impide la infección quística.

Una complicación clásica son las **reacciones inmunes o de hipersensibilidad**^{131,165,166}, con una gran variedad de síntomas que incluyen desde la urticaria o los síntomas respiratorios hasta poder producirse un shock anafiláctico. En nuestro estudio hemos comprobado la prevalencia de síntomas cutáneos e incluso la resolución del cuadro tras tratamiento antihelmíntico específico. Seis pacientes debutaron con shock anafiláctico, sin llegar a documentarse ningún fallecimiento, y únicamente en dos casos se objetivaron

síntomas respiratorios. Estos datos son claramente inferiores a la práctica clínica habitual, dado que muchos de los pacientes con sintomatología respiratoria se manejan ambulatoriamente. La eosinofilia y el aumento de IgE son datos claves biológicos para el diagnóstico de acuerdo con la marcada respuesta inmune humoral al líquido hidatídico. En nuestra serie estaba presente en la mitad de los casos, además, de acuerdo con un estudio publicado¹⁶⁷, se objetivó una correlación positiva entre los niveles de IgE y la gravedad de la enfermedad y/o la progresión/regresión después de tratamiento¹⁶⁸.

Es bien conocido que los pacientes diagnosticados de hidatidosis pueden presentar complicaciones que representan una causa importante de morbilidad. Sin embargo, hay pocos datos publicados sobre la **mortalidad**. Hemos revisado las historias clínicas en un periodo de 17 años y hemos encontrado una gran incidencia en nuestra área como ya había sido publicada en estudios previos^{92,69}. De los 550 pacientes incluidos en nuestro estudio, 98 (17.8%) fallecieron, y de éstos, 13 (13.4%) como consecuencia directa de la hidatidosis. Ésto demuestra que las complicaciones relacionadas con la hidatidosis son la causa principal de muerte en estos pacientes. La tasa de letalidad y tasa de mortalidad estimada en nuestro trabajo fue de 2,36 % y 3,70 por 10⁵ años-persona respectivamente, siendo mayor a la descrita en estudios previos de Chile, cuyos números varían de 0.13 a 0.20 por 10⁵ años-persona¹³³. Si nos fijamos en las variables clínicas y demográficas, podemos decir que la edad fue la única variable asociada a mortalidad, siendo mayor en pacientes mayores de 60 años. No hay asociaciones ni con el género, ni con la localización del quiste ni con ningún tratamiento específico. Estos resultados concuerdan con estudios previos de USA, donde la mayor tasa de mortalidad se encuentra en edades más avanzadas, pero sin

relacionarse con los géneros¹¹. 6 de los 13 fallecieron después de un tratamiento específico de hidatidosis, éstos eran mayores y presentaban comorbilidad. Estos datos sugieren que la opción “ver y esperar” debe ser cuidadosamente seleccionada y es válida sólo para determinados pacientes.

Con respecto a las complicaciones, vimos que la ruptura del quiste a la vía biliar con una colangitis supurativa era la principal causa de mortalidad. Además, esta complicación se asoció frecuentemente a co-infecciones por bacterias gram positivas y gram negativas. La hipertensión portal y la cavernomatosis eran también halladas en nuestros pacientes, sobre todo debido a compresión, invasión o trombosis de vena portal o suprahepáticas (síndrome de Budd Chiari)^{170,171}. Sin embargo, hay que resaltar que la hipertensión portal pudo estar ocasionada por una colangitis esclerosante secundaria o una cirrosis biliar post-tratamiento quirúrgico o tras tratamiento antihelmíntico¹⁷². Encontramos 3 pacientes que fallecieron de complicaciones secundarias a hipertensión portal y a hidatidosis como peritonitis bacterianas, éstos tenían quistes múltiples y grandes (15 cm). En este sentido, hemos descrito que la sobreinfección es una de las complicaciones más importantes de los quistes hidatídicos de nuestra área. Las bacterias gram positiva/negativas y las especies de *Aspergillus* spp. eran los patógenos más importantes tanto en la localización hepática como pulmonar¹²². Otro paciente presentó una hemoptisis masiva secundaria a un quiste pulmonar. Es posible que en este paciente hubiera afectación por *Aspergillus*, pero esto no fue demostrado¹²⁵. En nuestro trabajo no hemos identificado a ningún paciente que falleciera por complicaciones alérgicas. Un diagnóstico temprano y una profilaxis perioperatoria protocolizada en nuestro hospital han influido en estos resultados¹⁷³. Finalmente, es importante destacar la ausencia de mortalidad en la

cirugía electiva de los quistes no complicados. Estos resultados apoyan otros estudios publicados que describen una baja tasa de mortalidad tras intervenciones quirúrgicas de quistes hidatídicos hepáticos y pulmonares^{134,135}.

5.7 ANÁLISIS DE LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS APLICADOS, DE LAS COMPLICACIONES SECUNDARIAS, DE LAS RECIDIVAS Y DE LA SUPERVIVENCIA DE LA COHORTE.

La hidatidosis es una de las enfermedades parasitarias desatendidas, por lo que el desarrollo de nuevos medicamentos y otras modalidades de tratamiento para esta infección recibe muy poco interés¹³⁶. A esto se le añade que es una enfermedad compleja y crónica debido a que pueden participar diferentes órganos y tejidos, que presentan diferentes etapas que van del quiste de activo a inactivo, y que pueden manifestarse con un amplio espectro de presentaciones clínicas pudiendo llegar incluso a enfermedad mortal^{12,81}.

A pesar de los esfuerzos realizados por la OMS para definir una nueva clasificación de los pacientes para homogeneizar y optimizar los estudios para abordar la hidatidosis humana, no se han obtenido los resultados esperados¹⁷⁴. Actualmente, no existen guías clínicas comunes o un consenso establecido para la gestión clínica de la hidatidosis. En nuestra cohorte, los pacientes reciben tratamiento quirúrgico o médico-quirúrgico en su mayoría.

De los que reciben **tratamiento médico**, predominó la monoterapia con albendazol, presentando una baja incidencia de efectos adversos incluso en tratamiento combinado, de acuerdo con lo publicado por nuestro grupo en 2014⁵⁰. Además son efectos sin gravedad como son la intolerancia digestiva en 7

casos, la hipertransaminasemia en 6 y los síntomas neurológicos en un único caso que se presenta cefalea, y que cedió tras la suspensión del fármaco.

De los que reciben **tratamiento quirúrgico** existieron un 19% de complicaciones, siendo la mayoría infección de herida quirúrgica, fístulas o abscesos, pero pudiendo llegar a ser graves y potencialmente mortales, ya que en este grupo de pacientes se objetivaron 6 fallecimientos y 3 como consecuencia directa de la hidatidosis. Éstos fueron motivados por una sepsis de origen abdominal en 2 casos cuya localización era hepática, y respiratorio en otro caso cuya localización era pulmonar.

Resultados de nuestra cohorte nos muestran que las complicaciones postoperatorias no influían en la supervivencia, por lo que en estos 3 casos se podían haber añadido muchos más factores a tener en cuenta. De los 3, 2 presentaban comorbilidad e inmunosupresión y el otro presentaba quistes múltiples. Ninguno de los 3 pacientes había recibido tratamiento médico concomitante, los 3 habían debutado como un quiste complicado y en los 3 casos se realizó cirugía conservadora. Estos datos concuerdan con las recomendaciones publicadas para evitar complicaciones quirúrgicas¹⁷⁵: que la cirugía radical es mejor que el tratamiento conservador y que la combinación de cirugía con albendazol conduce a un menor riesgo de recurrencia en comparación con la cirugía sola.

En nuestra cohorte únicamente hubo un caso en que se realizó **PAIR**, ya que es una técnica que no se realiza en nuestro hospital.

Objetivamos una tasa de **recidivas** de de 0.85 por 10⁵ año. A pesar de los avances en las técnicas quirúrgicas y el uso del tratamiento médico, la recurrencia sigue siendo uno de los principales problemas en la gestión de la hidatidosis¹⁷⁶. Además, hay que tener en cuenta que, aunque la enfermedad recurrente puede presentar complicaciones importantes (incluyendo la infección piógena, ruptura intrabiliar, o anafilaxia), por lo general se presentan, al menos inicialmente, de forma asintomática. Por este motivo, el seguimiento a largo plazo debería ser una rutina después del tratamiento primario¹⁴³.

En el presente análisis de 330 pacientes que se sometieron a cirugía para la hidatidosis en un solo centro, encontramos que las recidivas se presentaron en pacientes que tenían comorbilidad e inmunodepresión, en los que se manifestaban como una complicación, en los que tenían un quiste con un tamaño mayor de 7 cm o en los que tenían una serología positiva. Con respecto a los factores asociados a las recidivas hay muchas opiniones en la literatura. Se han descrito la pérdida de quistes antes o durante la operación¹⁷⁶ o el presentar quiste de mayor tamaño o un quiste unilocular¹⁷⁷. Además, la realización de una cirugía radical¹⁷⁸ y la experiencia del cirujano son factores predictores de éxito¹⁷⁹.

Generalmente se diagnostican entre los 3 meses y los 20 años de la primera operación con una incidencia mayor entre los 2 y los 10 años tras la cirugía^{53,180-182}. El porcentaje de recurrencia^{176,177,181,182} varía entre 1,1 y 22%. Suelen cursar en un principio de forma asintomática¹⁸⁰ y comienza a manifestarse tras 3 o 4 años tras la cirugía. Se ha propuesto como dato de alarma el aumento del título de serología, sin embargo, este dato es controvertido ya que se ha objetivado una persistencia en la serología positiva durante años tras la cirugía de un quiste¹⁷⁶. Esto hace necesario realizar pruebas

de imagen para comprobar el crecimiento del quiste, bien ecografía o TC. La mayoría de estudios proponen la realización de ecografía semestral/anual hasta completar al menos 3 años¹⁸⁰, otros estudios sugieren 5 años para evitar mala interpretación de casos dudosos¹⁸¹.

Los pacientes mayores con una recidiva local y con comorbilidad o los pacientes asintomáticos deberían recibir únicamente tratamiento médico¹⁴³. Haddad *et al.* sugirieron que en las recidivas menores de 5 cm, el tratamiento antihelmíntico de 3 a 6 meses es el tratamiento ideal, y que los quistes con una localización difícil para la cirugía deberían ser drenados percutáneamente. Por otro lado, hay estudios que sugieren que en pacientes en lo que el tratamiento con albendazol para la enfermedad primaria no ha sido eficaz, tampoco lo será en la recurrencia¹⁸³. De hecho, las opciones de tratamiento para la recidiva local son similares que para la enfermedad primaria, y la cirugía radical se indica en pacientes con recidiva que previamente tuvieron cirugía conservadora. Hay que tener en cuenta que estas operaciones radiales son más difíciles técnicamente y las reintervenciones tienen mayor morbilidad y mortalidad¹⁸⁴. Por lo tanto, el abordaje depende de diferentes factores como la localización, el tamaño y el estadio de los quistes/lesiones, y la disponibilidad de opciones terapéuticas en cada centro sanitario.

De nuestra cohorte, podemos concluir que existían diferencias significativas en **la supervivencia** con respecto a recibir o no recibir tratamiento, y no sólo eso, sino que además dentro de los que recibían tratamiento, sobrevivían más lo que recibían tratamiento quirúrgico o combinación de médico y quirúrgico. Estos resultados deben de interpretarse con cautela, ya que existe

un evidente sesgo de edad y la mayoría de los fallecimientos no son atribuibles a la hidatidosis.

También hemos objetivado que la localización pulmonar duplicaba el riesgo de mortalidad y, aunque la localización hepática a priori no se relacionaba con la supervivencia, sí influía el número de segmentos afectados, el mayor tamaño del quiste y el estado más evolucionado de la OMS. En la literatura no hay estudios para comparar estos datos por lo que será necesario realizar más investigaciones al respecto.

5.8 ESTIMACIÓN DEL COSTE ECONÓMICO ATRIBUIDO A LA HIDATIDOSIS EN EL CAUSA DURANTE EL PERIODO A ESTUDIO.

Se estimaron unas pérdidas anuales de 407.932,40 € en nuestro estudio, teniendo en cuenta el coste por estancia media hospitalaria, las pruebas complementarias y el tratamiento recibido.

Benner *et al.*¹³⁷ estima las pérdidas económicas anuales en España de 148.964.534 €. Hay que tener en cuenta que en este artículo se consideran las pérdidas económicas totales atribuibles a la EQ en los seres humanos y en los animales y, además, incluye tanto los costes directos como los indirectos.

Otro estudio realizado en España, concretamente en Álava⁹¹, donde la hidatidosis no es considerada endémica, estima un coste anual que va desde 61,864 € a 360,466 €; estos datos son mucho menores de manera concordante con la menor incidencia de la enfermedad, además el estudio también incluye los costes humanos y animales.

Probablemente será necesario ampliar el estudio calculando los costes indirectos y los años perdidos por incapacidad. No obstante, todos los estudios ponen de manifiesto que no sólo es una enfermedad prevalente y con una elevada morbimortalidad, sino que supone un alto coste. Estos datos apoyan la necesidad de realizar una buena política sanitaria para realizar vigilancia adecuada e implementar medidas de control eficaces que eviten la propagación y el recrudecimiento de la enfermedad.

5.9 IMPACTO DEL TRABAJO Y SUS RESULTADOS.

La infranotificación de casos conduce a la percepción de que la hidatidosis no es un problema de salud importante, a su vez hace que la medición de la carga de la enfermedad y el impacto en la salud pública sea difícil. Esta situación está presente en todas partes del mundo, incluyendo Europa, donde los datos oficiales reportados desde eCDC están muy lejos de la situación epidemiológica real⁶. Por eso, es muy importante implementar sistemas de vigilancia apropiados a nivel nacional e internacional y, para ello, es fundamental que los centros sanitarios que trabajan con hidatidosis sean proactivos y se saquen a la luz la situación epidemiológica real en sus territorios.

Existen sistemas de registro diferentes: uno basado en el Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatorias y otro basado en el registro de casos hospitalarios según la recogida de datos a partir del Conjunto Mínimo Básico de Datos. También hay que tener en cuenta la iniciativa europea denominada formalmente 7PM proyecto HERACLES (Investigación equinocosis quística humana en las sociedades Central y Oriental)^{45,185}.

En el momento actual no existe un consenso adecuado de cuál es el sistema de la vigilancia epidemiológica idóneo respecto a la hidatidosis humana. Así, los estudios basados en seroprevalencia son baratos pero están provistos de importantes limitaciones²⁴. Los test serológicos comerciales habituales como hemaglutinación presentan una baja sensibilidad, demostrada también en nuestro trabajo en Salamanca con sólo un 60% de seropositividad⁹⁵. Además, es difícil diferenciar entre contacto con *Echinococcus* spp. y el desarrollo de enfermedad. Por otra parte, la selección de una muestra representativa constituye otra limitación y el seguimiento aumenta mucho su coste.

Los estudios de prevalencia mediante radiodiagnóstico se han utilizado en poblaciones de África como Libia y Marruecos^{123,186}, países de Latinoamérica como Argentina y Chile^{187,188}, y en países de Asia como Irán y China^{189,190}. Evidentemente son métodos muy sensibles pero tienen en su alto coste su principal limitación.

Los estudios de registro son los más empleados. Inicialmente los estudios basados en casos quirúrgicos podrían constituir una herramienta eficaz aunque, como queda resaltado también en nuestro estudio, sólo el 60% de los pacientes son sometidos a una intervención quirúrgica, por lo que este registro infravalora la verdadera dimensión de la hidatidosis.

Los registros mediante declaración obligatoria en principio deberían ser los más eficaces aunque, como queda demostrado en estos trabajos, hay una infradeclaración notable y generalizada que no permite una correcta evaluación epidemiológica. Varios factores pueden intervenir en este fenómeno: i) el

desconocimiento de los clínicos, ii) las dudas diagnósticas y iii) la existencia de un diagnóstico incidental en un porcentaje importante de casos.

En el momento actual está en marcha en Europa otra modalidad de registro bajo el acrónimo HERACLES, llevado a cabo por varios grupos de investigación bajo el auspicio de la Unión Europea, del que forma parte el Instituto de Recursos Naturales y Agrobiología de Salamanca y del que recientemente ha comenzado a formar parte nuestro grupo^{185,191}. Se trata de un registro voluntario de grupos que trabajan activamente en la hidatidosis. Este sistema tiene ventajas dado que se establece una ficha clínica bien definida de los pacientes que permitirá extraer mucha información de la enfermedad.

Por el contrario, el sistema de registro de casos hospitalarios de la hidatidosis humana basado en la extracción de datos del Conjunto Mínimo Básico de Datos, permite estudiar y estimar la situación epidemiológica de la hidatidosis en un área, y comparar los resultados entre diferentes áreas a lo largo del tiempo, por lo que puede constituir una herramienta de especial interés para el control de esta enfermedad. Su codificación está bajo la normativa del código internacional de enfermedades CIE-9. Dado que este sistema de registro es general, no precisa de fondos especiales para su realización. Sin embargo, tiene un sesgo de selección que podría limitar su utilidad, ya que no se recogen los casos diagnosticados en consulta ambulatoria que no precisen ingreso hospitalario, ni tampoco los diagnosticados en hospitales o centros privados.

6. Conclusiones

1. Las tasas de incidencia de la hidatidosis en la población autóctona y en el colectivo inmigrante son elevadas.
2. El impacto de la hidatidosis importada en nuestro medio es limitado dada la escasa importancia del fenómeno migratorio en nuestra área.
3. La mayoría de los quistes se localizan a nivel hepático y según el segmento afectado las posibilidades de complicarse aumentan. No encontramos relación entre el estadio de la OMS y el incremento de las complicaciones.
4. La mitad de los pacientes con hidatidosis están asintomáticos al diagnóstico. La morbilidad asociada a esta parasitosis se debe, sobre todo, a las complicaciones mecánicas e infecciosas y, en menor medida, a los fenómenos alérgicos.
5. La hidatidosis es responsable directa de un número apreciable de muertes de la cohorte debida, sobre todo, a complicaciones infecciosas.
6. La mayoría de los pacientes con hidatidosis recibieron algún tipo de tratamiento de forma no estandarizada, siendo el tratamiento combinado con cirugía y antiparasitarios el preferido.
7. Las complicaciones secundarias al tratamiento antihelmíntico son pocas y leves, mientras las complicaciones postquirúrgicas son más numerosas y graves.
8. El coste económico de la hidatidosis en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca es elevado.

7. Bibliografía

1. Thompson RA, McManus DP. Towards a taxonomic revision of the genus *Echinococcus*. *Trends in Parasitology* 2002;18(10):452-457.
2. Otero-Abad B, Torgerson PR. A systematic review of the epidemiology of echinococcosis in domestic and wild animals. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7(6):e2249.
3. Craig PS, McManus DP, Lightowers MW et al. Prevention and control of cystic echinococcosis. *Lancet Infect Dis* 2007;7(6):385-394.
4. Carmena D, Sánchez-Serrano LP, Barbero-Martínez I. *Echinococcus granulosus* infection in Spain. *Zoonoses and public health* 2008;55(3):156-165.
5. Dakkak A. Echinococcosis/hydatidosis: a severe threat in Mediterranean countries. *Veterinary Parasitology* 2010;174(1):2-11.
6. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. USA: CDC; 2013 [Actualizada 29 noviembre 2013; Acceso el 6 de diciembre de 2015] Disponible en: <http://www.cdc.gov/dpdx/echinococcosis/index.html>.
7. McManus DP, Zhang W, Li J, Bartley PB. Echinococcosis. *Lancet* 2003;362(9392):1295-1304.
8. Eckert J. WHO/OIE manual on echinococcosis in humans and animals: a public health problem of global concern. 2001.
9. Fariñas MC. Hidatidosis: aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos. *uimioterapia uimioterapia* 2015;28(3):116-124.
10. Romig T, Zeyhle E, Macpherson CNL, Rees PH, Were JBO. Cyst growth and spontaneous cure in hydatid disease. *The Lancet* 1986;327(8485):861-862.
11. Bristow BN, Lee S, Shafir S, Sorvillo F. Human Echinococcosis Mortality in the United States, 1990-2007. *PLoS Negl Trop Dis* 2012;6(2):e1524.

12. Belhassen-García M, Romero-Alegria A, Velasco-Tirado V et al. Study of Hydatidosis-Attributed Mortality in Endemic Area. *PLoS One* 2014;9(3):e91342.
13. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta tropica* 2010;114(1):1-16.
14. Mortelé KJ, Ros PR. Cystic Focal Liver Lesions in the Adult: Differential CT and MR Imaging Features 1. *Radiographics* 2001;21(4):895-910.
15. Polat P, Kantarci M, Alper F, Suma S, Koruyucu MB, Okur A. Hydatid Disease from Head to Toe 1. *Radiographics* 2003;23(2):475-494.
16. Marani SA, Canossi GC, Nicoli FA, Alberti GP, Monni SG, Casolo PM. Hydatid disease: MR imaging study. *Radiology* 1990;175(3):701-706.
17. Pedrosa I, Saiz A, Arrazola J, Ferreiras J, Pedrosa CS. Hydatid Disease: Radiologic and Pathologic Features and Complications 1: (CME available in print version and on RSNA Link). *Radiographics* 2000;20(3):795-817.
18. Macpherson CN, Milner R. Performance characteristics and quality control of community based ultrasound surveys for cystic and alveolar echinococcosis. *Acta tropica* 2003;85(2):203-209.
19. Informal Working WHO. Group. International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings. *Acta Trop* 2003;85(2):253-261.
20. von Sinner WN. Imaging of cystic echinococcosis. *Acta tropica* 1997;67(1):67-89.
21. von Sinner WN. New diagnostic signs in hydatid disease; radiography, ultrasound, CT and MRI correlated to pathology. *European journal of radiology* 1991;12(2):150-159.
22. Siles-Lucas MM, Gottstein BB. Review: molecular tools for the diagnosis of cystic and alveolar echinococcosis. *Tropical Medicine & International Health* 2001;6(6):463-475.

23. Ito A, Craig PS. Immunodiagnostic and molecular approaches for the detection of taeniid cestode infections. *Trends in Parasitology* 2003;19(9):377-381.
24. Siracusano A, Bruschi F. Cystic echinococcosis: progress and limits in epidemiology and immunodiagnosis. *Parassitologia* 2006;48(1-2):65-66.
25. Wattal CHAN, Malla NANC, Khan IA, Agarwal SC. Comparative evaluation of enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of pulmonary echinococcosis. *Journal of clinical microbiology* 1986;24(1):41-46.
26. Iacona A, Pini C, Vicari G. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in the serodiagnosis of hydatid disease. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 1980;29(1):95-102.
27. Sbihi Y, Rmiqui A, Rodriguez-Cabezas MN, Orduña A, Rodriguez-Torres A, Osuna A. Comparative sensitivity of six serological tests and diagnostic value of ELISA using purified antigen in hydatidosis. *Journal of clinical laboratory analysis* 2001;15(1):14-18.
28. Shepherd JC, McManus DP. Specific and cross-reactive antigens of *Echinococcus granulosus* hydatid cyst fluid. *Molecular and Biochemical Parasitology* 1987;25(2):143-154.
29. Ortona E, Riganò R, Buttari B et al. An update on immunodiagnosis of cystic echinococcosis. *Acta tropica* 2003;85(2):165-171.
30. Sjolander A, Guisantes JA, Torres-Rodriguez JM, Schroder H. The diagnosis of human hydatidosis by measurement of specific IgE antibody by enzyme immunoassay. *Scandinavian journal of infectious diseases* 1989;21(2):213-218.
31. Rishi AK, McManus DP. Genomic cloning of human *Echinococcus granulosus* DNA: isolation of recombinant plasmids and their use as genetic markers in strain characterization. *Parasitology* 1987;94(02):369-383.
32. Chen W, Xue HC, Qiu LS, Zhu CW. Characterization of *Echinococcus granulosus* and *Echinococcus multilocularis* by DNA probe. *Zhongguo ji*

- sheng chong xue yu ji sheng chong bing za zhi. Chinese journal of parasitology & parasitic diseases 1992;11(3):198-200.
33. Rosenzvit MC, Canova SG, Kamenetzky L, Ledesma BA, Guarnera EA. Echinococcus granulosus: cloning and characterization of a tandemly repeated DNA element. *Experimental parasitology* 1997;87(1):65-68.
 34. Chaya DR, Parija SC. Performance of polymerase chain reaction for the diagnosis of cystic echinococcosis using serum, urine, and cyst fluid samples. *Trop Parasitol* 2014;4(1):43-46.
 35. Zhang W, Wang S, McManus DP. Echinococcus granulosus genomics: a new dawn for improved diagnosis, treatment, and control of echinococcosis. *Parasite* 2014;21:66.
 36. Pawlowski Z, Eckert J, Vuitton DA et al. Echinococcosis in humans: clinical aspects, diagnosis and treatment. WHO/OIE manual on echinococcosis in humans and animals: a public health problem of global concern 2001;20-66.
 37. Eckert J, Deplazes P. Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. *Clinical microbiology reviews* 2004;17(1):107-135.
 38. Nabarro LE, Amin Z, Chiodini PL. Current Management of Cystic Echinococcosis: A Survey of Specialist Practice. *Clinical Infectious Diseases* 2014;ciu931.
 39. da Silva AM. Hydatid cyst of the liver-criteria for the selection of appropriate treatment. *Acta tropica* 2003;85(2):237-242.
 40. Bramhall MSDMS, McMaster AM, Buckels JAC. Treatment of hydatid disease of the liver. *Dig Surg* 2004;21:227-234.
 41. Smego RA, Sebanego P. Treatment options for hepatic cystic echinococcosis. *International Journal of Infectious Diseases* 2005;9(2):69-76.

42. Gargouri M, Amor NB, Chehida FB et al. Percutaneous treatment of hydatid cysts (*Echinococcus granulosus*). Cardiovascular and interventional radiology 1990;13(3):169-173.
43. Neumayr A, Troia G, De Bernardis C et al. Justified concern or exaggerated fear: the risk of anaphylaxis in percutaneous treatment of cystic echinococcosis-a systematic literature review. PLoS Negl Trop Dis 2011;5(6):e1154.
44. Schipper HG, Lameris JS, Van Delden OM, Rauws EA, Kager PA. Percutaneous evacuation (PEVAC) of multivesicular echinococcal cysts with or without cystobiliary fistulas which contain non-drainable material: first results of a modified PAIR method. Gut 2002;50(5):718-723.
45. Tamarozzi F, Vuitton L, Brunetti E, Vuitton DA, Koch S. Non-surgical and non-chemical attempts to treat echinococcosis: do they work? Parasite 2014;21.
46. John H. Albendazole for the treatment of echinococcosis. Fundamental & clinical pharmacology 2003;17(2):205-212.
47. Senyüz OF, Yesildag E, Celayir S. Albendazole therapy in the treatment of hydatid liver disease. Surgery today 2001;31(6):487-491.
48. Nahmias J, Goldsmith R, Soibelman M, El-On J. Three-to 7-year follow-up after albendazole treatment of 68 patients with cystic echinococcosis (hydatid disease). Annals of tropical medicine and parasitology 1994;88(3):295-304.
49. Cobo F, Yarnoz C, Sesma B et al. Albendazole plus praziquantel versus albendazole alone as a pre-operative treatment in intra-abdominal hydatidosis caused by *Echinococcus granulosus*. Tropical medicine & international health: TM & IH 1998;3(6):462-466.
50. Alvela-Suárez L, Velasco-Tirado V, Belhassen-Garcia M et al. Safety of the Combined Use of Praziquantel and Albendazole in the Treatment of Human Hydatid Disease. The American journal of tropical medicine and hygiene 2014;90(5):819-822.

51. Arif SH, Wani NA, Zargar SA et al. Albendazole as an adjuvant to the standard surgical management of hydatid cyst liver. *International Journal of Surgery* 2008;6(6):448-451.
52. Loi A, Mannu B, Montisci R et al. Surgical treatment of hydatidosis. *Ann Chir Gynaecol* 1991;80(1):59-64.
53. Gollackner B, Längle F, Auer H et al. Radical surgical therapy of abdominal cystic hydatid disease: factors of recurrence. *World journal of surgery* 2000;24(6):717-721.
54. Kayaalp C, Balkan M, Aydin C et al. Hypertonic saline in hydatid disease. *World journal of surgery* 2001;25(8):975-979.
55. World Health Organization. Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. WHO Informal Working Group on Echinococcosis. *Bull World Health Organ* 1996;74(3):231-242.
56. Kalovidouris A, Voros D, Gouliamos A, Vlachos L, Papavasiliou C. Extracapsular (satellite) hydatid cysts. *Gastrointestinal radiology* 1992;17(1):353-356.
57. Tuxun T, Zhang JH, Zhao JM et al. World review of laparoscopic treatment of liver cystic echinococcosis--914 patients. *Int J Infect Dis* 2014;24:43-50.
58. Georgescu SO, Dubei L, Tarcoveanu E et al. Minimally invasive treatment of hepatic hydatid cysts. *Rom J Gastroenterol* 2005;14(3):249-252.
59. Schipper HG, Kager PA. Diagnosis and treatment of hepatic echinococcosis: an overview. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2004;39(241):50-55.
60. Mueller PR, Dawson SL, Ferrucci Jr JT, Nardi GL. Hepatic echinococcal cyst: successful percutaneous drainage. *Radiology* 1985;155(3):627-628.
61. Filice C, Brunetti E, Bruno R, Crippa FG. Percutaneous drainage of echinococcal cysts (PAIR-- puncture, aspiration, injection, reaspiration): results of a worldwide survey for assessment of its safety and efficacy. *Gut* 2000;47(1):156-157.

62. Pelaez V, Kugler C, Correa D et al. PAIR as percutaneous treatment of hydatid liver cysts. *Acta tropica* 2000;75(2):197-202.
63. Ustünsöz B, Akhan O, Kamiloglu MA et al. Percutaneous treatment of hydatid cysts of the liver: long-term results. *AJR American journal of roentgenology* 1999;172(1):91-96.
64. World Health Organization. Puncture, Aspiration, Injection, Re-aspiration: an option for the treatment of cystic echinococcosis. 2001.
65. Jeske J, Kamerys J, Ochecka-Szymanska A. Efficacy of mebendazole in treatment of selected parasitoses--a retrospective study. *Wiad Parazytol* 2000;46(1):127-139.
66. El-On J. Benzimidazole treatment of cystic echinococcosis. *Acta tropica* 2003;85(2):243-252.
67. Stojkovic M, Zwahlen M, Teggi A et al. Treatment response of cystic echinococcosis to benzimidazoles: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* 2009;3(9):e524.
68. Vuitton DA. Benzimidazoles for the treatment of cystic and alveolar echinococcosis: what is the consensus? *Expert Review of Anticancer Therapy* 2009;7(2):145-149.
69. Falagas ME, Bliziotis IA. Albendazole for the treatment of human echinococcosis: a review of comparative clinical trials. *The American journal of the medical sciences* 2007;334(3):171-179.
70. Schantz PM, Van den Bossche H, Eckert J. Chemotherapy for larval echinococcosis in animals and humans: report of a workshop. *Zeitschrift Parasitenkunde* 1982;67(1):5-26.
71. Morris DL, Taylor DH. Optimal timing of post-operative albendazole prophylaxis in *E. granulosus*. *Annals of tropical medicine and parasitology* 1988;82(1):65-66.
72. Yasawy MI, Al Karawi MA, Mohamed AR. Combination of praziquantel and albendazole in the treatment of hydatid disease. *Tropical medicine and parasitology: official organ of Deutsche Tropenmedizinische*

- Gesellschaft and of Deutsche Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit (GTZ) 1993;44(3):192-194.
73. Salto E, Juárez E, Roiz MP, Abad J. Quimioterapia combinada (mebendazol más praziquantel) en pacientes con hidatidosis. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica* 1991;9(9):527-529.
 74. Haralabidis S, Diakou A, Frydas S et al. Long-term evaluation of patients with hydatidosis treated with albendazole and praziquantel. *International journal of immunopathology and pharmacology* 2008;21(2):429.
 75. Mohamed AE, Yasawy MI, Al Karawi MA. Combined albendazole and praziquantel versus albendazole alone in the treatment of hydatid disease. *Hepato-gastroenterology* 1997;45(23):1690-1694.
 76. Jamshidi M, Mohraz M, Zangeneh M, Jamshidi A. The effect of combination therapy with albendazole and praziquantel on hydatid cyst treatment. *Parasitology research* 2008;103(1):195-199.
 77. Alizadeh A, Ranjbar M, Kashani KM, Taheri MM, Bodaghi M. Albendazole versus metronidazole in the treatment of patients with giardiasis in the Islamic Republic of Iran. 2006.
 78. Dayan AD. Albendazole, mebendazole and praziquantel. Review of non-clinical toxicity and pharmacokinetics. *Acta tropica* 2003;86(2):141-159.
 79. Bagheri H, Simiand E, Montastruc JL, Magnaval JF. Adverse drug reactions to anthelmintics. *Annals of Pharmacotherapy* 2004;38(3):383-388.
 80. Shen C, Choi MH, Bae YM, Yu G, Wang S, Hong ST. A case of anaphylactic reaction to praziquantel treatment. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2007;76(3):603-605.
 81. Piccoli L, Tamarozzi F, Cattaneo F et al. Long-term Sonographic and Serological Follow-up of Inactive Echinococcal Cysts of the Liver: Hints for a 'Watch-and-Wait' Approach. *PLoS Negl Trop Dis* 2014.
 82. Junghans T, da Silva AM, Horton J, Chiodini PL, Brunetti E. Clinical management of cystic echinococcosis: state of the art, problems, and

- perspectives. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2008;79(3):301-311.
83. Keshmiri M, Baharvahdat H, Fattahi SH et al. Albendazole versus placebo in treatment of echinococcosis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2001;95(2):190-194.
 84. Frider B, Larrieu E, Odriozola M. Long-term outcome of asymptomatic liver hydatidosis. *Journal of Hepatology* 1999;30(2):228-231.
 85. Rinaldi F, De Silvestri A, Tamarozzi F, Cattaneo F, Lissandrin R, Brunetti E. Medical treatment versus "Watch and Wait" in the clinical management of CE3b echinococcal cysts of the liver. *BMC infectious diseases* 2014;14(1):492.
 86. Grosso G, Gruttadauria S, Biondi A, Marventano S, Mistretta A. Worldwide epidemiology of liver hydatidosis including the Mediterranean area. *World journal of gastroenterology: WJG* 2012;18(13):1425.
 87. Seimenis A. Overview of the epidemiological situation on echinococcosis in the Mediterranean region. *Acta tropica* 2003;85(2):191-195.
 88. Ramia JM, Serrablo A. *Liver Hydatidosis*. New York: Nova Science Pub Inc; 2013.
 89. Rojo-Vazquez FA, Pardo-Lledias J, Francos-Von Hunefeld M et al. Cystic echinococcosis in Spain: current situation and relevance for other endemic areas in Europe. *PLoS Negl Trop Dis* 2011;5(1):e893.
 90. Jiménez S, Pérez A, Gil H, Schantz PM, Ramalle E, Juste RA. Progress in control of cystic echinococcosis in La Rioja, Spain: decline in infection prevalences in human and animal hosts and economic costs and benefits. *Acta tropica* 2002;83(3):213-221.
 91. Carabin H, Balsera-Rodríguez FJ, Rebollar-Saénz J et al. Cystic Echinococcosis in the Province of Álava, North Spain: The Monetary Burden of a Disease No Longer under Surveillance. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8(8):e3069.

92. Pardo J, Muro A, Galindo I, Cordero M, Carpio A, Siles-Lucas M. Hidatidosis en la provincia de Salamanca: ¿debemos bajar la guardia? *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica* 2005;23(5):266-269.
93. Orden SSI/445/2015, de 9 de marzo, por la que se modifican los anexos I,II y III del Real Decreto 2010/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, relativos a la lista de enfermedades de declaración obligatoria, modalidades de declaración y enfermedades endémicas de ámbito regional. *Boletín oficial del Estado*, núm. 65, (17 de marzo de 2015).
94. Torgerson PR, Heath DD. Transmission dynamics and control options for *Echinococcus granulosus*. *Parasitology* 2003;127(S1):S143-S158.
95. Lopez-Bernus A, Belhassen-García M, Carpio-Perez A et al. Is cystic echinococcosis re-emerging in western Spain? *Epidemiology and infection* 2015;1-7.
96. Vega ME, Gimeno OA, Calero CR, Jiménez RR, Carmona CE. Estudio epidemiológico y repercusiones económicas de la equinococosis-hidatidosis en la provincia de Badajoz. *Revista de sanidad e higiene publica* 1984;59(11-12):1483-1518.
97. Lopez-Bernus A, Belhassen-Garcia M, Prieto-Vicente AJ et al. Situacion epidemiologica de la hidatidosis en los centros hospitalarios del sistema publico de salud de Extremadura (2003-2012). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2015.
98. Jenkins DJ, Romig T, Thompson RCA. Emergence/re-emergence of *Echinococcus* spp.-a global update. *International journal for parasitology* 2005;35(11):1205-1219.
99. Deutz A, Fuchs K, Auer H, Nowotny N. Echinococcosis-an emerging disease in farmers. *New England Journal of Medicine* 2000;343(10):738-739.
100. Instituto Nacional De Estadística [Internet]. Madrid: INE; 2008 [actualizada 4 de diciembre de 2015; acceso el 5 de diciembre 2015] Disponible en: www.ine.es
101. Wen H, Yang WG. Public health

- importance of cystic echinococcosis in China. *Acta tropica* 1997;67(1):133-145.
102. Branci S, Ewertsen C, Thybo S et al. Cystic echinococcosis of the liver: experience from a Danish Tertiary Reference Center (2002-2010). *Journal of travel medicine* 2012;19(1):28-34.
 103. Byun SJ, Moon KC, Suh KS, Han JK, Chai JY. An imported case of echinococcosis of the liver in a Korean who traveled to western and central Europe. *The Korean journal of parasitology* 2010;48(2):161-165.
 104. Wahlers K, Menezes CN, Wong ML et al. Cystic echinococcosis in sub-Saharan Africa. *The Lancet Infectious Diseases* 2012;12(11):871-880.
 105. Ulualp KM, Aydemir I, Senturk H et al. Management of intrabiliary rupture of hydatid cyst of the liver. *World journal of surgery* 1995;19(5):720-724.
 106. Marti-Bonmati L, Serrano FM. Complications of hepatic hydatid cysts: ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance diagnosis. *Gastrointestinal radiology* 1990;15(1):119-125.
 107. Gerazounis M, Athanassiadi K, Metaxas E, Athanassiou M, Kalantzi N. Bronchobiliary fistulae due to echinococcosis. *European journal of cardiothoracic surgery* 2002;22(2):306-308.
 108. Jayant K, Agrawal S, Agarwal R, Dayama KG. Spontaneous external fistula: the rarest presentation of hydatid cyst. *BMJ case reports* 2014;2014:bcr2014203784.
 109. Juodeikis Z, Poskus T, Seinins D, Strupas K. Echinococcus multilocularis infection of the liver presenting as abdominal wall fistula. *BMJ case reports* 2014;2014:bcr2014203769.
 110. Daldoul S, Moussi A, Zaouche A. Spontaneous fistulization of hepatic hydatid cyst into the duodenum: an exceptional complication. *J Coll Physicians Surg Pak* 2013;23(6):424-426.
 111. Bedioui H, Nouria K, Ayadi S et al. Budd-Chiari syndrome secondary to hepatic echinococcosis. *Gastroentérologie clinique et biologique* 2007;31(8):721-724.

112. Özsürekçi, Y., Parlakay, A. Ö et al. Hidatik Hastalıkta Atipik Presentasyon: Hemoptizi. *Turkiye Parazitoloj Derg*, 2013;37(1):64.
113. Moguillanski SJ, Gimenez CR, Villavicencio RL. Radiología de la hidatidosis abdominal. *Radiología e imagen diagn+ística y terape+ítica: abdomen* 1999;2:47-72.
114. Franquet T, Montes M, Lecumberri FJ, Esparza J, Bescos JM. Hydatid disease of the spleen: imaging findings in nine patients. *AJR American journal of roentgenology* 1990;154(3):525-528.
115. Torricelli P, Martinelli C, Biagini R, Ruggieri P, De Cristofaro R. Radiographic and computed tomographic findings in hydatid disease of bone. *Skeletal radiology* 1990;19(6):435-439.
116. Charalambous GK, Katergiannakis VA, Manouras AJ. Three Cases of Primary Hydatidosis of the Gluteus Muscle: Our Experience in Clinical, Diagnostic and Treatment Aspects. *Chirurgia (Bucharest, Romania: 1990)* 2014;109(4):555.
117. Hegde N, Hiremath B. Primary peritoneal hydatidosis. *BMJ case reports* 2013;2013:bcr2013200435.
118. Khalatbari MR, Brunetti E, Shobeiri E, Moharamzad Y. Calcified Mass on Brain CT in a Teenager with Refractory Seizures. *The neuroradiology journal* 2014;27(6):691-696.
119. Padron AW, Fuentes MJ, Soriano ME, Soriano GM. Arterial embolism caused by hydatid cyst. Intracardiac hydatidosis. *Angiologia* 1981;33(6):322.
120. Angulo JC, Sanchez-Chapado M, Diego A, Escribano J, Tamayo JC, Martin L. Renal echinococcosis: clinical study of 34 cases. *The Journal of urology* 1997;157(3):787-794.
121. Noemi H. Eosinofilia y parasitosis. *Revista chilena de pediatría* 1999;70(5):435-440.

122. García MB, Lledias JP, Pérez IG et al. Primary super-infection of hydatid cyst--clinical setting and microbiology in 37 cases. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2010;82(3):376-378.
123. Shambesh MA, Craig PS, Macpherson CN, Rogan MT, Gusbi AM, Eghtuish EF. An extensive ultrasound and serologic study to investigate the prevalence of human cystic echinococcosis in northern Libya. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 1999;60(3):462-468.
124. Ferrán M, Buti M, Gonzalez A, Boqué R, Esteban R, Guardia J. Pyogenic liver abscess by *Haemophilus influenzae* complicating hydatid cysts. *Infection* 1986;14(4):197.
125. Koçer NE, Kibar Y, Gúldúr ME, Deniz H, Bakir K. A retrospective study on the coexistence of hydatid cyst and aspergillosis. *International Journal of Infectious Diseases* 2008;12(3):248-251.
126. Verroust PJ, Adam C, Smith MD, Richard-Lenoble D, Kourilsky O, Morel-Maroger LJ. Circulating immune complexes and C3d in human parasitosis. *Kidney Int* 1979;16(1):9-14.
127. Iglesias LF, Morales MZ, Marcos G et al. Pericarditis secundaria a rotura de un quiste hidatídico. *Revista Española de Cardiología* 1999;52(2):135-138.
128. Mathison RONA, Befus AD, Davison JS. Hemodynamic changes associated with anaphylaxis in parasite-sensitized rats. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 1990;258(4):H1126-H1131.
129. Elmali M, Ceyhan M, Ilgar M, Koprulu C, Ozfindik M, Sancak R. Hepatic hydatid cyst rupture and anaphylaxis after a fall. *Indian J Pediatr* 2009;76(3):329-330.
130. Oberholzer C, Nüesch R, Häusermann P. Urticaria and parasites: case report and general view over the most common pathogens of chronic urticaria. *Praxis* 2007;96(21):865.
131. Vuitton DA. Echinococcosis and allergy. *Clinical reviews in allergy & immunology* 2004;26(2):93-104.

132. Valdovinos MM, Lapuente GM, Muñoz MJ, Aliacar MM. Anafilaxia por rotura de quiste hidatídico en el ventrículo derecho. *Medicina clinica* 1997;108(6):238-239.
133. Martínez GP. Hidatidosis humana: antecedentes generales y situación epidemiológica en Chile, 2001-2009. *Revista chilena de infectología: Órgano oficial de la Sociedad Chilena de Infectología* 2011;28(6): 585-591.
134. Tagliacozzo S, Miccini M, Bonapasta SA, Gregori M, Tocchi A. Surgical treatment of hydatid disease of the liver: 25 years of experience. *The American journal of surgery* 2011;201(6):797-804.
135. Ghoshal AG, Sarkar S, Saha K et al. Hydatid lung disease: an analysis of five years cumulative data from Kolkata. 2012.
136. Budke CM, Deplazes P, Torgerson PR. Global socioeconomic impact of cystic echinococcosis. *Emerg Infect Dis* 2006;12(2):296-303.
137. Benner C, Carabin H, Sánchez-Serrano LP, Budke CM, Carmena D. Analysis of the economic impact of cystic echinococcosis in Spain. *Bulletin of the World Health Organization* 2010;88(1):49-57B.
138. Majorowski MM, Carabin H, Kilani M, Bensalah A. Echinococcosis in Tunisia: a cost analysis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2005;99(4):268-278.
139. Torgerson PR, Carmona C, Bonifacino R. Estimating the economic effects of cystic echinococcosis: Uruguay, a developing country with upper-middle income. *Annals of tropical medicine and parasitology* 2000;94(7):703-713.
140. Harandi MF, Budke CM, Rostami S. The monetary burden of cystic echinococcosis in Iran. *PLoS Negl Trop Dis* 2012;6(11):e1915.
141. Moro PL, Budke CM, Schantz PM, Vasquez J, Santivañez SJ, Villavicencio J. Economic impact of cystic echinococcosis in Peru. *PLoS Negl Trop Dis* 2011;5(5):e11179.

142. Kern P, Bardonnnet K, Renner E et al. European echinococcosis registry: human alveolar echinococcosis, Europe, 1982-2000. *Emerging infectious diseases* 2003;9(3):343.
143. Sielaff TD, Taylor B, Langer B. Recurrence of hydatid disease. *World journal of surgery* 2001;25(1):83-86.
144. Pardo J, Carranza C, Muro A et al. Helminth-related eosinophilia in African immigrants, Gran Canaria. *Emerging infectious diseases* 2006;12(10):1587.
145. Marsh DG, Bias WB, Ishizaka K. Genetic control of basal serum immunoglobulin E level and its effect on specific reaginic sensitivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1974;71(9):3588-3592.
146. Moreno J, Castillo CT, Pardo FJ. Casos de hidatidosis en el Departamento de Salud 2 de la Comunidad Valenciana. *Revista Española de Quimioterapia* 2009;22(2):62-67.
147. Amado-Diago CA, Gutiérrez-Cuadra M, Armiñanzas C, de las Revillas FA, Gómez-Fleitas M, Fariñas MC. Echinococcosis: a 15-year epidemiological, clinical and outcome overview. *Revista clinica española* 2015.
148. Moldovan R, Neghina AM, Calma CL, Marincu I, Neghina R. Human cystic echinococcosis in two south-western and central-western Romanian counties: A 7-year epidemiological and clinical overview. *Acta tropica* 2012;121(1):26-29.
149. Al-Shibani LA, Al-Eryani SM, Azazy AA, Al-Mekhlafi AM. Cases of hydatidosis in patients referred to Governmental hospitals for cyst removal in Sana'a City, Republic of Yemen. *Trop Biomed* 2012;29(1):18-23.
150. Nunnari G, Pinzone MR, Gruttadauria S et al. Hepatic echinococcosis: clinical and therapeutic aspects. *World journal of gastroenterology: WJG* 2012;18(13):1448.
151. Herráiz Gastesi G, Bonnet Carrón C et al. Hidatidosis pulmonar bilateral en paciente inmigrante. *An Pediatr.* 2012;76: 361-2

152. Chai JY, Seo M, Suh KS, Lee SH. An imported case of hepatic unilocular hydatid disease. *The Korean journal of parasitology* 1995;33(2):125-130.
153. Chrieki M. Echinococcosis--an emerging parasite in the immigrant population. *American family physician* 2002;66(5):817-820.
154. Brunetti E, Gulizia R, Garlaschelli AL, Filice C. Cystic echinococcosis of the liver associated with repeated international travels to endemic areas. *Journal of travel medicine* 2005;12(4):225-228.
155. Saroey P, Beckmann J, Maharukh Q, Conder G, Oren C, Williams B. Multiple hepatic hydatid cysts. *Archives of disease in childhood* 2011;archdischild-2011.
156. Derose KP, Bahney BW, Lurie N, Escarce JJ. Immigrants and health care access, quality, and cost. *Medical Care Research and Review* 2009.
157. Makarova N, Klein-Ellinghaus F, Doetter LF. Applications and limitations of the concept of 'avoidable mortality' among immigrant groups in Europe: a scoping review. *Public health* 2015;129(4):342-350.
158. Gulamhussein MA, Patrini D, Pararajasingham J et al. Hepatopulmonary Fistula: a life threatening complication of hydatid disease. *J Cardiothorac Surg* 2015;10:103.
159. Loinaz C, Hernandez T, Mitjavila M et al. Biliobronchial fistula after liver surgery for giant hydatid cyst. *HPB Surg* 2011;2011:347654.
160. Stamm B, Fejgl M, Hueber C. Satellite cysts and biliary fistulas in hydatid liver disease. A retrospective study of 17 liver resections. *Hum Pathol* 2008;39(2):231-235.
161. Oz G, Eroglu M, Gunay E et al. Aggressive hydatid cysts: characteristics of six cases. *Surg Today* 2015;45(7):864-870.
162. Long J, Vaughan-Williams H, Moorhouse J, Sethi H, Kumar N. Acute Budd-Chiari syndrome due to a simple liver cyst. *Ann R Coll Surg Engl* 2014;96(1):109E-111E.

163. Garcia Ruiz de GA, Llado L, Torras J, Ramos E, Rafecas A. Quiste hidatídico hepático gigante con fístula cisto-pleural y equinococosis pleural. *Cir Esp* 2007;82(3):177-179.
164. Wolfe MS. Eosinophilia in the returning traveler. *The Medical clinics of North America* 1999;83(4):1019-1032.
165. Minciullo PL, Cascio A, David A, Pernice LM, Calapai G, Gangemi S. Anaphylaxis caused by helminths: review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012;16(11):1513-1518.
166. Ponte EV, Rizzo JA, Cruz AA. Interrelationship among asthma, atopy, and helminth infections. *J Bras Pneumol* 2007;33(3):335-342.
167. Rigano R, Profumo E, Teggi A, Siracusano A. Production of IL-5 and IL-6 by peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from patients with *Echinococcus granulosus* infection. *Clinical & Experimental Immunology* 1996;105(3):456-459.
168. Torcal J, Navarro-Zorraquino M, Lozano R et al. Immune response and in vivo production of cytokines in patients with liver hydatidosis. *Clinical & Experimental Immunology* 1996;106(2):317-322.
169. Gutierrez MP, Ramirez Is, Zarzosa MP et al. [Seroprevalence of infection due to *Echinococcus granulosus* in the population of Castilla and Leon (Spain)]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica* 2003;21(10):563-567.
170. Zubiaurre LL, Oyarzabal PrI, Ruiz MI, Guisasola GE. [Invasion of the portal vein by a hydatid cyst. Review of the literature]. *Gastroenterología y hepatología* 2005;29(7):405-408.
171. Gruttadauria S, Luca A, Cintorino D, Doria C, Scott VL, Marino IR. CASE REPORT: Hepatic Hydatid Cyst Causing Thrombosis of the Inferior Vena Cava and Complicated by Hemobilia: A Multimodal Sequential Approach in the Treatment. *Digestive diseases and sciences* 2003;48(2):358-364.
172. Loinaz C, González EM, Jiménez C et al. Long-term biliary complications after liver surgery leading to liver transplantation. *World journal of surgery* 2001;25(10):1260-1263.

173. Li Y, Zheng H, Cao X, Liu Z, Chen L. Demographic and clinical characteristics of patients with anaphylactic shock after surgery for cystic echinococcosis. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2011;85(3):452-455.
174. WHO Informal Working Group. International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings. *Acta tropica* 2003;85(2):253-261.
175. Gavara CG, López-Andújar R, Ibáñez TB et al. Review of the treatment of liver hydatid cysts. *World journal of gastroenterology: WJG* 2015;21(1):124.
176. Prousalidis J, Kosmidis C, Anthimidis G, Kapoutzis K, Karamanlis E, Fachantidis E. Postoperative recurrence of cystic hydatidosis. *Canadian Journal of Surgery* 2012;55(1):15.
177. Bedioui H, Ayari H, Bouslama K et al. [Recurrence of hydatid cyst of liver: predictive factors: Tunisian experience]. *Bulletin de la Societe de pathologie exotique (1990)* 2012;105(4):265-269.
178. Kapan M, Kapan S, Goksoy E, Perek S, Kol E. Postoperative recurrence in hepatic hydatid disease. *Journal of gastrointestinal surgery* 2006;10(5):734-739.
179. El Malki HO, Souadka A. Postoperative recurrence of cystic hydatidosis: what are the predictive factors? *Canadian Journal of Surgery* 2013;56(3):E44.
180. Little JM, Hollands MJ, Ekberg H. Recurrence of hydatid disease. *World journal of surgery* 1988;12(5):700-703.
181. Akyidiz HY, Akcan A, Karahan I, Kucuk C, Sözüer, Esin H. Recurrent liver hydatid disease: when does it become symptomatic and how does one diagnose it? *Clinical imaging* 2009;33(1):55-58.
182. Atmatzidis KS, Pavlidis TE, Papaziogas BT, Mirelis C, Papaziogas TB. Recurrence and long-term outcome after open cystectomy with omentoplasty for hepatic hydatid disease in an endemic area. *Acta Chirurgica Belgica* 2005;105(2):198-202.

183. Haddad MC, Sammak BM, Al-Karawi M. Percutaneous treatment of heterogeneous predominantly solid echopattern echinococcal cysts of the liver. *Cardiovascular and interventional radiology* 2000;23(2):121-125.
184. Ishizu H, Uchino J, Sato N, Aoki S, Suzuki K, Kuribayashi H. Effect of albendazole on recurrent and residual alveolar echinococcosis of the liver after surgery. *Hepatology* 1997;25(3):528-531.
185. Heracles projet [Internet]. Roma: HERACLES; 2014 [actualizada el 3 de diciembre de 2015; acceso el 5 de diciembre de 2015]. Disponible en: www.heracles-fp7.eu.
186. Macpherson CN, Kachani M, Lyagoubi M et al. Cystic echinococcosis in the Berber of the Mid Atlas mountains, Morocco: new insights into the natural history of the disease in humans. *Annals of tropical medicine and parasitology* 2004;98(5):481-490.
187. Larrieu E, Frider B, del Carpio M et al. Asymptomatic carriers of hydatidosis: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Revista Panamericana de Salud Pública* 2000;8(4):250-256.
188. Apt W, Perez C, Galdamez E et al. Echinococcosis/hydatidosis in Region VII of Chile: diagnosis and educational intervention. *Revista Panamericana de Salud Pública* 2000;7(1):8-16.
189. Harandi MF, Moazezi SS, Saba M et al. Sonographical and serological survey of human cystic echinococcosis and analysis of risk factors associated with seroconversion in rural communities of Kerman, Iran. *Zoonoses and public health* 2011;58(8):582-588.
190. Yang YR, Craig PS, Vuitton DA et al. Serological prevalence of echinococcosis and risk factors for infection among children in rural communities of southern Ningxia, China. *Tropical Medicine & International Health* 2008;13(8):1086-1094.
191. Tamarozzi F, Rossi P, Galati F et al. The Italian registry of cystic echinococcosis (RIEC): the first prospective registry with a European future. *Euro surveillance: bulletin European sur les maladies transmissibles= European communicable disease bulletin* 2014;20(18).

8. Anexos

ANEXO Nº1:

**HOSPITAL
UNIVERSITARIO
DE SALAMANCA**
Paseo de San Vicente, 58-182
37007 Salamanca
Comité Ético de Investigación Clínica
Teléfono: 923 29 11 00 - Ext. 55 515



E-mail: comite.etico.husa@saludcastillayleon.es

**EL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA DEL AREA DE SALUD DE
SALAMANCA,**

I N F O R M A

Que el Proyecto de Investigación presentado por D. MONCEF BELHASSEN GARCÍA,

Titulado:

**“ANÁLISIS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES CON
HIDATIDOSIS ATENDIDOS EN EL COMPLEJO ASISTENCIAL
UNIVERSITARIO DE SALAMANCA”.**

Que presenta como Investigador responsable, SE AJUSTA A LAS NORMAS
ÉTICAS Y DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA, establecidas para tales estudios.

Y para que conste lo firma en Salamanca con fecha 23 de mayo de 2014

EL SECRETARIO



Fdo.: D. Ignacio Dávila González
Secretario CEIC

ANEXO Nº2:



HOSPITAL
UNIVERSITARIO
D SALAMANCA

Número de paciente:	NHC:
Nombre:	
Apellidos:	
Sexo:	

Año de cohorte:	
Fecha de diagnóstico:	Fecha de inclusión en la cohorte:
Fecha de nacimiento:	Edad:

Relación con hidatidosis:	Diagnóstico primario/Diagnóstico secundario
---------------------------	---

Antecedentes epidemiológicos:

Lugar de residencia:	Código postal:	Hábitat:
Contacto con animales:	Trabajo:	
Nacionalidad:		

Antecedentes médicos:

Nº comorbilidades:	Definir:	Nº de fármacos:
Inmunodepresión:	Causa de inmunodepresión:	
Fármacos inmunosupresores:	Tipo de fármaco:	

Clínica y analítica:

Clínica a este ingreso:	
Eosinofilia	Nº eosinófilos
Serología	Título mayor
IgE	IgE mayor

Radiología

Nº Quistes:	Localización del quiste:
Tamaño quistes:	
Segmento hepático:	Estadio:
Segmento pulmonar:	

Complicaciones:

Mecánica:	Tipo:	
Alérgica:	Tipo:	
Infecciosa:	Tipo:	Microorganismo:

Tratamiento:

Tratamiento	Tipo	Médico	Quirúrgico
Complicaciones tratamiento médico		Tipo	
Complicaciones tratamiento quirúrgico		Tipo	
Complicaciones PAIR		Tipo	
Duración del tratamiento			

Seguimiento:

Seguimiento
Recidiva:
Fecha de último control por hidatidosis
Fecha de última atención hospitalaria

Mortalidad:

<i>Exitus:</i>	Causa fundamental:
<i>Exitus por hidatidosis:</i>	Causa fundamental:

ANEXO Nº 3:



**IX CONGRESO NACIONAL
DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
MEDICINA TROPICAL Y
SALUD INTERNACIONAL**

lo que nos une y separa



Calpe-Alicante
22-24 octubre **2015**

FRANCISCO GIMÉNEZ SÁNCHEZ
Presidente de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional
(SEMTSI)

CERTIFICA QUE:

A. Romero-Alegria, M. Belhassen-Garcia, M. Alonso-Sardon, S. Argenta-Fernandez, J. Pardo-Lledias, A. Lopez-Bernés, V. Velasco-Tirado, A. Carpio-Perez, M. Cordero-Sanchez, A. Muro

han presentado la comunicación **Presentación Oral** con título:

**¿HIDATIDOSIS IMPORTADA EN EL OESTE DE ESPAÑA:
¿CUAL ES SU IMPACTO?**

en el IX Congreso Nacional de la Sociedad Española de
Medicina Tropical y Salud Internacional
celebrado en Calpe (Alicante), del 22 al 24 de octubre de 2015

Y para que así conste a todos los efectos, firma la presente

CERTIFICACIÓN,


en Calpe, a 24 de octubre de 2015



Dr. Francisco Giménez Sánchez
**Presidente de la Sociedad Española de Medicina Tropical y
Salud Internacional (SEMTSI)**

Congreso reconocido de Interés Sanitario por Subsecretaría del Ministerio de
Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

ANEXO Nº 4



**IX CONGRESO NACIONAL
DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
MEDICINA TROPICAL Y
SALUD INTERNACIONAL**

lo que nos une y separa

semtsi
Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional

Calpe-Alicante
22-24 octubre **2015**

FRANCISCO GIMÉNEZ SÁNCHEZ
Presidente de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional
(SEMTSI)

CERTIFICA QUE:

M. Belhassen-Garcia, A. Lopez-Bernus, M. Alonso-Sardon, A. Romero-Alegria, A. Carpio-Perez, V. Velasco-Tirado, J.A. Martín-Oterino, A. Muro, M. Cordero-Sanchez, J. Pardo-Lledias

han presentado la comunicación **Presentación Poster** con título:


¿ESTA REEMERGIENDO LA HIDATIDOSIS HUMANA EN EL OESTE DE ESPAÑA?

en el IX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional celebrado en Calpe (Alicante), del 22 al 24 de octubre de 2015

Y para que así conste a todos los efectos, firma la presente

CERTIFICACIÓN,

en Calpe, a 24 de octubre de 2015



Dr. Francisco Giménez Sánchez

Presidente de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEMTSI)

Congreso reconocido de Interés Sanitario por Subsecretaría del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

ANEXO Nº 5



Epidemiol. Infect. (2015), 143, 3351–3357. © Cambridge University Press 2015
doi:10.1017/S0950268815000618

Is cystic echinococcosis re-emerging in western Spain?

A. LOPEZ-BERNUS¹, M. BELHASSEN-GARCÍA^{1,2*}, A. CARPIO-PEREZ¹,
L. PEREZ DEL VILLAR², A. ROMERO-ALEGRIA¹, V. VELASCO-TIRADO^{1,2},
A. MURO², J. PARDO-LLEDIAS³, M. CORDERO-SÁNCHEZ^{1,2} AND
M. ALONSO-SARDÓN⁴

¹ Servicio de Medicina Interna, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), Instituto Biosanitario de Salamanca (IBSAL), Salamanca, Spain

² Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales de la Universidad de Salamanca (CIETUS), IBSAL, Salamanca, Spain

³ Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Palencia 'Río Carrión', Palencia, Spain

⁴ Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública y Microbiología Médica, Universidad de Salamanca, Salamanca, Spain

Received 11 December 2014; Final revision 22 February 2015; Accepted 9 March 2015;
first published online 8 April 2015

SUMMARY

Cystic echinococcosis (CE) remains an important health problem in many areas of the world, including the Mediterranean region. We performed a retrospective study of cases reported from 1998 to 2012 in order to review and update the epidemiology of this disease in a highly endemic area situated in western Spain. A total of 471 patients were diagnosed with hydatid disease. Of these cases, 55·8% were male, with an average age of $62·3 \pm 19·5$ years. More importantly, 1·5% of patients were children, and 20·5% were aged <45 years. An active therapeutic approach was implemented for 92·6% of the CE patients with primary diagnoses; however, a 'watch and wait' strategy was used in 59·3% of all secondary CE diagnoses. The incidence rate of hydatid disease was significantly higher compared to the incidence described in the Notifiable Disease System in this area. Furthermore, a significant decrease in hydatid incidence during the years included in the study was observed ($\beta = -0·4357$, $P < 0·001$). CE incidence has diminished in recent years, although active transmission remains in paediatric cases. Additionally, CE incidence remains high in our region despite public health plans for its control. The documented incidence of CE disease clearly underestimates the real numbers.

Key words: *Echinococcus*, emerging infections, hydatid disease, infectious disease epidemiology, zoonoses.

INTRODUCTION

Cystic echinococcosis (CE) is caused by infections with the larva of the minute tapeworm *Echinococcus*

spp. In Europe, four species are of concern for human CE: *E. granulosus* s.s. (or ovine strain), *E. canadensis*, *E. equinus*, and *E. ortleppi* (or Swiss strain). Human infection caused by tropical American species *E. oligarthrus* and *E. vogeli* is quite anecdotal in Europe

With regard to their life-cycle, adult tapeworms inhabit the small intestine of carnivores (the definitive

* Author for correspondence: Dr M. Belhassen-García, Paseo San Vicente 58-182, 37007, Salamanca Spain.
(Email: mbelhassen@hotmail.com)

3352 A. Lopez-Bernus and others

hosts) and produce eggs, which are passed with faeces. The intermediate host (including sheep, cattle, donkeys, camels) is infected by ingestion of eggs. Subsequently, a larval stage (metacestode) develops as a cyst in the internal organs of the host. The metacestode produces many protoscolices, each with the potential to develop into an adult tapeworm when ingested by the definitive host. Cysts can be either viable or non-viable. Viable cysts are usually filled with clear fluid with few calcifications, whereas non-viable cysts are mainly calcified. Viable cysts can be either fertile, containing protoscolices, or sterile, containing only highly antigenic fluid. People can become intermediate hosts after accidental ingestion of eggs. Developing cysts cause the morbidity and mortality associated with the disease.

CE is still regarded as a neglected disease whose clinical manifestations range from asymptomatic invasion to severe disease with the possibility of death [1–3]. Although CE is considered to be an eradicable parasite, it has a substantial global disease impact with economic losses for public health systems and agricultural sectors in endemic areas [4]. CE occurs worldwide but it is endemic in central Asia, northern and eastern Africa, Australia, South America and the Mediterranean Basin [5–7].

Worldwide, animal and human hydatidosis does not appear to have diminished in recent years; in fact, current studies have shown that CE is a re-emerging disease in several countries and regions, even in places where its prevalence was previously low [5, 6, 8]. On the other hand, public health disease control programmes may have decreased the incidence and prevalence of hydatid disease [9, 10]. For instance, various control campaigns have shown that preventive measures against the domestic cycle of *E. granulosus* may eventually decrease the incidence and prevalence of the disease [11]. Therefore, control campaigns based on health education, control, or elimination of home sheep slaughter have been successfully implemented in five island-based areas (Iceland, New Zealand, Tasmania, Falkland Islands, Cyprus), and two further continental campaigns have been successfully implemented in Latin America (Region XII in Chile, Rio Negro in Argentina). However, several other attempts to control hydatid invasion have failed [12]. This evidence highlights the importance of control programmes for CE disease. The reduction of these programmes due to the lack of economic resources may have catastrophic consequences, leading to severe disease, considerable economic loss

and, ultimately, a public health problem of increasing concern [6].

The transmission rate of *E. granulosus* in Spain is still high, and is considered highly endemic [13]. The central, northeastern and western regions of Spain are the most important endemic regions, where extensive or semi-extensive farming of livestock (mostly sheep) is common. In particular, Salamanca province, which is located in the west, presents a higher incidence rate of hydatid disease compared to other Spanish regions [14]. Since the mid-1980s, several prevention and control programmes have been implemented to reduce *E. granulosus* infection in Spain [15]. However, lack of epidemiological results prevents the evaluation of the effectiveness of these control campaigns for this endemic area.

The objective of the present study was to analyse the epidemiology of hydatid disease in western Spain from January 1998 to December 2012 by review of the diagnosed cases of hydatid disease admitted to a tertiary referral hospital situated in the western Spanish province of Salamanca.

METHODS

A retrospective descriptive study of patients diagnosed with CE in the Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA) between January 1998 and December 2012 was designed. CAUSA is a tertiary-care hospital of the Autonomous Community of Castilla and Leon that serves the province of Salamanca. It covers an area of 12 350 km² encompassing 362 municipalities with a population of 350 564 individuals (45% in the capital) located in western Spain. The population counts per year at the municipality level were obtained from the National Institute of Statistics (INE; <http://www.ine.es/>).

The clinical data were obtained from the Unit of Clinical Documentation of CAUSA. Diagnosis and classification of CE were assessed according to the criteria proposed by the World Health Organization Informal Working Group on Echinococcosis for CE [16]. We included in the study all patients who were diagnosed, according to ICD-9 (code 122.0 to 122.9) criteria. Residents from other regions of Spain who underwent surgery were excluded from the study. Patients with post-operative recurrence and records with missing data, such as age, gender or city of residence, were also excluded from the study.

The clinical and epidemiological data were collected after revision of the medical records. Patients

were stratified according to parameters such as age (0–14, 15–44, 45–69, 70–99 years) and primary and secondary diagnosis. Primary diagnosis was defined when CE was the cause of admission. Secondary diagnosis was defined when CE was any diagnosis different from the cause of admission.

CE is a notifiable disease in the Castilla and Leon region. In order to compare our data with those officially registered, we obtained additional data about the incidence of hydatid disease through the 'Notifiable Disease System' over the same period (1998–2012) from the epidemiological surveillance network of Castilla and Leon (Junta de Castilla y Leon; <http://www.jcyl.es/>).

Statistical analysis

The epidemiological analysis of the data included calculating the two measures of disease frequency: the *incidence rate* of hydatid disease was calculated by dividing the number of new cases of the disease by the average population at risk per time interval (person-years) multiplied by 100 000 and is expressed as 'cases/10⁵ person-years'. The *cumulative incidence* was estimated by dividing the number of new cases of CE by the population at risk at the beginning of the period. This value is a proportion ranging between 0 and 1 and is expressed as a percentage (%). The denominators were obtained from the population census of each municipality per year (INE; <http://www.ine.es/>).

The statistical analysis included: the *univariate analysis*, the results are expressed as percentages with the corresponding 95% confidence interval (CI) for a proportion as a measure of precision (inferential statistics) for categorical variables and as the mean and standard deviation (s.d.) for continuous variables. With regard to the *bivariate* and *multivariate analysis*, the χ^2 test was used to compare associations between categorical variables, such as clinical and demographic variables and surgical interventions. The outcome measure is expressed as the odds ratio (OR) together with its 95% CI. Continuous variables were compared using Student's *t* test or the Mann-Whitney test for two groups, depending on whether the given variable had a normal distribution. In order to analyse the temporal distribution of CE, a conventional linear regression analysis was performed. Results were considered statistically significant when $P < 0.05$. All data were analysed with R v. 3.0.0 (R Foundation for Statistical Computing;

<http://cran.r-project.org/>) and visually displayed using the Lattice package [17]. Visualization and analysis of spatial data were performed using the ggplot2 package [18].

RESULTS

Clinical data related to hydatid disease

Between January 1998 and December 2012, 586 patients with new CE-related diagnosis codes 122.0–122.9 were registered in CAUSA. Of these 586 patients, 71 came from other regions of Spain to undergo surgery and were consequently excluded from the study. In addition, 44 case records contained incomplete data, and these patients were also excluded. According to the inclusion criteria, a total of 471 patients were included in the study. Of the 471 cases diagnosed with CE, 263 (55.8%) were male (the male/female ratio was 1:26), and the average age was 62.3 ± 19.5 years. Although CE was diagnosed in 44.3% of elderly individuals (aged >70 years), seven (1.5%) patients were children (0–14 years), and 90 (19.1%) patients were aged between 15 and 44 years.

Hydatid cyst was the main cause of hospitalisation and the primary diagnosis in 203 (43.1%) cases. Meanwhile, CE was a secondary diagnosis in 268 (56.9%) cases. No differences were observed regarding the sex of the patients and the CE diagnosis between patients with primary and secondary diagnoses. However, most of the primary diagnoses were found in patients younger than 69 years (OR 2.04, 95% CI 1.60–2.61, $P < 0.001$), whereas the secondary diagnosis was most frequently found in elderly patients (>70 years), as shown in Table 1. These data suggest that diagnosis of CE in the elderly is usually related to other comorbidities.

A single cystic lesion with a mean size of 8.0 cm (s.d. = 4.3) was presented in 447/471 (95.0%) patients, while the remaining 24/471 (5.0%) were diagnosed with a disseminated form of CE in which the average number of hydatid cysts was 2.4 (s.d. = 0.7). The hydatid serology test was performed for 213 patients, and we found that 136/213 (63.8%) patients presented positive (>1/80) anti-CE IgG titres, ranging from 1/80 to 1/10 240 (Table 1).

Surgery alone and surgery followed by treatment with anthelmintic drugs were the two main therapeutic approaches pursued in 46.8% and 39.4% of the CE primary diagnoses, respectively (Table 1).

Meanwhile, a 'watch and wait' option was chosen for 59.3% of secondary CE diagnoses ($P < 0.001$).

3354 A. Lopez-Bernus and others

Table 1. Clinical and epidemiological features of 471 cases diagnosed with cystic echinococcosis grouped according to primary or secondary diagnosis

	All diagnoses (N = 471) n (% ± 95% CI)*	Primary diagnosis (N = 203) n (% ± 95% CI)*	Secondary diagnosis (N = 268) n (% ± 95% CI)*	P value
Gender				0.34
Male	263 (55.8 ± 4)	116 (57.1 ± 7)	147 (54.9 ± 6)	
Age group, years				<0.001
0-14	7 (1.5 ± 1)	5 (2.5 ± 2)	2 (0.7 ± 1)	
15-44	90 (19.1 ± 4)	60 (29.6 ± 6)	30 (11.2 ± 4)	
45-69	165 (35.0 ± 4)	81 (39.9 ± 7)	84 (31.3 ± 6)	
70-99	209 (44.3 ± 4)	57 (28.1 ± 6)	152 (56.7 ± 6)	
Serology				<0.05
Positive	136 (28.9 ± 4)	84 (41.3 ± 7)	52 (19.4 ± 5)	
Negative	77 (16.3 ± 3)	32 (15.8 ± 4)	45 (16.8 ± 4)	
Not available	258 (54.8 ± 4)	87 (42.9 ± 6)	171 (63.8 ± 6)	
Location				0.312
Hepatic	416 (88.3 ± 3)	178 (87.7 ± 5)	238 (88.8 ± 4)	
Pulmonary	29 (6.1 ± 2)	9 (4.4 ± 3)	20 (7.4 ± 3)	
Disseminated	24 (4.4 ± 2)	15 (7.4 ± 4)	9 (3.4 ± 2)	
Bone	2 (0.4 ± 1)	1 (0.5 ± 1)	1 (0.4 ± 1)	
Treatment				<0.001
Surgery	144 (30.5 ± 4)	95 (46.8 ± 7)	49 (18.3 ± 5)	
Surgery plus medical	126 (26.8 ± 4)	80 (39.4 ± 7)	46 (17.2 ± 5)	
PAIR	0	0	0	
Medical alone	27 (5.7 ± 2)	13 (6.4 ± 3)	14 (5.2 ± 3)	
'Watch and wait'	174 (37.0 ± 4)	15 (7.4 ± 4)	159 (59.3 ± 6)	

CI, Confidence interval; PAIR, percutaneous aspiration, injection and reaspiration.

* Percentage ± 95% confidence interval for a proportion.

These data show that the choice of surgery, and surgery followed by medical treatment in CE is related to the patients' age because the secondary CE diagnosis was clearly associated with an elderly population (>70 years) ($P < 0.001$). Furthermore, we observed that 138/354 patients were followed for a mean of 16.8 (s.d. = 7.1) months and that 47/276 (17.0%) of patients had recurrent hydatid disease.

Epidemiological CE data

The incidence of CE in Salamanca during 1998-2012 was 8.9 cases/10⁵ person-years (males 10.3 cases/10⁵ person-years vs. females 7.7 cases/10⁵ person-years) with a cumulative incidence of 0.24%. The highest incidence of CE occurred in 1998 with 14.2 cases/10⁵ person-years, whereas the incidence decreased to 5.1 and 5.4 cases/10⁵ person-years in 2010 and 2011, respectively, as shown in Figure 1. More importantly, a significant decrease in hydatid incidence was detected during the years included in the study ($\beta = -0.4357$, $P < 0.001$).

On the other hand, a total of 175 cases were identified in the systematic search through the Notifiable Disease System during 1998-2012. Consequently, the mean incidence of hydatid disease in 1998-2012 obtained through the retrieval process was significantly higher than that provided by data from the Notifiable Disease System in Salamanca province (8.9 vs. 3.3 cases/10⁵ person-years, $P < 0.05$). These data suggest that the incidence of hydatid disease in our region has been underestimated.

The geographical distribution of the cumulative incidence of hydatid disease in Salamanca province can be observed in Figure 2. We detected three geographical areas with a high cumulative incidence of hydatid disease, namely the capital (Salamanca) in the northeast and two other areas in the southern and northwestern areas of the province. In the capital, the cumulative incidence is significantly lower than in rural areas ($P < 0.001$). More importantly, it should be noted that the cumulative incidence of hydatid disease reached 2.76% in some rural areas. Most patients came from rural areas (310/471, 65.8%), whereas fewer cases

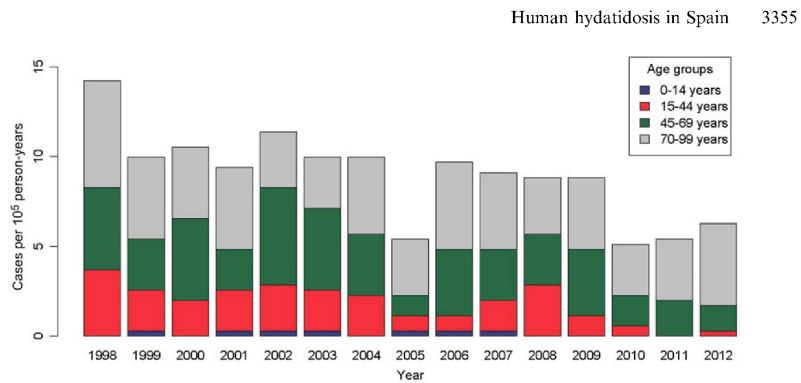


Fig. 1. Temporal trend of cystic echinococcosis incidence rates/100 000 individuals in Salamanca province.

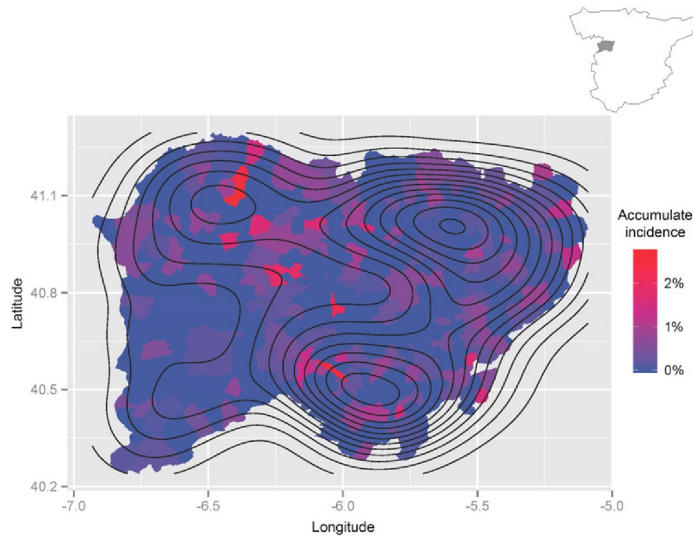


Fig. 2. Geographical distribution of hydatidosis in Salamanca province. The contours represent the density estimation of the prevalence of hydatid disease during 1998–2012.

(161/471, 34.2%) originated from urban areas. The cumulative incidence of hydatidosis in municipalities with <5000 inhabitants was higher than in municipalities of >5000 inhabitants ($P < 0.05$). Moreover, six municipalities with populations >5000 inhabitants accounted for 230/471 (48.83%) cases.

DISCUSSION

Although CE is one of the most important existing anthrozoosis in Spain, few data focused on the incidence and prevalence of this disease in humans are available [13]. In the province of Salamanca,

3356 A. Lopez-Bernus and others

with an extensive or semi-extensive livestock farming industry, human CE remains highly endemic [14]. In 2005, our group reported the first study focused on the incidence of human hydatidosis in the province of Salamanca [14]. Suspecting that the incidence of human CE had not decreased, we updated the report in this study. The present work expands the analysis from 8 to 15 years and aims to provide new scientific evidence to generate policies that will help to analyse the impact of hydatid disease in our region.

Regarding the diagnosis of hydatid disease, we found that a primary CE diagnosis was frequently given to young patients, whereas a secondary accidental CE diagnosis was most frequently found in the elderly population and usually associated with other pathologies. Furthermore, the 'watch and wait' strategy and medical treatment alone were the treatment options most frequently pursued in the elderly population. These data suggest that the diagnosis of CE in elderly people is usually minimized. In spite of being traditionally considered as a 'benign' pathology, CE is an important cause of morbi-mortality [3]. Therefore, an expectant management of the disease can be dangerous, and it must only be employed for selected patients.

A systematic search of definitive CE cases obtained a disease incidence that was significantly higher than that acquired from data of the Notifiable Disease System; this result should provide motivation to follow the example set by the European Registry for Alveolar Echinococcosis and improve national registers for CE [19]. These records could be used as a tool to prioritize control measures for what is essentially a preventable disease.

In the present study, we found a high incidence of CE disease (8.9 cases/10⁵ person-years) and a high cumulative incidence (2.76%) in some rural areas. These figures were significantly greater than those found in northern Spain [20]. Our results could be initially attributed to the chronicity of the disease as well as the increased use of diagnostic imaging and serological methods. However, the presence of 20% of cases in patients aged <45 years and the persistence of paediatric cases suggest that a high rate of infection is being sustained in the population. In our study, we also detected similar disease incidences in both sexes, suggesting that the occupational component of the risk is less relevant than other environmental risk factors [21]. Furthermore, a significant decrease in hydatid incidence was detected during the time period included in the study. The highly endemic nature of

hydatidosis in the province of Salamanca is a consequence of the *E. granulosus* cycle persistence over many years. Health education campaigns based on changing risk behaviours, such as elimination of stray dogs, reduction of parasite burden in the definitive hosts by praziquantel administration and the removal of animal corpses, are the principal measures for the prevention of CE infection.

Most patients with CE live in rural areas with a wide geographical distribution. This geographical heterogeneity of CE infection has also been reported in numerous countries; therefore, it is difficult to identify the relevant risk factors for this disease in our province, region and country [22, 23]. Despite the wide distribution of cases in our region, we found a higher cumulative incidence in rural areas than in urban areas, and this pattern of CE infection has also been documented in previous studies [21].

The main limitation of our work was the initial selection bias. The present study only considers the cases admitted to CAUSA; cases diagnosed in private clinics and primary-care practices were not included in the study. Therefore, we can assume that the actual incidence of human hydatidosis in the province of Salamanca is even higher than that estimated in the present study. Furthermore, our study shows that the percentage of surgical cases in our hospital is <60% of the total of CE diagnoses. Therefore, these data suggest that the studies based on surgical cases underestimate the true incidence of human hydatidosis.

It can be concluded that CE incidence in Salamanca province has diminished in recent years, although active transmission remains in paediatric and young patients, and the diagnosis of CE in the elderly population is usually minimized. CE incidence remains high in our region despite public health plans for disease control. Furthermore, the Notifiable Disease System showed an incidence of CE disease that clearly underestimated the real numbers. These data suggest the need for increased monitoring and control of CE.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors acknowledge the Unit of Clinical Documentation of CAUSA for their help with data collection.

This work should be attributed to Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales de la Universidad de Salamanca (CIETUS), IBSAL, Salamanca, Spain.

DECLARATION OF INTEREST

None.

REFERENCES

1. **Bristow BN, et al.** Human echinococcosis mortality in the United States, 1990–2007. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2012; **6**: e1524.
2. **Belhassen MB, et al.** Primary super-infection of hydatid cyst – clinical setting and microbiology in 37 cases. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2010; **82**: 376–378.
3. **Belhassen Garcia M, et al.** Study of hydatidosis-attributed mortality in an endemic area. *PLoS ONE* 2014; **9**: e91342.
4. **Budke CM, Deplazes P, Torgerson PR.** Global socio-economic impact of cystic echinococcosis. *Emerging Infectious Diseases* 2006; **12**: 296–303.
5. **Jenkins DJ, Romig T, Thompson RCA.** Emergence/re-emergence of *Echinococcus* spp. – a global update. *International Journal for Parasitology* 2005; **35**: 1205–1219.
6. **Grosso G, et al.** Worldwide epidemiology of liver hydatidosis including the Mediterranean area. *World Journal of Gastroenterology* 2012; **18**: 1425–1437.
7. **Wahlers K, et al.** Cystic echinococcosis in sub-Saharan Africa. *Lancet Infectious Diseases* 2012; **12**: 871–880.
8. **Thompson RCA, McManus DP.** Towards a taxonomic revision of the genus *Echinococcus*. *Trends in Parasitology* 2002; **18**: 452–457.
9. **Gimeno-Ortiz A, et al.** Assessment of the programme against hydatid echinococcosis in Extremadura after seven years of activity [in Spanish]. *Revista de Sanidad e Higiene Pública* 1991; **65**: 451–461.
10. **Jiménez S, et al.** Progress in control of cystic echinococcosis in La Rioja, Spain: decline in infection prevalences in human and animal hosts and economic costs and benefits. *Acta Tropica* 2002; **83**: 213–221.
11. **Craig PS, Larrieu E.** Control of cystic echinococcosis/hydatidosis: 1863–2002. *Advances in Parasitology* 2006; **61**: 443–508.
12. **Craig PS, et al.** Prevention and control of cystic echinococcosis. *Lancet Infectious Diseases* 2007; **7**: 385–394.
13. **Rojo-Vazquez FA, et al.** Cystic echinococcosis in Spain: current situation and relevance for other endemic areas in Europe. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2011; **5**: e893.
14. **Pardo J, et al.** Hydatidosis in the province of Salamanca (Spain): should we let down our guard? [in Spanish]. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2005; **23**: 266–269.
15. **Benner C, et al.** Analysis of the economic impact of cystic echinococcosis in Spain. *Bulletin of the World Health Organization* 2010; **88**: 49–57.
16. **Brunetti E, Kern P, Vuitton DA.** Writing Panel for the WHO-IWGE. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Tropica* 2010; **114**: 1–16.
17. **Sarkar D.** *Lattice: Multivariate Data Visualization with R*. New York: Springer, 2008.
18. **Wickham H.** *ggplot2: elegant graphics for data analysis*. New York: Springer, 2009.
19. **Kern P, et al.** European echinococcosis registry: human alveolar echinococcosis, Europe, 1982–2000. *Emerging Infectious Diseases* 2003; **9**: 343–349.
20. **Carabin H, et al.** Cystic echinococcosis in the province of Álava, North Spain: the monetary burden of a disease no longer under surveillance. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2014; **8**: e3069.
21. **Campos-Bueno A, López-Abente G, Andrés-Cercadillo AM.** Risk factors for *Echinococcus granulosus* infection: a case-control study. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2000; **62**: 329–334.
22. **Acosta-Jamett G, et al.** Prevalence and risk factors for echinococcal infection in a rural area of northern Chile: a household-based cross-sectional study. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2014; **8**: e3090.
23. **Ito A, et al.** Cystic echinococcoses in Mongolia: molecular identification, serology and risk factors. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2014; **8**: e2937.

ANEXO Nº 6

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS ONE

Study of Hydatidosis-Attributed Mortality in Endemic Area

Moncef Belhassen-García^{1*}, Angela Romero-Alegria², Virginia Velasco-Tirado³, Montserrat Alonso-Sardón⁴, Amparo Lopez-Bernus², Lucía Alvela-Suarez³, Luis Perez del Villar⁵, Adela Carpio-Perez², Inmaculada Galindo-Perez⁶, Miguel Cordero-Sanchez¹, Javier Pardo-Lledias⁷

1 Sección de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, CIETUS, IBSAL, Salamanca, Spain, **2** Servicio de Medicina Interna, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, IBSAL, Salamanca, Spain, **3** Servicio de Medicina Interna, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, CIETUS, IBSAL, Salamanca, Spain, **4** Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública y Microbiología Médica, Universidad de Salamanca, Salamanca, Spain, **5** CIETUS, IBSAL, Universidad de Salamanca, Salamanca, Spain, **6** CAP Camargo, José Barros, Cantabria, Spain, **7** Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Palencia "Río Carrión", Palencia, Spain

Abstract

Background: Cystic hydatid disease is still an important health problem in European Mediterranean areas. In spite of being traditionally considered as a "benign" pathology, cystic echinococcosis is an important cause of morbidity in these areas. Nevertheless, there are few analyses of mortality attributed to human hydatidosis.

Objective: To describe the epidemiology, the mortality rate and the causes of mortality due to *E. granulosus* infection in an endemic area.

Methodology: A retrospective study followed up over a period of 14 years (1998–2011).

Principal Findings: Of the 567 patients diagnosed with hydatid disease over the period 1998–2011, eleven deaths directly related to hydatid disease complications were recorded. Ten patients (90.9%) died due to infectious complications and the remaining one (9.1%) died due to mechanical complications after a massive hemoptysis. We registered a case fatality rate of 1.94% and a mortality rate of 3.1 per 100,000 inhabitants.

Conclusions: Hydatidosis is still a frequent parasitic disease that causes a considerable mortality. The main causes of mortality in patients with hydatidosis are complications related to the rupture of CE cysts with suppurative collangitis. Therefore, an expectant management can be dangerous and it must be only employed in well-selected patients.

Citation: Belhassen-García M, Romero-Alegria A, Velasco-Tirado V, Alonso-Sardón M, Lopez-Bernus A, et al. (2014) Study of Hydatidosis-Attributed Mortality in Endemic Area. PLoS ONE 9(3): e91342. doi:10.1371/journal.pone.0091342

Editor: Robert B. Sim, Oxford University, United Kingdom

Received: September 30, 2013; **Accepted:** February 11, 2014; **Published:** March 14, 2014

Copyright: © 2014 Belhassen-García et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: The authors have no support or funding to report.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: mbelhassen@hotmail.com

Introduction

Human cystic echinococcosis (CE) is a zoonotic infection caused by *Echinococcus granulosus*, and it causes above 1,009 DALYs (disability-adjusted life year) and annual cost of US 763 million dollars worldwide, bringing its socioeconomic impact higher than Chagas or Hansen's disease [1]. Furthermore, there are areas where this infection is highly endemic, such as South America, China, Africa, and European Mediterranean countries. A survey performed in the region of Salamanca, Castilla y Leon (located in the northwest of Spain) estimated the incidence of hydatid disease as 12 per 100,000 inhabitants per year during the period of 1996–2003. Moreover, the seroprevalence in the same region was above 2% [2,3]. In addition, we detected autochthonous pediatric patients, a clear sign of active local transmission of disease [4].

Cystic echinococcosis (CE) is usually asymptomatic and it has traditionally been considered a "benign" pathology. However, CE, occasionally results in a complicated cyst. Rupture of the hydatid

cyst and compression of pericystic structures are the most frequent complications related to CE. Therefore, depending on the hydatid cystic localization, CE may cause bile duct obstruction, pleural fistula or other disorders [5]. In addition, hypersensitivity reactions caused by circulating immune complexes and the activation of complement pathway which give rise to glomerulonephritis and anaphylactoid reactions are other complications frequently associated with hydatidosis disease [6,7]. Furthermore, we recently reported that the CE can become frequently super-infected by other microorganisms such as bacterial and fungal infections [8]. Thus, despite the available therapeutic alternatives, there is still a certain mortality rate directly related to hydatid cystic complications [9]. The aim of the present study is to describe the mortality epidemiology, the clinical settings and the treatment applied to patients who died due to hydatidosis in our area.

Materials and Methods

The design was an observational retrospective study. We reviewed all patients diagnosed with CE admitted between January 1998 and December 2011 at the University Hospital of Salamanca, a tertiary care hospital for a population of 350,000 inhabitants located in western Spain. Diagnosis of CE was considered in the following circumstances: *i*) direct parasitological diagnosis *ii*) diagnosis obtained by radiological methods (ultrasonography and/or computerized axial tomography) or serology. Next, we selected all patients whose deaths are due to complications of hydatidosis (infectious, mechanical, allergic or other complications). Patients whose deaths were not related to hydatidosis were excluded from the analysis.

We calculated the cumulative incidence (it measures the risk of an event happening), and the incidence rate (number of new cases per unit of population and time). In addition, we measured the case fatality rate, or proportion of people who contract a disease and die as its consequence in a specific area during an established period of time. The case fatality rate is considered as a marker of severity or virulence representing the risk of death of those affected by a certain disease over a period of time. We also calculated the mortality rate, which marks the proportion of deaths due to a certain disease during a period of time in a population. The descriptive results are expressed as means, SDs, and percentages. We further analyzed the association between mortality and other variables using Odds Ratio (OR) with its 95% confidence interval (95% C.I.). All *p*-values reported for OR were calculated using Fisher's exact test. The *p* value of significance on Fisher's exact test was set at $p < 0.05$. Statistical analyses were carried out using the SPSS Statistical Package (SPSS Inc., Chicago, IL).

Ethics statements

This study was approved by the Ethics Committee of Complejo Universitario Asistencial de Salamanca (CAUSA). All data analyzed were anonymized. As it is a mortality study, written consent was not obtained and it was specifically waived by the approving IRB.

Results

During the period 1998–2011, 567 patients were diagnosed with hydatidosis in the healthcare area of Salamanca. It represents a cumulative incidence of 1.62 cases per 1,000 people and an incidence rate of 11.52 cases per 100,000 inhabitants every year. The demographic and clinical characteristics are outlined in the table 1.

Of these patients, 32 (5.6%) died: 21 (65.6%) of these cases were not associated to CE, mainly heart failure 5 (15.6%), cancer 4 (12.5%), infection unrelated 2 (6.3%), chronic obstruction pulmonary disease 1 (3.1%) or other meanwhile 11 (34.3%) patients died as a direct cause of hydatid disease or its complications (table 2). These data represents a case fatality rate of 1.94% and a mortality rate of 3.1 per 100,000 people. The main features of the patients who died of hydatidosis are shown in table 3. These patients had an average age of 79.2 ± 9.1 years. Four patients were female; six patients had any type of immunodepression (diabetes mellitus, steroid therapy or other) and the average number of chronic diseases such as heart failure, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), cancer, chronic kidney failure, diabetes mellitus and other was 2.3 ± 1.2 .

The most common location of the hydatid cyst was the liver (8 cases) followed by simultaneous location of liver and lung (2 cases), and simultaneous location of lung and spine (1 case). According to

the WHO classification of hepatic cyst, we reported the following CE staging: six cases had type CE3, three cases had type CE2 and one patient had type CE4. Overall survival from the time of diagnosis was 60.4 ± 11.3 months. However, in four cases (36.3%), the time from the diagnosis to the date of death was less than one month. One patient was diagnosed more than 30 years before the date of death. Five of 11 cases (45.4%) have not undergone any specific treatment for hydatidosis before death.

With regard to hydatid cyst complications, we found that the main complications were the compression of vital structures and the rupture of hydatid cyst, which caused bile duct obstruction and suppurative collangitis (4 cases). Interestingly, six patients (54.5%) presented other microbial positive culture, the most frequently identified being *Escherichia coli* 2 (16.6%), *Streptococcus* spp. 1 (8.3%), *Staphylococcus warneri* 1 (8.3%), *Staphylococcus epidermidis* 1 (8.3%), *Pseudomonas aeruginosa* 1 (8.3%) and *Klebsiella oxytoca* 1 (8.3%). For these patients medical treatment with broad-spectrum antibiotics was the main approach used. Four patients (36.3%) were treated with surgery; two (18.2%) underwent percutaneous drainage due to their poor clinical status. Two patients died by complication of portal hypertension and cirrhosis caused by CE (excluding other causes); both of them presented bacterial peritonitis. Furthermore, both patients had grade C of Child-Pugh classification (score of prognosis of chronic liver disease). Remarkably, only one patient (9.1%) died by massive hemoptysis with a pulmonary cyst. Finally, no patient died of complications in elective surgery or CE-related allergic reactions.

Regarding the risk factors associated with mortality, the only variable associated with mortality was the age (≥ 65 years) OR = 9.85 [1.25–77.52], $p = 0.013$. Others variables such as gender OR = 1.24 [0.37–4.12], location of cyst OR = 3.2 [0.66–15.41], and specific treatment for CE OR = 1.24 [0.37–4.12] were not associated with mortality.

Discussion

It is well-known that patients diagnosed with CE may present complications that represent an important cause of morbidity. However, there are very few published studies focused on mortality of hydatidosis. Thus, the main objective of this work was to describe the mortality of CE and its causes in our area. First, we reviewed the medical records of in-patients during a 14-year period and we find a still high incidence in our area as we have previously reported in previous studies [2,3]. Of the 567 patients included in our study, 32 in-patients (5.6%) died. Strikingly, in above one third of these patients, death occurred as a direct cause of complications related to hydatidosis. This fact shows that the complications related to CE are the main cause of mortality in these patients.

The case fatality rate and the mortality rate estimated in our work were 1.94% and 3.1 per 100,000 inhabitants per year, respectively. However these results might be underestimated since only in-patients were considered. Thus, a moderate selection bias was assumed in the present study. Nevertheless, the case fatality rate reported in our study was higher than the case fatality rate described in previous studies performed in Chile, whose numbers vary from 0.13 to 0.20 per 100,000 people year [10]. Regarding the demographics and clinical variables associated with the mortality, we report that the age was the only variable associated with mortality, being higher in patients older than 65 year. Meanwhile, there were no significant associations between mortality and other variables such as gender, location of the cyst or specific treatment. These results are in line with a previous report performed from the USA, where the highest mortality rate

Table 1. Demographic characteristics of our cohort of patients with hydatidosis.

Variable	n 567
Age mean±SD (years)	59.7±20.1
Sex male (%)	320 (56.4)
Location (%)	
Liver	414 (73.1)
Lung	72 (12.8)
Liver & Lung	18 (3.2)
Other	62 (10.9)
Treatment specific (%)	
Surgery	342 (60.3)
PAIR*	0
Antiparasitic drug	223 (39.4)
Wait and see	225 (39.7)

*PAIR: Puncture, Aspiration, Injection, and Reaspiration.
doi:10.1371/journal.pone.0091342.t001

was found in elderly, although we did not find differences between genders [9]. Six of 11 patients died before any specific treatment for hydatidosis was undertaken because they were elderly and they had comorbidity. This data suggest that a “wait and see” approach can be dangerous and must be employed only for well selected patients.

With respect to the lethal complications related to CE. We found that the rupture of CE in the biliary tract with suppurative cholangitis was the main cause of mortality. In addition, this complication was frequently associated with co-infections by gram-positive and gram-negative bacteria. Portal hypertension and cavernomatosis have also been found in patients with CE mainly due to compression, invasion or portal/suprahepatic thrombosis (formally named Bud Chiari syndrome) [11,12]. However, it should be noticed that portal hypertension can also be caused by secondary cholangitis sclerosing or secondary biliary cirrhosis after

surgical treatment or use of parasitocides [13]. We found two patients who died by complications related to portal hypertension and cirrhosis such as bacterial peritonitis; both patients presented multiple and giant hydatid cysts (>15 cm). In this sense, we have previously reported that superinfection is one of the most important complications of CE in our area. Gram positive/negative bacterial and *Aspergillus* species are the most frequent microbial pathogens involved in liver and lung complications, respectively [8]. Another patient presented massive hemoptysis secondary to complicated CE. It is possible that this last patient could be also affected by *aspergillus* species [14], but this fact was not demonstrated.

The anaphylactoid reactions in hydatidosis may occur when the CE is broken and its fluid released spontaneously after a trauma or surgery. This reaction is usually abrupt and it can arise firstly as an anaphylactic shock and finally may cause the death of the patient

Table 2. Cause of death of patients with cyst echinococcosis (CE).

Variable	n 567
Complication CE (%)*	11 (34.3)
Biliary fistula	4 (12.5)
Portal hypertension	2 (6.3)
Peritonitis	1 (3.1)
Superinfection	1 (3.1)
Compression of spinal cord	1 (3.1)
Infection of surgical wound	1 (3.1)
Massive hemoptysis	1 (3.1)
Heart Failure	5 (15.6)
Cancer	4 (12.5)
Other infections	2 (6.3)
Chronic obstruction pulmonary disease	1 (3.1)
Other	7 (21.9)
No data	2 (6.3)
Total	32 (100)

*Contribution of each one of these causes in the mortality global: number and percentage of total mortality.
doi:10.1371/journal.pone.0091342.t002

Study of Hydatidosis-Attributed Mortality

Table 3. Main characteristics of the patients who died from hydatidosis.

N	Sex	Age (years)	Diagnosis (month)	Location (WHO)	Specific treatment*	Reason for admission	Complications	Treatment	Microorganism	Cause of death
1.	F	80	0.2	Lung & Liver (Grade IV)	Albendazole	Sepsis colangitis	Fistula hepatobronchial	Percutaneous drainage Antibiotic	Negative	Septic shock secondary to colangitis
2.	M	95	1.2	Liver (Grade III)	Not	Sepsis Colangitis	Biliary obstruction	Surgery Antibiotic	Unrealized	Septic shock secondary to colangitis
3.	F	85	1	Liver (Grade III-IV)	Albendazole	Sepsis Colangitis	Biliary obstruction	Percutaneous drainage Antibiotic	Negative	Septic shock secondary to colangitis
4.	M	73	1	Liver (Grade II)	Not	Sepsis Colangitis	Biliary obstruction	Surgery Antibiotic	Escherichia coli	Septic shock secondary to colangitis
5.	F	87	36	Liver (Grade III-IV)	Not	Sepsis Peritonitis	Not	Antibiotic	Staphylococcus epidermidis	Septic shock secondary to bacterial peritonitis
6.	M	62	108	Liver (Grade III)	Not	Digestive bleeding	Bacterial peritonitis	Endoscopy Antibiotic	Streptococcus sp	Septic shock secondary to bacterial peritonitis
7.	M	80	2	Liver (Grade III)	Albendazole	Bacterial peritonitis	Biliary obstruction	Antibiotic	Staphylococcus warnei Pseudomonas aeruginosa	Septic shock secondary to bacterial peritonitis
8.	F	87	60	Liver (Grade II)	AlbendazolePraziquantel	Abdominal sepsis	Superinfection	Antibiotic	Negative	Abdominal septic shock
9.	M	74	60	Spine & Lung	AlbendazolePraziquantel	Urinary sepsis	Medular compression	Surgery Antibiotic	Escherichia coli	Septic shock secondary to urinary infection
10.	M	78	1	Liver (Grade III)	Not	Sepsis colangitis Jaundice	Biliary obstruction	ERCP [‡] Surgery Antibiotic	Klebsiella oxytoca	Septic shock secondary to infection of surgical wound
11.	M	71	384	Lung & Liver (Grade II)	Lung & Liver Not	Hemoptysis	MassiveRupture arterial bronchial	Pulmonary artery embolization Antibiotic	Unrealized	Massive hemoptysis

*Previous specific treatment before complication of CE.
[‡]ERCP: Endoscopic Retrograde Cholangio-Pancreatography.
 doi:10.1371/journal.pone.0091342.t003

[15]. In our work we did not detect any patient who died by this cause. An early diagnosis and a protocolized perioperative prophylaxis in our hospital have influenced these results [16]. Finally it is important to outline the null mortality caused by elective surgery of non complicated hydatid cyst. These results agree with other published studies which describe a low mortality rate before the surgical intervention of thoracic and liver CE. [17,18].

We conclude that hydatidosis in Spain is still a frequent parasitic disease that causes a considerable mortality higher than previously reported. The main causes of mortality in patients with hydatidosis

are complications related to the rupture of CE cysts with suppurative collangitis. Therefore, an expectant management can be dangerous and it must be only employed in well selected patients.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: MBG JPL. Performed the experiments: ARA VVT IAS. Analyzed the data: LPDV MAS . Contributed reagents/materials/analysis tools: ACP ALB IGP. Wrote the paper: MBG JPL MCS.

References

- Budke CM, Deplazes P, Torgerson PR (2006) Global socioeconomic impact of cystic echinococcosis. *Emerg Infect Dis* 12: 296–303. doi:10.3201/cd1202.050499.
- Pardo J, Muro A, Galindo I, Cordero M, Carpio A, et al. (2005) [Hydatidosis in the province of Salamanca (Spain): should we let down our guard?]. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica* 23: 266–269.
- Gutiérrez MP, Ramírez I, Zarosa MDP, Fernández JM, Dueñas AI, et al. (2003) [Seroprevalence of infection due to *Echinococcus granulosus* in the population of Castilla and León (Spain)]. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica* 21: 563–567.
- Rojas-Vazquez FA, Pardo-Lledias J, Francos-Von Hunefeldt M, Cordero-Sánchez M, Alamo-Sanz R, et al. (2011) Cystic echinococcosis in Spain: current situation and relevance for other endemic areas in Europe. *PLoS Negl Trop Dis* 5: e895. doi:10.1371/journal.pntd.0008953.
- Dahl M, Fakir Y, Hossain R, Hagi A, Hata A (2001) [Hydatid cysts of the liver opening in the biliary tract. Report of 64 cases]. *Ann Chir* 126: 242–245.
- Díaz A, Ferreira AM, Nieto A (1995) *Echinococcus granulosus*: interactions with host complement in secondary infection in mice. *Experimental Parasitology* 80: 473–482. doi:10.1006/expr.1995.1059.
- Ferreira AM, Irigoien F, Breijo M, Sim RB, Díaz A (2000) How *Echinococcus granulosus* deals with complement. *Parasitology today (Personal ed)* 16: 168–172.
- García MB, Lledias JP, Pérez IG, Tirado VV, Pardo LF, et al. (2010) Primary suppurative infection of hydatid cyst—clinical setting and microbiology in 37 cases. *Am J Trop Med Hyg* 82: 376–378. doi:10.4269/ajtmh.2010.09-0375.
- Britton BK, Lee S, Shafir S, Sorvillo F (2012) Human echinococcosis mortality in the United States, 1990–2007. *PLoS Negl Trop Dis* 6: e1524. doi:10.1371/journal.pntd.0001524.
- Martínez GP (2011) [Human hydatidosis disease: general background and epidemiological situation in Chile, 2001–2009]. *Revista chilena de infectología: órgano oficial de la Sociedad Chilena de Infectología* 28: 355–359.
- Zubizarre Lizarralde L, Oyarzabal Pérez I, Ruiz Montotoins I, Guisasaola Gorrotxategi E (2006) [Invasion of the portal vein by a hydatid cyst. Review of the literature]. *Gastroenterol Hepatol* 29: 405–408.
- Gruettaduria S, Luca A, Cintorino D, Doria C, Scott VL, et al. (2003) Hepatic hydatid cyst causing thrombosis of the inferior vena cava and complicated by hemolilia: a multimodal sequential approach in the treatment. *Dig Dis Sci* 48: 356–364.
- Lizmaiz C, González EM, Jiménez C, García I, Gómez R, et al. (2001) Long-term biliary complications after liver surgery leading to liver transplantation. *World Journal of Surgery* 25: 1260–1263.
- Koçer NE, Kibar Y, Güldür ME, Deniz H, Bakır K (2008) A retrospective study on the coexistence of hydatid cyst and aspergillosis. *International Journal of Infectious Diseases* 12: 248–251.
- Yilmaz M, Akbulut S, Kahraman A, Yilmaz S (2012) Liver hydatid cyst rupture into the peritoneal cavity after abdominal trauma: case report and literature review. *Int Surg* 97: 259–261. doi:10.9738/CS116.1.
- Li Y, Zheng H, Cao X, Liu Z, Chen L (2011) Demographic and clinical characteristics of patients with anaphylactic shock after surgery for cystic echinococcosis. *Am J Trop Med Hyg* 85: 452–453. doi:10.4269/ajtmh.2011.10-0448.
- Ghoshal AG, Sarkar S, Saha K, Sarkar U, Kundu S, et al. (2012) Hydatid lung disease: an analysis of five years cumulative data from Kolkata. *J Assoc Physicians India* 60: 12–16.
- Tagliaozzo S, Meciani M, Amore Bonanasta S, Gregori M, Tocchi A (2011) Surgical treatment of hydatid disease of the liver: 25 years of experience. *Am J Surg* 201: 797–804. doi:10.1016/j.amjsurg.2010.02.011.

ANEXO Nº 7

Am. J. Trop. Med. Hyg., 90(5), 2014, pp. 819-822
doi:10.4269/ajtmh.13-0059
Copyright © 2014 by The American Society of Tropical Medicine and Hygiene

Safety of the Combined Use of Praziquantel and Albendazole in the Treatment of Human Hydatid Disease

Lucía Alvela-Suárez,* Virginia Velasco-Tirado, Moncef Belhassen-García, Ignacio Novo-Veleiro, Javier Pardo-Lledías, Ángela Romero-Alegría, Luis Pérez del Villar, María Paz Valverde-Merino, and Miguel Cordero-Sánchez
*Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), Salamanca, Spain;
General Hospital of Palencia "Río Carrión," Palencia, Spain*

Abstract. There is still no well-established consensus about the clinical management of hydatidosis. Currently, surgery continues to be the first therapeutic option, although treatment with anti-parasitic drugs is indicated as an adjuvant to surgery to decrease the number of relapses and hydatid cyst size. When surgery is not possible, medical treatment is indicated. Traditionally, albendazole was used in monotherapy as the standard treatment. However, combined therapy with albendazole plus praziquantel appears to improve anti-parasitic effectiveness. To date, no safety studies focusing on such combined therapy have been published for the treatment of hydatidosis. In this work, we analyze the adverse effects seen in 57 patients diagnosed with hydatidosis who were treated with praziquantel plus albendazole combined therapy between 2006 and 2010.

INTRODUCTION

Hydatidosis is a zoonosis caused by cestode worms of the genus *Echinococcus* spp. Among them, *Echinococcus granulosus* is the most important species that parasitizes humans. The relevance of this neglected parasitic disease is well known; in fact, human hydatidosis has a greater socio-economic impact than Chagas or Hansen's diseases.^{1,2} *Echinococcus granulosus* has a worldwide geographical distribution and the Mediterranean basin is considered an important endemic area.³⁻⁶ In this sense, a recent epidemiological study performed in our area (Salamanca, Spain) between 1996 and 2003 established the human incidence of hydatid disease at 10.8 per 100,000 habitants per year.⁷

Despite World Health Organization (WHO) recommendations, there is no optimal standard for the treatment of hydatidosis. This lack of consensus is possibly a result of the complexity of this neglected disease and limitations related to health care facilities.^{8,9} There are basically three treatment options: surgical, percutaneous treatment, and the use of anti-parasitic drugs.¹⁰⁻¹² Surgery continues to be the first choice for the treatment of hydatidosis. Nevertheless, it is not the optimal therapeutic option for all patients, mainly limited by poor clinical conditions and the location of the hydatid cysts. Thus, other techniques such as PAIR (Puncture, Aspiration, Injection, and Reaspiration) have gained international recognition¹³⁻¹⁵; nevertheless, PAIR has several contraindications, among them the possibility of breakage or fistulation of the cysts. In addition, the location of the cyst in organs such as heart or brain means that PAIR is not always feasible. Accordingly, because of the contraindications and complications of invasive procedures, in recent years medical therapy has gained ground over the other choices.¹⁶⁻¹⁸

Medical treatment is usually indicated before surgery to diminish the size of hydatid cysts, to sterilize them, and to avoid relapses. In addition, medical treatment is the sole therapeutic option in disseminated hydatidosis. To date, the medical treatment of hydatidosis has relied on compounds belonging to the benzimidazoles family (albendazole or

mebendazole); in particular, albendazole currently represents the best pharmacological option for the treatment of hydatidosis.¹⁹⁻²² Over the past few decades, other anthelmintic chemotherapies such as praziquantel and nitazoxanide have also been tested against *Echinococcus* spp., but their efficacies are inferior to those of benzimidazoles.^{16,23,24} Despite this, the combination of albendazole with praziquantel has shown synergistic activity against *Echinococcus* spp. In fact, observational studies suggest that the combined therapy could improve the cure rates obtained with albendazole alone²³⁻²⁶; regarding the safety of medical therapy, an increase in transaminases levels is the most frequent adverse reaction related to albendazole treatment,²⁷ whereas digestive symptoms are the most frequent adverse effects associated with praziquantel in monotherapy. Anaphylactic reactions related to praziquantel have also been described.^{28,29} Some safety studies have focused on the co-administration of albendazole plus praziquantel in other parasitic diseases,³⁰⁻³³ but no randomized clinical trials have been conducted to determine the safety of combined therapy in human echinococcosis. Therefore, the main objective of this study is to evaluate the safety and tolerability of combined treatment with praziquantel and albendazole in a group of 57 patients diagnosed with hydatidosis.

MATERIAL AND METHODS

This was a retrospective observational study. The epidemiological data and those regarding the clinical evolution of the disease were collected after a review of the medical records collected from patients diagnosed with echinococcosis. The diagnosis of hydatid disease was based on the combination of clinical assessment, serological tests, and imaging techniques (computed tomography, ultrasonography, or magnetic resonance imaging, depending on the location of the hydatid cyst and the patient's characteristics). The criteria for eligibility included patients treated with the combined treatment of albendazole and praziquantel. The study was conducted between January 2006 and July 2010 in the University Hospital of Salamanca, located in Western Spain. This center is a tertiary care hospital attending a population of 350,000 individuals. A descriptive statistical analysis was carried out using the SPSS Statistical Package (SPSS Inc., Chicago, IL). The

*Address correspondence to Lucía Alvela-Suárez, Paseo de San Vicente sn, Salamanca, 37007. E-mail: luciaalvela@hotmail.com

TABLE 1
Clinical and epidemiological data of patients infected with *Echinococcus granulosus*

Patients (N = 57)	
Age (mean ± SD)	52.7 ± 16.7
Percentage of women patients (%)	35 (61.4)
Location of cyst	
Liver	42 (73.7%)
Lung	3 (5.3%)
Various locations	12 (21.1%)
Complications of hydatid cysts	46 (80.7%)
Fistulization	21 (36.8%)
Compression of structures*	16 (28.1%)
Superinfection†	8 (14%)
Anaphylactic shock	1 (1.7%)
Treatment ABZ+PZQ‡	
Before surgery	5 (8.8%)
After surgery	20 (50.9%)
Before and after surgery	16 (28.1%)
Only chemotherapy	7 (12.2%)

* Cyst complicated with obstruction biliary, obstruction bronchial, etc.
 † Cyst complicated with other microorganism mainly bacterial and fungal.
 ‡ Albendazol and praziquantel.

data were described as means ± SD or frequency and percentage when appropriate.

RESULTS

Five hundred and fifty-two patients were newly diagnosed with hydatidosis between January 2006 and July 2010. Of them, 57 (37.5%) were treated with albendazole plus praziquantel; the clinical-epidemiological data of these 57 patients are shown in Table 1. Average age was 52.7 ± 16.7 years and 35 (61.4%) patients were female. The liver was the organ most frequently affected in 42 cases (73.7%), followed by the lung in 3 cases (5.3%). In addition, 31 patients (54.4%) had more than one cyst. Of importance, a high number of patients 46 (80.7%) had a complication related to hydatid cysts: 21 (36.8%) cases showed fistulation (17 biliary, 2 bronchial, 1 vascular, and 1 subcutaneous), 16 cases (28.1%) had compression of structures, 8 (14%) cases had a superinfection of the hydatid cysts, and 1 (1.7%) patient underwent an anaphylactic reaction, with shock.

Treatment with albendazol plus praziquantel was associated with surgery in 50 (87.7%) of the cases: specifically, 5 (8.8%) patients received the combined therapy before surgery, 29 (50.9%) patients received the combined therapy after surgery, and 16 (28.1%) patients received the medical treatment both before and after surgery. The remaining 7 (12.2%)

TABLE 3
Adverse effects related with the combined treatment (praziquantel and albendazole)

Adverse effects	Number of patients
Digestive effects	6 (10.5%)
Diarrhea	3 (5.2%)
Vomiting and abdominal pain	2 (3.5%)
Hypertransaminasemia	1 (1.7%)
Neurological effects	2 (3.5%)
Migraine	1 (1.7%)
Dysgeusia and dysosmia	1 (1.7%)

patients were excluded for intervention because of their age, their underlying pathology, or the presence of multiple hydatid cysts. The drug administration schedule was 400 mg q12h for albendazole, whereas the dosage for praziquantel was 20–75 mg/kg/day, depending on the patient's weight, as shown in Table 2. The average duration of treatment was 68 weeks (range 1–436 weeks) and 37 (64.9%) patients received combined treatment of more than 1 year. Four (7%) patients were lost to follow-up; 2 (3.5%) patients died because of primary complications of their hydatid cyst; 17(29.8%) patients continued the medical therapy with albendazol plus praziquantel, and 3 (5.3%) patients continued the treatment with albendazol alone.

The safety analysis included self-reporting of adverse events, hemograms, and biochemistry before and after treatment. Only 8 (14%) patients reported some mild adverse effects (Table 3). The most frequent were digestive; specifically 3 (5.2%) patients developed diarrhea, 2 (3.5%) cases reported vomiting, and 1 (1.7%) patient presented a mild hypertransaminasemia (alanine aspartate aminotransferase maximum 74 U/L and alanine aminotransferase maximum 154 U/L), followed by neurological problems such as headaches in 1 (1.7%) and dysgeusia in 1 (1.7%) patient. No clinically relevant changes in the hematological results were detected along the treatment period. The adverse events tended to occur within the first 2 weeks after start of treatment. In these cases, the adverse effects disappeared after the withdrawal of albendazole plus praziquantel or praziquantel; in these medical therapy was continued, maintaining albendazole alone.

DISCUSSION

Despite the efforts made by the WHO to define a new classification of patients to homogenize and optimize studies addressing human hydatidosis,³⁴ the results expected have

TABLE 2
Outcome measures of patients infected with *Echinococcus* spp. included in the combined treatment protocol

No. of cases	Praziquantel	Albendazole	Treatment time in weeks median and range	Side effects no. of cases (%)	Clinical evolution
20	1,200 mg q12h* 2,400	400 mg bid	68 R = 437 (9–436)	3 (15.0%)	Improvement 8 (40%) Equal 8 (40%) Worsening 1 (5.0%)
16	600 mg q8h** 1,800	400 mg bid	62 R = 427 (9–436)	1 (6.3%)	Improvement 9 (56.3%) Equal 6 (37.5%) Worsening 1 (6.3%)
4	600 mg q12h 1,200	400 mg bid	60 R = 68 (26–94)	0	Improvement 2 (50.0%) Equal 2 (50.0%)
3	1,200 mg q8h 3,600	400 mg bid	216 R = 204 (66–270)	0	Equal 3 (100%)
1	1,200 mg-600 mg-1,200 mg 3,000	400 mg bid	162 R = 0	0	Improvement 1 (100%)
13	Unknown dose	400 mg bid	58 R = (1–108)	4 (30.8%)	Improvement 6 (46.2%) Equal 5 (38.5%)

not emerged. Presently, there are no common clinical guidelines or an established consensus for the clinical management of hydatidosis. Among other reasons, this lack of consensus could be caused by the considerable difficulty involved in dealing with this cestode in terms of its slow evolution and clinical variability. This strong heterogeneity in the medical management of the disease prompted us to evaluate a treatment protocol combining albendazole and praziquantel. The medical treatment was initiated before surgery, and was held for up to 1 year. If the clinical, analytical, and radiological controls were negative, the medical therapy was suspended 1 year after the start of the combined therapy.

The drugs classically used against *E. granulosus* are the benzimidazoles. This family of compounds began to be used at the beginning of the 70s. The first drug used for hydatidosis treatment was mebendazole. However, in the 80s this drug was replaced by albendazole because of its better bio-availability.^{8,19-21} The mechanism of anti-parasitic action of the benzimidazoles is based on a decrease in the recapture of glucose and their union to β -tubulin, which generates metabolic and structural alterations in the parasite, leading to its death.¹⁹ Hydatid cysts not affordable by surgery require a plasma concentration of 100 ng/mL of albendazole for months or years for the necessary anthelmintic effect to be achieved.³⁵ Medical treatment implemented at doses between 800 and 1,200 mg/day (10–20 mg/kg day) for 3–4 months achieves cure rates of hepatic cysts that vary from 28.5% to 43%, with a rate of relapse between 3% and 22%, whereas the cure rates of pulmonary hydatid cysts reach 73%. In addition, as previously indicated medical treatment with albendazole before surgery allows relapses to be reduced.^{36,37}

Other anti-parasitic drugs have been tested in combination with benzimidazoles with a synergic action. Although there are no comparative randomized studies exploring treatment with albendazole in monotherapy versus combined therapy with albendazole plus praziquantel in patients without surgery, it appears that the combined therapy could improve the results obtained with albendazole alone.^{17,18,23–26,38} In addition, treatment with praziquantel plus albendazole before surgery could be more efficient as regards reducing relapse rates in comparison with albendazole monotherapy.²³ To date, there are no published randomized clinical trials comparing both therapeutic strategies. Moreover, only a few studies in the literature report the use of the combined therapy for the treatment of hydatidosis, and these are based on small series. Only one randomized assay performed in sheep with natural echinococcosis infection showed that the benzimidazoles with or without praziquantel had greater efficacy than placebo administration. However, no differences were observed between the monotherapy and combined treatment groups and evidently no adverse effects were described.³⁹ Furthermore, it is possible that medical treatment alone, when surgery is not feasible, could reduce and even disappear the hydatid cysts; in fact, some series suggest that prolonged medical treatment could be more advantageous than surgery.⁴⁰

Some safety studies have focused on the co-administration of albendazole and praziquantel in other parasitic diseases^{30–33}; however, there are no safety studies for combined treatment with these drugs in human echinococcosis. Thus, experience related to the safety of praziquantel is based on its use in other pathologies requiring treatment of much shorter times.^{41–43} By contrast, the medical treatment of hydatidosis is more prolonged and in this sense our series of cases even surpassed

1 year of treatment. It is interesting to note that the long-term side effects observed in this work were mild and disappeared after the withdrawal of praziquantel. The most frequent adverse reactions affected the digestive system and included nausea, vomiting, and diarrhea, as previously described by other authors reporting studies in which praziquantel was used in other parasitic diseases.^{29,44} Interestingly, one of our patients developed dysgeusia and dysosmia; this side effect is not included in the technical record of praziquantel, and to our knowledge this is the first time it has been observed as a side effect related to praziquantel.⁴⁵ New drugs are also being tested, in particular in disseminated hydatidosis with multiple cysts or bone affection, which makes surgery impossible. The use of nitazoxanide in combination with albendazole, with or without praziquantel, appears to be useful in this type of case.^{16,46} In our series there was an obvious selection bias, because all patients were hospitalized and no outpatients were included (who generally present a less aggressive hydatidosis), and of course without bearing in mind carriers of asymptomatic of hydatid cysts, which have not even been diagnosed. This would suggest the existence of an over dimension of severe cases in our series. In any case, this would not affect our conclusions regarding tolerance and the appearance of possible side effects with this medication.

CONCLUSIONS

According to our experience, the adverse effects related to praziquantel plus albendazole combined therapy are mild and infrequent, being reversible after treatment has been withdrawn. Thus, the use of this combined therapy seems to be feasible and safe for the treatment of patients with hydatidosis, although further clinical studies are necessary to confirm these observations.

Received January 28, 2013. Accepted for publication December 17, 2013.

Published online March 10, 2014.

Authors' addresses: Lucía Alvela-Suárez, Virginia Velasco-Tirado, and Ignacio Novo-Veleiro, CAUSA, Internal Medicine, Salamanca, Spain, E-mails: luciaalvela@hotmail.com, virvela@yahoo.es, and ignacio.novo.veleiro@gmail.com. Moncef Belhassen-García, CAUSA, Internal Medicine and Infectious Diseases, Salamanca, Spain, E-mail: mbelhassen@hotmail.com. Javier Pardo-Lledías, General Hospital of Palencia "Río Carrión" - Internal Medicine, Palencia, Spain, E-mail: javipard2@hotmail.com. Ángela Romero-Alegria, CAUSA, Internal Medicine, Salamanca, Spain, E-mail: aralegria@yahoo.es. Luis Pérez del Villar, University of Salamanca - CIETUS, IBSAL, Salamanca, Spain, E-mail: luipmoro@usal.es. María Paz Valverde-Merino, CAUSA, Pharmacy Service, Salamanca, Spain, E-mail: mpvalverde@saludcastillayleon.es. Miguel Cordero-Sánchez, CAUSA, Infectious Diseases, Salamanca, Spain, E-mail: magnus@usal.es.

REFERENCES

- Budke CM, Deplazes P, Torgerson PR. 2006. Global socioeconomic impact of cystic echinococcosis. *Emerg Infect Dis* 12: 296–303.
- Hoterz PJ, Molyneux DH, Fenwick A, Kumaresan J, Sachs SE, Sachs JD, Savioli L. 2007. Control of neglected tropical diseases. *N Engl J Med* 357: 1018–1027.
- Seimenis A. 2003. Overview of the epidemiological situation on echinococcosis in the Mediterranean region. *Acta Trop* 85: 191–195.
- Sotiraki S, Himonas C, Korkoliakou P. 2003. Hydatidosis-echinococcosis in Greece. *Acta Trop* 85: 197–201.
- Lorenzini R, Ruggieri A. 1987. Distribution of echinococcosis/hydatidosis in Italy. *J Helminthol* 61: 261–267.

6. Rojo-Vazquez FA, Pardo-Lledias J, Francos-Von Hunefeld M, Cordero-Sanchez M, Alamo-Sanz R, Hernandez-Gonzalez A, Brunetti E, Siles-Lucas M. 2011. Cystic echinococcosis in Spain: current situation and relevance for other endemic areas in Europe. *PLoS Negl Trop Dis* 5: e893.
7. Pardo J, Muro A, Galindo I, Cordero M, Carpio A, Siles-Lucas M. 2005. Hydatidosis in the province of Salamanca (Spain): should we let down our guard? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 23: 266–269.
8. Vuitton DA. 2009. Benzimidazoles for the treatment of cystic and alveolar echinococcosis: what is the consensus? *Expert Rev Anti Infect Ther* 7: 145–149.
9. WHO. 1996. Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. WHO Informal Working Group on Echinococcosis. *Bull World Health Organ* 74: 231–242.
10. Menezes da Silva A. 2003. Hydatid cyst of the liver—criteria for the selection of appropriate treatment. *Acta Trop* 85: 237–242.
11. Smego RA Jr, Sebanego P. 2005. Treatment options for hepatic cystic echinococcosis. *Int J Infect Dis* 9: 69–76.
12. Silva MA, Mirza DF, Bramhall SR, Mayer AD, McMaster P, Buckels JA. 2004. Treatment of hydatid disease of the liver. Evaluation of a UK experience. *Dig Surg* 21: 227–233, discussion 233–234.
13. Pelaez V, Kugler C, Correa D, Del Carpio M, Guangirolfi M, Molina J, Marcos B, Lopez E. 2000. PAIR as percutaneous treatment of hydatid liver cysts. *Acta Trop* 75: 197–202.
14. Ustunoz B, Akhan O, Kamiloglu MA, Somuncu I, Ugurel MS, Cetiner S. 1999. Percutaneous treatment of hydatid cysts of the liver: long-term results. *AJR Am J Roentgenol* 172: 91–96.
15. Filice C, Brunetti E, Bruno R, Crippa FG. 2000. Percutaneous drainage of echinococcal cysts (PAIR—puncture, aspiration, injection, reaspiration): results of a worldwide survey for assessment of its safety and efficacy. WHO-Informal Working Group on Echinococcosis-Pair Network. *Gut* 47: 156–157.
16. Perez-Molina JA, Diaz-Menendez M, Gallego JI, Norman F, Monge-Maillo B, Ayala AP, Lopez-Velez R. 2011. Evaluation of nitazoxanide for the treatment of disseminated cystic echinococcosis: report of five cases and literature review. *Am J Trop Med Hyg* 84: 351–356.
17. Mohamed AE, Yasawy MI, Al Karawi MA. 1998. Combined albendazole and praziquantel versus albendazole alone in the treatment of hydatid disease. *Hepato-gastroenterology* 45: 1690–1694.
18. Yasawy MI, al Karawi MA, Mohamed AR. 1993. Combination of praziquantel and albendazole in the treatment of hydatid disease. *Trop Med Parasitol* 44: 192–194.
19. El-On J. 2003. Benzimidazole treatment of cystic echinococcosis. *Acta Trop* 85: 243–252.
20. Falagas ME, Bliiziotis IA. 2007. Albendazole for the treatment of human echinococcosis: a review of comparative clinical trials. *Am J Med Sci* 334: 171–179.
21. Stojkovic M, Zwablen M, Teggi A, Vutova K, Cretu CM, Virdone R, Nicolaidou P, Cobanoglu N, Junghans T. 2009. Treatment response of cystic echinococcosis to benzimidazoles: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* 3: e524.
22. Horton RJ. 1997. Albendazole in treatment of human cystic echinococcosis: 12 years of experience. *Acta Trop* 64: 79–93.
23. Cobo F, Yarnoz C, Sesma B, Fraile P, Aizcorbe M, Trujillo R, Diaz-de-Liano A, Ciga MA. 1998. Albendazole plus praziquantel versus albendazole alone as a pre-operative treatment in intra-abdominal hydatidosis caused by *Echinococcus granulosus*. *Trop Med Int Health* 3: 462–466.
24. Haralabidis S, Diakou A, Frydas S, Papadopoulos E, Mylonas A, Patsias A, Rolidis E, Giannoulis E. 2008. Long-term evaluation of patients with hydatidosis treated with albendazole and praziquantel. *Int J Immunopathol Pharmacol* 21: 429–435.
25. Jamshidi M, Mohraz M, Zangeneh M, Jamshidi A. 2008. The effect of combination therapy with albendazole and praziquantel on hydatid cyst treatment. *Parasitol Res* 103: 195–199.
26. Salto E, Juarez E, Roiz MP, Abad J. 1991. Combined chemotherapy (mebendazole plus praziquantel) in patients with hydatidosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 9: 527–529.
27. Jevtic M, Mikic D, Arsic-Komljenovic G, Stankovic N, Ristanovic E, Sjenicic G, Janicijevic-Hudomal S. 2008. Adverse effects of long term, continual administration of high doses of albendazole in the treatment of echinococcal disease. *Vojnosanit Pregl* 65: 539–544.
28. Shen C, Choi MH, Bae YM, Yu G, Wang S, Hong ST. 2007. A case of anaphylactic reaction to praziquantel treatment. *Am J Trop Med Hyg* 76: 603–605.
29. el-Hawey AM, Massoud AM, el-Rakieby A, Rozeik MS, Nassar MO. 1990. Side effects of praziquantel in bilharzial children on a field level. *J Egypt Soc Parasitol* 20: 599–605.
30. Lima RM, Ferreira MA, de Jesus Ponte Carvalho TM, Dumet Fernandes BJ, Takayanagi OM, Garcia HH, Coelho EB, Lanchote VL. 2011. Albendazole-praziquantel interaction in healthy volunteers: kinetic disposition, metabolism and enantioselectivity. *Br J Clin Pharmacol* 71: 528–535.
31. Namwanje H, Kabatercine N, Olsen A. 2011. A randomized controlled clinical trial on the safety of co-administration of albendazole, ivermectin and praziquantel in infected school-children in Uganda. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 105: 181–188.
32. Kaur S, Singhi P, Singhi S, Khandelwal N. 2009. Combination therapy with albendazole and praziquantel versus albendazole alone in children with seizures and single lesion neurocysticercosis: a randomized, placebo-controlled double blind trial. *Pediatr Infect Dis J* 28: 403–406.
33. Mohammed KA, Haji HJ, Gabrielli AF, Mubila L, Biswas G, Chitsulo L, Bradley MH, Engels D, Savioli L, Molynoux DH. 2008. Triple co-administration of ivermectin, albendazole and praziquantel in Zanzibar: a safety study. *PLoS Negl Trop Dis* 2: e171.
34. WHO. 2003. International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings. *Acta Trop* 85: 253–261.
35. Witassek F, Burkhardt B, Eckert J, Bircher J. 1981. Chemotherapy of alveolar echinococcosis. Comparison of plasma mebendazole concentrations in animals and man. *Eur J Clin Pharmacol* 20: 427–433.
36. Morris DL, Taylor DH. 1988. Optimal timing of post-operative albendazole prophylaxis in *E. granulosus*. *Ann Trop Med Parasitol* 82: 65–66.
37. Gollackner B, Langle F, Auer H, Maier A, Mittlboeck M, Agstner I, Karner J, Langer F, Aspöck H, Loidolt H, Rockenschaub S, Steininger R. 2000. Radical surgical therapy of abdominal cystic hydatid disease: factors of recurrence. *World J Surg* 24: 717–721.
38. Gavidia CM, Gonzalez AE, Barron EA, Nínaguise B, Llamosas M, Verastegui MR, Robinson C, Gilman RH. 2010. Evaluation of oxfendazole, praziquantel and albendazole against cystic echinococcosis: a randomized clinical trial in naturally infected sheep. *PLoS Negl Trop Dis* 4: e1616.
39. Morris DL, Richards KS, Clarkson MJ, Taylor DH. 1990. Comparison of albendazole and praziquantel therapy of *Echinococcus granulosus* in naturally infected sheep. *Vet Parasitol* 36: 83–90.
40. Haralabidis S, Diakou A, Frydas S, Papadopoulos E, Mylonas A, Patsias A, Rolidis E, Giannoulis E. 2008. Long-term evaluation of patients with hydatidosis treated with albendazole and praziquantel. *Int J Immunopathol Pharmacol* 21: 429–435.
41. el Hawey AM, Massoud AM, el Rakieby A, Rozeik MS, Nassar MO. 1990. Side effects of praziquantel in bilharzial children on a field level. *J Egypt Soc Parasitol* 20: 599–605.
42. Jaoko WG, Muchemi G, Oguya FO. 1996. Praziquantel side effects during treatment of *Schistosoma mansoni* infected pupils in Kibwezi, Kenya. *East Afr Med J* 73: 499–501.
43. Shen C, Choi MH, Bae YM, Yu G, Wang S, Hong ST. 2007. A case of anaphylactic reaction to praziquantel treatment. *Am J Trop Med Hyg* 76: 603–605.
44. Jaoko WG, Muchemi G, Oguya FO. 1996. Praziquantel side effects during treatment of *Schistosoma mansoni* infected pupils in Kibwezi, Kenya. *East Afr Med J* 73: 499–501.
45. Alvela-Suarez L, Novo-Veleiro I, Belhassen-Garcia M, Velasco-Tirado V, Jimenez-Cabrera S, Iglesias-Gomez A, Cordero-Sanchez M. 2011. Dysgeusia as an adverse reaction to praziquantel. *Drug Chem Toxicol* 35: 116–117.
46. Winning A, Braslins P, McCarthy JS. 2009. Case report: nitazoxanide for treatment of refractory bony hydatid disease. *Am J Trop Med Hyg* 80: 176–178.