

Esquema corto de Praziquantel para el tratamiento de la neurocisticercosis parenquimatosa

Teresa Corona,* Roberto Lugo,* Roberto Medina,** Julio Sotelo*

Recepción versión modificada: 20 enero de 1999

aceptación: 24 enero de 1999

Resumen

Objetivo: la terapia para la neurocisticercosis parenquimatosa con Praziquantel (PZQ) de 15 días ha mostrado ser efectiva. Las concentraciones en plasma y líquido cefalorraquídeo (LCR) del PZQ son más elevadas después de dos horas de su administración. Nosotros pensamos que el mantenimiento de concentraciones elevadas de PZQ por seis horas pudieran ser una terapia cisticida adecuada para estos pacientes.

Métodos: tratamos 30 pacientes con neurocisticercosis parenquimatosa con tres dosis orales de 25 mg por kg de peso de PZQ con intervalos de dos horas. Ellos recibieron dexametasona 10 mg intramuscular por tres días consecutivos a la administración del PZQ.

Resultados: en 21 pacientes desaparecieron los quistes, en siete hubo una desaparición de 30 a 60 % y dos pacientes permanecieron sin cambios. Del número total de quistes, hubo una tasa de desaparición de 70.7%. Dos pacientes presentaron crisis convulsivas, seis cefalea y otros más náusea. Ningún paciente cursó con convulsiones durante el tratamiento con antiepilépticos.

Conclusión: el costo y el tiempo de administración del PZQ se reducen significativamente y la inflamación que sigue a la destrucción del parásito es tratada secuencialmente.

Summary

Objective: fifteen day praziquantel therapy for parenchymal neurocysticercosis has been shown to be effective. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of praziquantel peak two hours after administration. Maintenance of high concentrations of the drug for six hours may be an adequate therapy for the disease.

Methods: thirty patients with parenchymal neurocysticercosis were treated with three oral doses of praziquantel (25 mg/kg) at two hour intervals. Intramuscular dexamethasone (10 mg/day) was administered for three days after the praziquantel treatment.

Results: cysts disappeared in 21 patients and showed a decrease in number of 30 to 60 % in seven patients. Two patients remained without change. Considering the total number of cysts, this therapy showed a 70.7% eradication rate. Two patients had seizures, six reported headache, and nausea was frequently reported. Patients under antiepileptic treatment did not have seizures.

Conclusion: the cost and duration of treatment with praziquantel were significantly reduced and the inflammation that follow the destruction of the parasite was treated sequentially.

Palabras clave: Neurocisticercosis, tratamiento, Praziquantel

Key words: Neurocysticercosis, treatment, Praziquantel

Introducción

La neurocisticercosis (NCC) es una de las parasitosis más comunes del sistema nervioso central (SNC). En México representa un problema de salud pública, se ha calculado en estudios postmortem una prevalencia de 3.8 por ciento.^{1,2} El

tratamiento médico para la NCC es aún controvertido para las formas subaracnoideas de la enfermedad así como para las intraventriculares.^{1,3,4,5} En el caso de la NCC parenquimatosa existen estudios previos en los que se han utilizado básicamente dos medicamentos cisticidas: el praziquantel (PZQ) y el albendazol, que han demostrado 73 y 76% de

*Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "MVS"

* Instituto Politécnico Nacional

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dra. Teresa Corona, Insurgentes Sur 3877, 14269 México, D.F.

efectividad respectivamente.^{3,7,8} El esquema de tratamiento recomendado con PZQ tiene duración de dos semanas. Las modalidades terapéuticas se han modificado con el tiempo y se han intentado esquemas mas cortos de tratamiento con resultados parciales.^{9,10} Por otro lado, estudios de farmacocinética han mostrado interferencia con el PZQ cuando se utilizan simultáneamente esteroides para disminuir la respuesta inflamatorio del huésped; en ese caso hay disminución de los niveles plasmáticos del PZQ y consecuentemente, de su acción terapéutica.^{11,12} La epilepsia es una de las manifestaciones más frecuentes de la NCC, algunos estudios han mostrado que los pacientes manejados con cisticidas tienen un mejor curso en la evolución y control de la epilepsia.^{13,14} Se sabe que un nivel efectivo de PZQ dentro del líquido cefalorraquídeo (LCR) se alcanza con concentraciones de 100 mg/ml y que la concentración efectiva mínima dentro del quiste es de 10 mg/ml, el cual requiere de cuatro a 10 veces de valores más altos en el exterior del parásito ya que la pared del quiste actúa como barrera de penetración para la droga.^{15,16} El mantenimiento de esta concentración en el LCR durante un cierto período es suficiente para obtener un efecto cisticida adecuado. Los cisticercos *in vitro* necesitan estar expuestos al efecto de la droga por lo menos durante una hora para alcanzar el daño letal completo.¹² Si una dosis correcta es administrada a intervalos cortos, no parece ser necesario prolongar el curso del tratamiento por más de un solo día. Las concentraciones plasmáticas máximas y en LCR se alcanzan en las primeras dos horas posteriores a la administración de la primera dosis del PZQ después de lo cual disminuyen rápidamente.^{15,16} Por lo que pensamos que si se mantienen estas concentraciones elevadas por seis horas en forma sostenida, administrando tres dosis de PZQ oral, con intervalos de dos horas se puede incrementar el tiempo en el que el parásito esté expuesto a concentraciones máximas de la droga y con esto conseguir una terapia cisticida suficiente para los pacientes con NCC parenquimatosa.

Pacientes y métodos

Realizamos un estudio prospectivo, longitudinal, abierto para la evaluación de pacientes con

NCC parenquimatosa tratados con un esquema corto de PZQ. Estudiamos 30 pacientes, 16 mujeres y 14 hombres, con edades promedio de 32 años, con un rango de 20 a 60 años. Todos ellos cumplieron criterios diagnósticos por estudios de imagen: tomografía computada de cráneo (TAC) y resonancia magnética nuclear (IRM). En todos se descarto algún otro trastorno neurológico. Se realizó historia clínica completa, examen neurológico y estudio de LCR: citoquímico, reacciones para NCC (método de ELISA y microfijación de complemento).^{17,18} Se les dio tratamiento con PZQ a dosis de 75 mg por kg de peso, repartidas en tres tomas de 25 mg por kg de peso, con intervalos de dos horas. Se les aplicaron tres dosis de dexametasona, 10 mg i.m a las 24, 48 y 72 horas posteriores a la toma del medicamento. Los pacientes fueron tratados en forma ambulatorio en la consulta externa. Las evaluaciones clínicas se llevaron a cabo a las 24 y 48 horas, así como a la semana y cada mes durante un mínimo de seis meses. Se realizaron

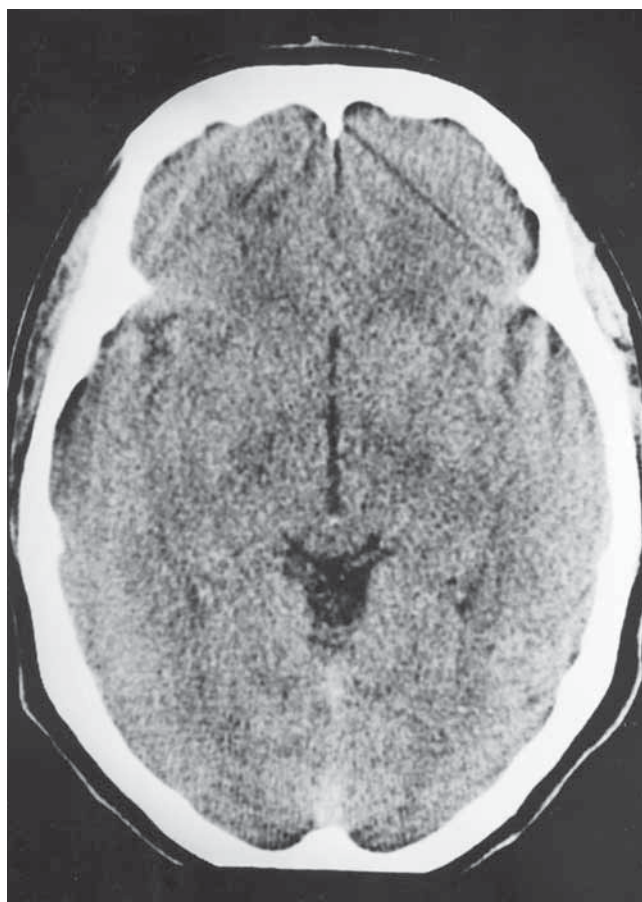


Figura 1.

estudios de control de imagen al mes y a los tres meses posteriores el tratamiento. Para la realización de TAC se utilizó un tomógrafo Toshiba TCT 600XT de segunda generación, administrándose para el estudio contrastado una solución yodada iónica. El estudio de IRM fue realizado en un aparato de resonancia magnética General Electric MR NIAx de 0.5T, con administración de gadolinio. Solo se incluyeron pacientes en cuyos estudios se mostraron imágenes quísticas y viables.¹⁴ No se incluyeron pacientes con calcificaciones o granulomas aislados. Se utilizó estadística no paramétrica para su análisis con la prueba exacta de Fisher.

Resultados

De los 30 pacientes, 25 tenían crisis convulsivas como manifestación principal de su enfermedad, cuatro cefalea y una paciente hemiparesia derecha, que se recuperó totalmente al mes del tratamiento. A todos se les informó y se les solicitó su consentimiento para la administración del PZQ. Ningún paciente presentó efectos colaterales graves; dos pacientes tuvieron crisis convulsivas 12 y 24 horas después de la administración del PZQ debido a la suspensión previa del medicamento anticonvulsivo, el que se restableció adecuadamente a las 24 hora. Seis pacientes manifestaron cefalea global durante unas horas posteriores al tratamiento que cedió con la primera administración de la dexametasona. Cinco pacientes cursaron con náusea y dos pacientes con vómito. En 21 de los 30 pacientes tratados, hubo desaparición total de los quistes, lo que se consideró como respuesta total al tratamiento. En siete pacientes los quistes se redujeron de 30 a 60 % y se consideraron como respuesta parcial al tratamiento; dos pacientes permanecieron sin cambios, lo que se consideró como falla terapéutica. Considerando el número de pacientes con respuesta total al tratamiento, existió diferencia significativa con relación a los pacientes con respuesta parcial y falla terapéutica ($p < 0.05$). El número total de quistes fue de 82, de los cuales desaparecieron 58 (70.7 %). Durante el análisis de los resultados se evaluaron los pacientes con quiste único y los pacientes con quistes múltiples. De los 21 pacientes considerados como respuesta total al tratamiento, 16 tenían

quistes únicos, 15 de ellos en regiones hemisféricas y un caso en región mesencefálica, representando 76.19 %. Cinco pacientes tenían quistes múltiples, representando 23.81 % y diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$). Ha habido control de los síntomas en todos los pacientes durante el seguimiento a 12 meses; ninguno ha presentado crisis convulsivas, todos se encuentran con la administración de antiepilépticos del tipo de la difenilhidantoina o de la carbamacepina. Los pacientes con cefalea se han controlado y la paciente que presentaba hemiparesia, actualmente se encuentra sin datos de la misma.

Discusión

Este estudio muestra que con el esquema corto de PZQ de un sólo día, se obtienen resultados semejantes a los propuestos en la literatura con tratamientos más prolongados.^{7,8,13} La mayoría de



Figura 2.

los pacientes con NCC provienen de medio socioeconómico y cultural deficiente y en ocasiones no pueden solventar el costo de el medicamento o complementar el régimen habitual de tratamiento de 15 días. Por otro lado, los efectos secundarios a la administración de esteroides en conjunto con el PZQ pueden disminuir la eficacia de éste último PZQ.^{11,12} La indicación del uso de esteroides en forma simultánea con el PZQ se debe a la elevación de ciertos parámetros inflamatorios en el LCR en estos pacientes.^{4,19} Por lo anterior consideramos importante cubrir a los pacientes con la administración subsecuente pero no simultánea de dexametasona, por lo que la inflamación que sigue a la destrucción del parásito es tratada en forma secuencias, y de esta manera no hay interferencia del esteroide con el PZQ. Pensamos que este régimen debe considerarse para aquellos pacientes con NCC parenquimatosa, en los que se ha decidido dar tratamiento cisticida. Se sabe que los pacientes con crisis convulsivas que han sido tratados con cisticidas tienen un mejor control de las mismas.^{1,3} Posiblemente los pacientes con quistes únicos, sean aquellos con mejores y más rápidas respuestas al tratamiento, sin que exista una respuesta inmunológica masiva, lo que favorece al paciente al presentar menos efectos secundarios al tratamiento cisticida.²⁹ Sin embargo, en este estudio la proporción de pacientes con quistes únicos difiere ampliamente de la de los pacientes con quistes múltiples, por lo que se deberá explorar esta respuesta en muestras mayores de pacientes. Es posible que con un mayor tiempo de observación posterior al tratamiento, la desaparición de los quistes se incremente. Por otra parte, evitando los efectos colaterales gástricos y mejorando la absorción enterar del PZQ es probable que las concentraciones plasmáticas y en LCR del medicamento mejore, incrementando así su eficacia.²²

Referencias

1. **Del Bruto O, Sotelo J.** Neurocysticercosis; an update. *Rev Infect Dis* 1988;10:1075-1087.
2. **Rabiela MT, Rivas MA, Rodríguez IF.** Consideraciones anatomopatológicas sobre cisticercosis cerebral como causa de muerte. *Patología Méx* 1979;17:119-136.
3. **Kramer L.** Antihelminthic therapy for neurocysticercosis. *Arch Neurol* 1990;47:1059.
4. **Estañol B, Juárez H, Irigoyen MC, González B, Corona T.** Humoral immune response in patients with cerebral cysticercosis treated with praziquantel. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:1131-1134.
5. **Estañol B, Corona T, Abad P.** Prognostic classification of cerebral cysticercosis. Therapeutic implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:1131-1134.
6. **Escobedo F, Penagos P, Rodríguez J, Sotelo J.** Albendazole therapy for neurocysticercosis. *Arch Intern Med* 1987;147:738-741.
7. **Sotelo J, Escobedo F, Rodríguez J, Torres B, Rubio F.** Therapy of parenchymal brain cysticercosis with praziquantel. *N Engl J Med* 1984;310:1001-1007.
8. **Sotelo J, Torres B, Rubio F, Escobedo F, Rodríguez J.** Praziquantel in the treatment of neurocysticercosis; long-term follow-up. *Neurology* 1985;35:752-755.
9. **Sotelo J, Penagos P, Escobedo F, Del Bruto O.** Short course of albendazole therapy for neurocysticercosis. *Arch Neurol* 1988;45:1130-1133.
10. **Corona T, Lugo R, Medina R, Sotelo J.** Single-day praziquantel therapy for neurocysticercosis. *N Engl J Med* 1996;334:125.
11. **Vázquez M, Jung H, Sotelo J.** Plasma levels of praziquantel decrease when dexamethasone is given simultaneously. *Neurology* 1987. pp.1561-1562.
12. **González D, Sánchez M, Sotelo J, Jung H.** *In vitro* metabolic interaction between praziquantel and dexamethasone. *Pharmacol Comm* 1994;4:301-304.
13. **Vázquez V, Sotelo J.** The course of seizure after treatment for cerebral cysticercosis. *N Engl J Med* 1992;327:696-701.
14. **Sotelo J, Guerrero V, Rubio F.** Neurocysticercosis: a new classification based on active and inactive forms. *Arch Int Med* 1995;145:442-445.
15. **Bittencourt P, Gracia C, Gortz A, Oliveira T.** High dose praziquantel for neurocysticercosis: serum and CSF concentrations. *Acta Neurol Scand* 1990;82:28-33.
16. **Jung H, Vázquez NM, Sánchez M, Penagos P, Sotelo J.** Clinical pharmacokinetics of praziquantel. *Proc West Pharmacol Soc* 1991;34:335-340.
17. **Rosas N, Sotelo J, Nieto D.** ELISA in the diagnosis of neurocysticercosis. *Arch Neurol* 1986;43:353-356.
18. **Laralde C, Sotelo J, Montoya R.** Immunodiagnosis of human cysticercosis in cerebrospinal fluid. *Arch Pathol Lab Med* 1990;114:926-928.
19. **Estañol B, Díaz-Granados J, Corona T.** Integridad de la barrera hematoencefálica y síntesis intratecal de la IgG en cisticercosis cerebral parenquimatosa y subaracnoidea. *Rev Invest Clin* 1989;41:327-359.
20. **Corona T, Rivera C.** Cisticercosis cerebral. Elevación de la inmunoglobulina G y su correlación clínica. *Arch INNN* 1994;9:49-52.
21. **Corona T, Pascoe D, González B, Landa, L, Estañol B.** Anticysticercosis antibodies in serum and cerebrospinal fluid in patients with cerebral cysticercosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:1044-1049.
22. **Jung H, Medina R, Castro N, Corona T, Sotelo J.** Pharmacokinetic study of praziquantel administered alone and in combination with cimetidine in a single day therapeutic regimen. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1256-1259.