

## ESTUDIO COMPARATIVO DE FLUBENDAZOL, OXANTEL-PIRANTEL, ALBENDAZOL Y MEBENDAZOL

### EN EL TRATAMIENTO DE HELMINTOS TRANSMITIDOS POR EL SUELO

M. RESTREPO, D. ISAZA

Se trataron 141 personas que tenían infección por *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* o *Necator americanus*. Las drogas empleadas fueron: Flubendazol, con tres dosificaciones: 500 mg dosis única; 300 mg/día por 2 días; y 200 mg/día por 3 días. Oxantel-Pirantel, 400 mg de cada una en dosis única ó 600 mg de cada una, también en dosis única. Mebendazol con tres dosificaciones: 500 mg dosis única; 300 mg/día por 2 días; y 200 mg/día por 3 días.

Los resultados indican que todas las drogas empleadas tuvieron una efectividad para el tratamiento de la ascariasis con una curación entre el 84.6 y el 100% y un porcentaje de reducción del 88.5 al 100%. El flubendazol a la dosis de 300 mg/día por 2 días fue la droga más efectiva para la tricocefalosis y la uncinariasis, curación y reducción de huevos del 100% para ambas. Todas las drogas fueron bien toleradas y casi no se observaron efectos secundarios.

Si se requiere una droga para tratamientos en masa con dosis única, se debe seleccionar el flubendazol, a la dosis de 500 mg; con ella se cubren los tres helmintos con una alta efectividad.

#### INTRODUCCION

En Colombia, como en muchos países en desarrollo, las diarreas y enteritis son las primeras causas de morbilidad y mortalidad infantil. Aunque los principales agentes etiológicos son bacterianos y virales, los parásitos intestinales desempeñan un papel importante

en los trastornos gastrointestinales tanto de los niños como de los adultos, encontrándose que aproximadamente el 80% de la población ha tenido parásitos intestinales en algún momento. Los helmintos transmitidos por el suelo o geohelmintiasis, tienen una alta prevalencia en Colombia, especialmente en el área rural o suburbana con malas condiciones higiénicas (1).

El tratamiento de las helmintiasis transmitidas por el suelo ha cambiado fundamentalmente en los últimos 15 años con el desarrollo de varios medicamentos, algunos de ellos polivermícidicos, por lo general todos muy eficaces, aunque la respuesta ha sido diferente según lo informan varios autores en los distintos países. En 1973, Davis al presentar un informe de la Organización Mundial de la Salud (2), comparó la eficacia de los principales antihelmínticos usados en esa época contra *Aseara lumbricoides*, *Trichiuris trichiura*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis* y *Enterobius vermicularis*, concluyendo que el mebendazol era la droga más prometedora como verdadero polivermícidico.

El pamoato de pirantel tiene un efecto importante sobre *A. lumbricoides* y *E. vermicularis*, aunque un poco menos efectivo para *N. americanus* (3). El pamoato de oxantel que sólo tiene acción contra *T. trichiura*, se ha asociado al pirantel como un producto de acción polivermícidico.

El albendazol, desarrollado desde 1979 (4-5) se ha promocionado como polivermícidico a dosis única.

El flubendazol, producto fluorado análogo al mebendazol, se considera que tiene su mismo amplio espectro y además mejor tolerado (6).

Para todas estas drogas se han propuesto diversas dosificaciones con el objeto de seleccionar la dosis más efectiva y que presente las mínimas reacciones secundarias. En los últimos

Dr. Marcos Restrepo, Médico. Diana Isaza, Bacterióloga. Investigadores, Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB), Apartado Aéreo 73-78 Medellín.

Solicitud de separatas al Dr. Restrepo.

años se ha mostrado mayor interés en la utilización de antihelmínticos polivermíctidos para tratamientos en masa con dosis única, lo cual facilita una mayor cobertura (7).

Debido al creciente interés en hacer campañas de erradicación antiparasitarias, se diseñó el presente estudio para comprobar el mejor régimen terapéutico y comparar resultados de la eficacia y tolerancia de los siguientes antihelmínticos: flubendazol, oxantel-pirantel, albendazol y mebendazol.

#### MATERIAL Y METODOS

Un total de 715 personas de tres comunidades suburbanas de la ciudad de Medellín, con mala higiene y de bajas condiciones socioeconómicas, se estudió con examen coprológico para determinar el parasitismo por helmintos intestinales. Ingresaron al trabajo 141 personas que tenían infección por *Ascaris lumbricoides*, *Trichiuris trichiura* y Uncinadas, bien fuera con dos o tres de las especies de helmintos o una infección severa por una de ellas.

El estudio de la muestra fecal consistió en un examen directo con solución salina y otro con lugol para la detección de los huevos de helmintos; un recuento de huevos por gramo de materia fecal, siguiendo la técnica de Stoll-Hansheer (1); en los controles post-tratamiento se hizo además una concentración por el método de Ritchie (1). Siguiendo el esquema que muestra el Cuadro No. 1, una vez realizado el diagnóstico se administró el tratamiento, 15 días después se tomó una nueva muestra fecal para valorar la respuesta obtenida. Al día siguiente se dio un segundo tratamiento con la misma droga y dosificación y a los 15 días siguientes se hizo el último control de materia fecal para la evaluación final.

Los individuos parasitados podrían ser de cualquier sexo y con edades de 6 a 40 años. Se excluyó del estudio todo sujeto parasitado que estuviera con enfermedad infecciosa aguda o en estado caquéctico o con patología que requieran otros tratamientos.

El estudio se efectuó al azar y en doble ciego, con cada medicación identificada por letras, teniendo en total 9 grupos de pacientes, cada uno de ellos constituido por 15 a 18 indi-

viduos (Cuadro No. 1). El observador trató a los pacientes seleccionando una de las drogas marcadas con una letra, en donde estaba incluida la dosificación en sobre sellado. Las drogas utilizadas fueron: flubendazol, oxantel-pirantel, albendazol y mebendazol para administrarlas con distinta dosificación, en dosis única o fraccionada en 2 o en 3 días, tal como se indica a continuación:

A-Flubendazol:	dosis única de 500 mg
B- Flubendazol:	dosis doble de 300 mg diarios por 2 días,
C- Flubendazol:	dosis clásica de 200 mg diarios por 3 días.
D-Oxantel-Pirantel:	Dosis única de 400 mg de cada droga,
E- Oxantel-Pirantel:	dosis única de 600 mg de cada droga
F-Albendazol:	dosis única de 400 mg
H-Mebendazol:	dosis doble de 300 mg diarios por 2 días,
I-Mebendazol:	dosis clásica de 200 mg diarios por 3 días.

La información se recolectó en una historia clínica anotando los datos generales de cada paciente, los resultados de los exámenes coprológicos y las reacciones secundarias relacionadas por el paciente después de recibir la droga.

#### RESULTADOS

Del total de 716 personas estudiadas se encontró que el 54.5% fue positivo para *A. lumbricoides*, 35.2% con *T. trichiura* y 10% con *N. americanus*. El 4.6% de los individuos parasitados tenía simultáneamente los 2 helmintos y el 26.7% era positivos para 2 parásitos al mismo tiempo.

En los individuos infectados con *A. lumbricoides*, se encontraron desde 2.700 huevos por gramo de materias fecales (h.p.g.) hasta 700.000 h.p.g. El promedio del recuento de huevos, en los grupos de las distintas drogas antes del tratamiento, varió entre 43.800 y 142.771 (Cuadro No. 2). Después del primer tratamiento se observó curación completa en los pacientes que recibieron oxantel-pirantel a la dosis única de 600 mg. El flubendazol con sus 2 dosificaciones fraccionadas y el

Tabla 1. Esquemas de tratamiento y seguimiento de los pacientes.

Día 0	Droga	Dosis	No. Pa- cientes	Día 1	Día 15	Día 16	Día 31
Muestra fecal - Recuento	Flubendazol	500 mg d.u.	15	Iniciación del tratamiento	Muestra fecal - (1er control)	2do. tratamiento	Muestra fecal (2do. control)
	Flubendazol	300 mg/día x 2 días	17				
	Flubendazol	200 mg/día x 3 días	16				
	Oxantel + Pirantel	400 mg + 400 mg d.u.	15				
	Oxantel + Pirantel	600 mg + 600 mg d.u.	17				
	Albendazol	400 mg d.u.	14				
	Mebendazol	500 mg d.u.	18				
	Mebendazol	300 mg/día x 2 días	14				
	Mebendazol	200 mg/día x 3 días	15				

mebendazol en dosis única, obtuvieron un porcentaje de reducción de huevos casi del 100%, alcanzando la curación completa después del segundo tratamiento. La dosificación de 400 mg de oxantel-pirantel a dosis única no logró una curación completa después de haber administrado los 2 tratamientos (Cuadro No. 2).

La infección por *T. trichiura* fue menos severa; el número de huevos estuvo entre 500 y 25.200 h.p.g.; con promedios antes del tratamiento desde 2.607 hasta 7.440 h.p.g. (Cuadro No. 3). La única curación completa que se obtuvo con un solo tratamiento fue

con flubendazol a la dosis de 300 mg/día por 2 días. Reducción de huevos en más del 90% se consiguió con las otras 2 dosificaciones del flubendazol y con mebendazol administrado durante 2 días. La efectividad menor fue para el albendazol en donde no fue posible alcanzar una curación completa después de 2 tratamientos y la reducción de huevos no pasó del 65% (Cuadro No. 3).

En la uncinariasis se encontraron pacientes con un mínimo de 500 h.p.g. y máximo de 96.000 h.p.g., en su mayoría infecciones clasificadas como moderadas y severas. Los grupos de tratamiento tuvieron promedios entre 786

Tabla 2. Evaluación de antihelmínticos. *Ascaris lumbricoides*.

Droga	Dosis	Pre-tratam. huevos $\bar{X}$	1er. control huevos $\bar{X}$	% Reduc. de huevos	2do. control huevos $\bar{X}$
Flubendazol	500 mg d.u.	142.771	1.678	98.8	0
Flubendazol	300 mg/día x 2 días	66.294	58	99.9	0
Flubendazol	200 mg/día x 3 días	80.120	66	99.9	0
Oxantel + Pirantel	400 mg + 400 mg d.u.	50.900	3.923	92.3	4.615
Oxantel + Pirantel	600 mg + 600 mg d.u.	53.100	0	100	0
Albendazol	400 mg d.u.	55.417	6.417	88.5	0
Mebendazol	500 mg d.u.	67.565	647	99.0	0
Mebendazol	300 mg/día x 2 días	51.508	3.885	92.5	5.846
Mebendazol	200 mg/día x 3 días	43.800	4.400	90.0	9.333

y 12.834 h.p.g. (Cuadro No. 4). Nuevamente el flubendazol administrado por 2 días fue la única droga que llevó a la curación después del primer tratamiento. Las demás dosificaciones del flubendazol, el oxantel-pirantel de 600 mg y el albendazol produjeron una reducción de huevos por encima del 94% (Cuadro No. 4).

Al evaluar los porcentajes de curación y de reducción de huevos en la infección *A. lumbricoides*, el Cuadro No. 5 nos muestra que el oxantel-pirantel de 600 mg, mostró la máxima efectividad, seguido muy de cerca por el flubendazol con sus 3 dosificaciones; tuvieron

un porcentaje de curación entre el 85.7 y el 94.1% y una reducción de huevos entre el 98.8 y el 99.9%.

En la tricocefalosis, el flubendazol a la dosis de 300 mg/día por 2 días mostró la máxima efectividad con porcentajes de curación y de reducción de huevos del 100% con un solo tratamiento; las otras 2 dosificaciones de esta droga alcanzaron también altos índices de curación y porcentajes de reducción mayores del 90%. Con mebendazol y albendazol la curación fue baja, 40 y 35.3% y la reducción de huevos no llegó al 80% (Cuadro No. 6).

En el tratamiento de la uncinariasis nueva-

Tabla 3. Evaluación de antihelmínticos. *Trichiuris trichiura*.

Droga	Dosis	Pre-tratam. huevos $\bar{X}$	1er. control huevos $\bar{X}$	% Reduc. de huevos	2do. control huevos $\bar{X}$
Flubendazol	500 mg d.u.	3.433	333	90.3	83
Flubendazol	300 mg/día x 2 días	4.161	0	100	0
Flubendazol	200 mg/día x 3 días	3.111	55	98.2	0
Oxantel + Pirantel	400 mg + 400 mg d.u.	7.440	1.000	86.6	850
Oxantel + Pirantel	600 mg + 600 mg d.u.	1.400	300	78.6	0
Albendazol	400 mg d.u.	3.850	1.350	65.0	450
Mebendazol	500 mg d.u.	2.607	533	79.6	66
Mebendazol	300 mg/día x 2 días	4.208	292	93.1	1.208
Mebendazol	200 mg/día x 3 días	6.475	1.000	84.6	1.666

mente aparece el flubendazol administrado por 2 días con una curación y reducción de huevos del 100%, seguido muy de cerca por el flubendazol durante 3 días. Índices de curación por debajo del 50% se observaron con el flubendazol a dosis única, oxantel-pirantel con sus 2 dosificaciones (Cuadro No. 7).

Al evaluar las dosis únicas de los 4 tipos de drogas resalta que el oxantel-pirantel de 600 mg es el mejor para *A. lumbricoides* (Cuadro No. 5); el flubendazol de 500 mg para *T. trichiura* (Cuadro No. 6) y el albendazol para uncinada (Cuadro No. 7).

En cuanto a las reacciones secundarias de

las distintas drogas, es de anotar que todas fueron bien toleradas. De los 32 pacientes que recibieron oxantel-pirantel solamente uno se quejó de vómito; en los 47 pacientes con mebendazol solamente uno tuvo diarrea y dolor abdominal después de ingerir la droga y dos afirmaron haber tenido migración de *Ascaris* hacia la boca. En los 48 individuos tratados con flubendazol solamente uno presentó salida de *Ascaris* por boca y nariz.

#### DISCUSION

Los resultados sobre la prevalencia de los tres helmintos más frecuentes transmitidos

Tabla 4. Evaluación de antihelmínticos. Uncinarias.

Droga	Dosis	Pre-tratam. huevos $\bar{X}$	1er. control huevos $\bar{X}$	% Reduc. de huevos	2do. control huevos $\bar{X}$
Flubendazol	500 mg d.u.	6.875	375	94.5	125
Flubendazol	300 mg/día x 2 días	3.833	0	100	0
Flubendazol	200 mg/día x 3 días	1.800	100	94.4	0
Oxantel + Pirantel	400 mg + 400 mg d.u.	17.000	2.300	86.5	300
Oxantel + Pirantel	600 mg + 600 mg d.u.	11.800	650	94.5	250
Albendazol	400 mg d.u.	12.834	167	98.7	0
Mebendazol	500 mg d.u.	5.625	500	91.1	125
Mebendazol	300 mg/día x 2 días	786	428	45.6	0
Mebendazol	200 mg/día x 3 días	1.625	125	92.3	500

por el suelo indican que todavía tienen importancia en la salud pública en Colombia y por lo tanto es útil seleccionar las drogas más efectivas para su control.

En nuestro trabajo encontramos que *A. lumbricoides* es el más fácil de eliminar, pues se dispone de varios medicamentos altamente eficaces. Con varias drogas se alcanzaron índices de curación entre 85 y 100% y reducción de huevos por encima del 88%. Porcentajes semejantes han sido informados por Cabrera y col. en 1980(8).

En el tratamiento de la tricocefalosis la eficacia del mebendazol ha sido bien documen-

tada (2, 9-12). En nuestro estudio los porcentajes de curación con esta droga no fueron tan altos como en la mayoría de los autores citados; por el contrario, el flubendazol mostró ser mucho más efectivo para este parásito, dando porcentajes de curación con dosis fraccionada de 90 y 100%, e iguales porcentajes para la reducción de huevos. Observaciones sobre la eficacia del flubendazol también han sido informadas por Bunnag y col. en 1980 (13). Hay discrepancia en la curación pero no en la reducción de huevos con Cabrera y col. en 1980, con 13.2% para la curación y 83.1% para la reducción de huevos (8). Kan

Tabla 5. Porcentajes de curación y reducción de huevos en ascariasis

Droga	Dosis	1er Tratam.		2do. Tratam. % Curación
		% Cur.	% Red.	
Flubendazol	500 mg d.u.	85.7	98.8	100
Flubendazol	300 mg/día x 2 días	94.1	99.9	100
Flubendazol	200 mg/día x 3 días	93.3	99.9	100
Oxantel + Pirantel	400 mg + 400 mg d.u.	84.6	92.3	92.3
Oxantel + Pirantel	600 mg + 600 mg d.u.	100	100	100
Albendazol	400 mg d.u.	91.7	88.5	100
Mebendazol	500 mg d.u.	94.1	99.0	100
Mebendazol	300 mg/día x 2 días	84.6	92.5	92.3
Mebendazol	200 mg/día x 3 días	93.3	90.0	93.3

en 1983 encuentra una curación de 65.1% con reducción de 94.5% (14). Todos estos autores están de acuerdo en que este antihelmíntico es efectivo tanto en tricocefalosis como en ascariasis. La dosis única con flubendazol fue también la mejor droga para tratar los tricocefalos.

Para la curación de la uncinariasis fue notablemente efectivo el flubendazol; con dosis fraccionadas llegó hasta el 100% después del primer tratamiento. Igual efectividad fue encontrada por Cabrera y col. (8) y por Bunnag y col. (13). La dosis única con mejor efecto fue la de albendazol.

Todos los antihelmínticos utilizados fueron muy bien tolerados. Las migraciones erráticas de *Ascaris* fueron observadas con mebendazol y flubendazol. Ninguno de los otros autores que han trabajado con el flubendazol ha visto estas migraciones.

#### SUMMARY

One hundred and forty one patients with well documented intestinal parasites: *Ascaris lumbricoides*, *Trichiuris trichiura* and *Necator americanus*, were treated with 4 different medications and are the subject of this report.

Tabla 6. Porcentajes de curación y reducción de huevos en tricocefalosis.

Droga	Dosis	1er Tratam.		2do. Tratam. % Curación
		% Cur.	% Red.	
Flubendazol	500 mg d.u.	75.0	90.3	83.3
Flubendazol	300 mg/día x 2 días	100	100	100
Flubendazol	200 mg/día x 3 días	90.0	98.2	100
Oxantel + Pirantel	400 mg + 400 mg d.u.	54.5	86.6	81.8
Oxantel + Pirantel	600 mg + 600 mg d.u.	72.7	78.6	100
Albendazol	400 mg d.u.	40.0	65.0	50.0
Mebendazol	500 mg d.u.	35.3	79.6	88.2
Mebendazol	300 mg/día x 2 días	58.3	93.1	91.6
Mebendazol	200 mg/día x 3 días	66.6	84.6	91.6

Medications used were: Flubendazole in 3 different dosages (500 mg as a single dose, 300 mg QD for 2 days and 200 mg QD for 3 days); Oxantel-pyrantel either 400 mg or 600 mg as a single dose; albendazole 400 mg as a single dose; and mebendazole (500 mg as a single dose, 300 mg QD for 2 days and 200 mg QD for 3 days).

All 4 medications were active against *A. lumbricoides* with cure rates between 84.6 and 100%. Flubendazole 300 mg QD for 2 days was effective against *T. trichiura* and *N. americanus* with cure rate of 100%. All medi-

cations were well tolerated and no significant side effects were observed.

A single dose of 500 mg of Flubendazole is appropriate for mass treatment of these 3 parasites as it produces adequate cure rates.

#### AGRADECIMIENTOS

Dra. Marta Gómez, Médica del Centro de Atención a la Familia, Santo Domingo Savio; Sra. Olga Cuesta, del Programa Grupo de Vida, Minas, Amaga; Sra. Angela Echavarría, Corporación los Tíos Suizos; y Dra. Rosalba Betancur, Bacterióloga Laboratorio Departamental, Medellín.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.- BOTERO D, RESTREPO M. Parasitosis Humana, 1a. ed. Medellín Servigráficas, CIB; 1984.

Tabla 7. Porcentajes de curación y reducción de huevos en uncinariasis.

Droga	Dosis	1er Tratam.		2do. Tratam. % Curación
		% Cur.	% Red.	
Flubendazol	500 mg d.u.	25.0	94.5	75.0
Flubendazol	300 mg/día x 2 días	100	100	100
Flubendazol	200 mg/día x 3 días	100	94.4	100
Oxantel + Pirantel	400 mg + 400 mg d.u.	28.6	86.5	81.8
Oxantel + Pirantel	600 mg + 600 mg d.u.	40.0	94.5	100
Albendazol	400 mg d.u.	66.7	98.7	100
Mebendazol	500 mg d.u.	50.0	91.1	75.0
Mebendazol	300 mg/día x 2 días	57.1	45.6	100
Mebendazol	200 mg/día x 3 días	80.0	92.3	80.1

- 2.- DAVIS A. Drug treatment in intestinal helminthiasis, 1973; World Health Organization. Geneva. 122 pp.
- 3.- BOTERO D. Chemotherapy of human intestinal parasitic diseases. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1978; 18; 1-15.
- 4.- ROSSIGNOL JF. New trend in the treatment of intestinal helminthiasis. East Afr Med J 1983; 60: 485-491.
- 5.- COULAUP JP, ROSSIGNOL JF. Albendazole. A new single dose anthelmintic. Study in 1.455 patients. Acta Trop. (Basel) 1984; 41: 87-90.
- 6.- THIENPONT D, VANPARIJS O, NIEMEGERES C, MARSBOON R. Biological and pharmacological properties of flubendazole. Arzneimittel. Forschung/Drug Research 1978; 28: 605-612.
- 7.- ANDERSON RM, MEDLEY GF. Community control of helminth infections of man by mass and selective chemotherapy. Parasitology 1985; 90: 629-660.
- 8.- CABRERA BD, VALDEZ EV, GO TG. Clinical trials of broad spectrum anthelmintics against soil-transmitted helminthiasis. Southeast Asian J Trop Med Publ Hlth 1980; 11: 502-506.
- 9.- WAGNER ED, PENA-CHAVARRIA A. In vivo effects of a new anthelmintic. Mebendazole (R-17, 635) on the eggs of *Trichiuris trichiura* and hookworm. Am J Trop Med Hyg 1974; 23: 151-153.
- 10.- AYALA SC, DESANCHEZ CE. Evaluación parasitológica del nuevo antihelmíntico Mebendazol. Acta Med Valle 1975;6: 35-37.
- 11.- BOTERO D, PEREZ C. Tratamiento de helmintiasis intestinales con mebendazol. Tribuna Med 1976; 54: 30-32.
- 12.- ABADI K. Single dose mebendazole therapy for soil-transmitted nematodes. Am J Trop Med Hyg 1985; 34: 129-133.
- 13.- BUNNAG D, HARINASUTA T, VIRAVAN C, JARUPAKORN V, CHINDANOND D, DESAKORN V. Clinical field trial of flubendazole on hookworm, *Trichiura* and *Ascaris lumbricoides* infection. Southeast Asian J Trop Med Publ Hlth 1980; 11: 363-366.
- 14.- KAN SP. The anthelmintic effects of flubendazole on *Trichiuris trichiura* and *Ascaris lumbricoides*. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 1983; 75: 668-670.