# Análisis farmacoeconómico del esquema corto de praziquantel en el tratamiento de la neurocisticercosis

Roberto Medina-Santillán,* Eduardo Mateos-García,** Gerardo Reyes-García,*
Gilberto Castañeda-Hernández,*** Julio Sotelo****

Recepción versión modificada: 3 de octubre de 2001 aceptación: 14 de noviembre de 2001

**Resumen**

*La eficacia de praziquantel en el tratamiento de la neurocisticercosis parenquimatosa en humanos se ha confirmado en diversos estudios clínicos en los últimos 20 años, en la mayoría de ellos se han empleado dosis de 50 mg/kg/día, divididos en tres tomas durante un periodo de dos semanas. Recientemente, se ha descrito un esquema posológico acortado de praziquantel, en el que se emplean tres dosis de 25 mg/kg cada una, administradas el mismo día, con intervalos de dos horas entre cada toma. Esta forma de administración tiene repercusión sobre el costo directo del medicamento, con una reducción de 90% del costo con relación al esquema convencional. Además del beneficio en los costos directos, el impacto sobre los costos indirectos es muy importante, ya que se evitan estancias hospitalarias, se reduce el número de consultas médicas y gastos de traslado del paciente y sus familiares al hospital y/o consultorio, asimismo se genera un estado psicológico y emocional favorable tanto en el paciente como en su entrono familiar.*

**Palabras clave:** *Praziquantel, neurocisticercosis, eficacia, farmacoeconomía, costo-beneficio, análisis.*

**Summary**

*The effectiveness of the treatment of neurocysticercosis with praziquantel has been assessed in several clinical trials in the last 20 years. Most studies employed a dose of 50 mg/kg/day, three times at day during 2 weeks. Recently, a novel and brief dosage scheme of praziquantel has been described. This scheme employs three doses of 25 mg/kg, and all are administered separately on the same day, with interval of 2 hours. This scheme has a direct impact on direct costs (cost of drugs), with a 90% reduction of the traditional scheme. In addition to a favorable impact on direct costs, the impact on indirect costs is important: with the short-scheme, hospitalization in unnecessary, and costs of hospital visits for patient and family is avoided, with subsequent improvement of emotional status and family environment.*

**Key words:** *Praziquantel, neurocysticercosis, efficacy, pharmacoeconomics, cost-benefit, analysis.*

## Introducción

La neurocisticercosis es la enfermedad parasitaria del sistema nervioso central causada por la larva de *Taenia solium* (cisticerco), de la cual el ser humano es el hospedero definitivo.[1] La infección causada por el cisticerco es una de las enfermedades parasitarias más frecuentes. En México, de acuerdo con estudios *post mortem*, su prevalencia se ha calculado hasta en 3.8 % de la población general.[2]

Gran parte de la importancia histórica de la neurocisticercosis radica en las elevadas tasas de morbilidad y mortalidad en los años anteriores a la década de los ochenta, cuando se carecía de un tratamiento farmacológico efectivo y la terapéutica se limitaba al control sintomático de las convulsiones y de la hipertensión intracraneal. La única alternativa de curación era la intervención neuroquirúrgica.

El tratamiento médico de esta enfermedad tuvo su inicio en 1980 con el desarrollo y aplicación clínica de

* Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional.
** Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social
*** Centro de Investigación y Estudios Avanzados (CINVESTAV).
**** Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Julio Sotelo, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Insurgentes Sur 3877, 14269 México, D.F. Tel. 5606 3822 ext. 4001, 4002, Fax: 5358 3969.

praziquantel, el primer fármaco con actividad cestocida y posteriormente, en 1986, con el empleo de otro medicamento hasta entonces empleado para el tratamiento de diversas helmintiasis intestinales: el albendazol. El tratamiento con praziquantel mejoró sustancialmente el pronóstico de la cisticercosis parenquimatosa, al disminuir la tasa de mortalidad de 50-80% a 3-5%.[3] Después de comprobar la eficacia del tratamiento con albendazol, éste se convirtió en el tratamiento de elección debido a sus características, entre las que se encuentran:

a) Periodo de tratamiento más corto que con praziquantel (una semana de albendazol *versus* dos semanas de praziquantel).
b) La administración simultánea con glucocorticoides no disminuye su biodisponibilidad.
c) El costo del tratamiento es significativamente más bajo con albendazol comparado con el esquema original de administración de praziquantel.[4]

## Terapia con praziquantel

Durante las dos décadas de existencia de praziquantel, se han llevado a cabo estudios para valorar su eficacia en la terapéutica de la neurocisticercosis, así como en diversas parasitosis. En los estudios de tratamiento de la neurocisticercosis, el praziquantel se ha administrado en dosis y durante periodos de tiempo variables; sin embargo, la dosis empleada con mayor frecuencia ha sido la de 50 mg/kg/día divididos en tres tomas (cada ocho horas) durante un periodo de dos semanas. Recientemente se ha descrito un nuevo esquema posológico para la administración de praziquantel que consiste en la administración de la dosis total de un solo día.

## Bases racionales del esquema corto con praziquantel

La administración de dosis bajas de praziquantel (10 mg/kg/día), durante uno a tres días constituye el tratamiento de elección para algunas parasitosis intestinales como la teniasis y la himenolepiasis, por su eficacia, aceptación y bajo costo. Estas características hacen a praziquantel útil para el tratamiento de grandes volúmenes de población.

Durante la vigilancia médica que sigue a la administración de este medicamento para el tratamiento de parasitosis intestinales, en dos o tres dosis durante un solo día se ha observado la aparición de crisis convulsivas transitorias y grados variables de disfunción cerebral en sujetos en los que la neurocisticercosis se había mantenido inadvertida. Estas manifestaciones se han atribuido a la presencia y la eventual destrucción de cisticercos en el parénquima cerebral con la subsecuente respuesta inflamatoria.[5] Al investigar las causas que originan este fenómeno se observó que tiene su fundamento en las bases farmacocinéticas del mecanismo de acción de praziquantel.

Después de la administración de una dosis de praziquantel por vía oral, los niveles plasmáticos del fármaco se incrementan hasta alcanzar la concentración máxima (Cmax) a las dos horas; posteriormente se observa una caída debido a que la vida media de eliminación es de aproximadamente 2.5 horas, tiempo en que el medicamento prácticamente desaparece del plasma.[6]

Para provocar daño irreversible al parásito que se encuentra localizado en el cerebro se requieren concentraciones mayores de 1 mg/L (*in vitro*), mismas que pueden alcanzarse fácilmente, ya que el praziquantel cruza la barrera hematoencefálica. Así, se logra una concentración en el líquido cefalorraquídeo entre 50 y 250 mg/L, es decir, varias veces mayor que el nivel requerido para eliminar al parásito; estas concentraciones se mantienen durante un periodo prolongado, aun considerando las barreras existentes entre el parásito y su entorno ecológico.[7,8] De este análisis de la farmacocinética se infiere que con el intervalo habitual entre las dosis del esquema tradicional (ocho horas), se alcanzan picos de muy breve duración, que frecuentemente son insuficientes para provocar la muerte del parásito.

Recientemente se ha descrito una nueva modalidad de tratamiento con praziquantel[9,10] en el que se emplean tres dosis de 25 mg/kg de peso corporal, administradas con intervalos de dos horas entre cada toma (por ejemplo:

**Cuadro I. Eficacia del tratamiento convencional y acortado con praziquantel**

| Régimen | Núm. de Pacientes Estudiados | Curación o remisión prolongada Núm. de pacientes | Mejoría parcial Núm. de pacientes | Sin mejoría Núm. de pacientes | Total de quistes (principio-fin) (tasa de eliminación) | Referencia |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 15 días | 52 | 21 | 24 | 7 | 392/158(60%) | 14 |
| | 11 | 8 | --- | 3 | --- | 15 |
| Un día | 10 | 6 | 3 | 1 | 35/7(80%) | 9 |
| | 30 | 21 | 7 | 2 | 82/24(71%) | 10 |

07:00, 09:00 y 11:00); es decir, la dosis total de 75 mg/kg de peso se administra en un solo día. Con este nuevo régimen se expone el parásito a concentraciones cestocidas altas, durante un periodo de cuatro a seis horas. En algunos casos pueden presentarse reacciones adversas de diversa gravedad como convulsiones, náusea o vómito y otros trastornos neurológicos secundarios a la intensa reacción inflamatoria desencadenada por la lisis del parásito. Con el fin de evitar o reducir la intensidad y gravedad de esta complicación se han empleado glucocorticoides, particularmente dexametasona; sin embargo, este compuesto al igual que algunos anticonvulsivantes como la fenitoína y el fenobarbital, tiene el inconveniente de reducir las concentraciones plasmáticas de praziquantel y en consecuencia disminuye la difusión hacia el líquido cefalorraquídeo.[11] Con la finalidad de no afectar la biodisponibilidad de praziquantel, en el esquema acortado se emplea dexametasona (10 mg) por vía intramuscular 4, 24 y 48 horas después de la última dosis de praziquantel. Con este patrón de administración se pretende que la reacción inflamatoria en el sistema nervioso central, secundaria a la destrucción del parásito, se elimine o se atenúe considerablemente, disminuyendo las manifestaciones clínicas.[12,13]

## Definición del problema farmacoeconómico

El tratamiento de la neurocisticercosis parenquimatosa con el esquema convencional de praziquantel tiene una duración de dos semanas y tiene un costo económico (costo directo), social y de horas-trabajo perdidas (costo indirecto) muy elevado, lo que implica que los grupos sociales más afectados por la enfermedad tengan muy pocas posibilidades de recibir el tratamiento, situación que se complica por la repercusión de la enfermedad y su costo sobre el entorno familiar y laboral. El tratamiento acortado de administración en un solo día puede ser una alternativa útil debido a que puede reducir los costos directos e indirectos del tratamiento, además que su eficacia es similar al esquema convencional.

## Objetivo

El objetivo de este estudio fue llevar a cabo un análisis costo-beneficio del tratamiento convencional de la neurocisticercosis con praziquantel *versus* el tratamiento acortado a un solo día. Para llevar a cabo este análisis se realizó una revisión de la literatura internacional desde 1979 hasta 2001 comparando los resultados de los estudios que evaluaron el esquema convencional y otros que valoraron el esquema acortado de administración de praziquantel que contaran con variables de resultado similares que permitieran realizar su comparación.

## Análisis

El análisis llevado a cabo incluye inicialmente la medición de los costos y el resultado del tratamiento. Los costos fueron evaluados en términos monetarios (pesos mexicanos) y el resultado del tratamiento con base en el alcance del objetivo terapéutico que es, en primer lugar, la desaparición de los síntomas y signos neurológicos y, en segundo lugar la disminución en el número de quistes observada por medio de tomografía axial computada.

La mayoría de los estudios clínicos que utilizaron el esquema convencional de praziquantel emplearon la dosis de 50 mg/kg/día durante dos semanas; con este esquema se logra la eliminación del parásito (evaluación tomográfica) en alrededor de 60% de los casos, la cual es similar a la obtenida con el esquema de administración de un solo día (70-80%) (Cuadro I).

Una vez que se tuvo una certeza relativa de que el tratamiento acortado muestra una eficacia similar al tratamiento convencional, se llevó a cabo el análisis del costo de ambos esquemas de tratamiento.

En México la presentación de praziquantel para el tratamiento de la neurocisticercosis se encuentra bajo una marca única (Cisticid®). El producto se expende en envases de 25 a 75 tabletas de 600 mg cada una; la presentación de 75 unidades es consecuencia del número de tabletas empleadas en el tratamiento tradicional pero que es innecesaria en el esquema de un solo día, en el que se requiere un menor número de tabletas. En el mes de septiembre del año 2001, el precio al consumidor de la presentación con 25 tabletas fue de $589.00 pesos ($23.56 pesos por tabletas). En los cuadros II y III se muestra la dosis, el número de tabletas y el costo del tratamiento con praziquantel para un adulto de 70 kg de peso.

**Cuadro II. Costo de praziquantel en el tratamiento convencional**

| | |
|---|---|
| Dosis diaria: | 70 kg x 50 mg = 3500 mg |
| Dosis total: | 3500 mg x 15 (días) = 52 500 mg |
| Número de tabletas: | 52 500 mg/600 = 88 tabletas de 600 mg |
| Costo total: | 23.56 x 88 = $2073.28 pesos |

**Cuadro III. Costo de praziquantel en el tratamiento acortado**

| | |
|---|---|
| Dosis diaria: | 70 kg x 75 mg = 5250 mg |
| Dosis total: | 5250 mg x 1 (días) = 5 250 mg |
| Número de tabletas: | 5250 mg/600mg = 9 tabletas de 600 mg |
| Costo total: | 23.56 x 9 = $212.04 pesos |

Como puede observarse, el costo del esquema de tratamiento acortado es tan solo de 10.2% del que corresponde al tratamiento convencional. Estos cálculos reflejan la parte más importante del costo directo del tratamiento, es decir, el generado directamente por el praziquantel; sin embargo, a este costo hay que agregar el de otros medicamentos que forman parte del tratamiento, como es el caso de la dexametasona, la cual tiene un costo de $21.90 pesos por ampolleta con 8 mg del principio activo (el costo de las tres dosis de dexametasona es $65.70 pesos). En los estudios que utilizaron la dosis convencional se aplicó el glucocorticoide a diferentes dosis y durante un periodo de tiempo variable (no descrito a detalle).

Un número no determinado de pacientes en todos los estudios (tratamiento acortado y convencional) ya presentaban crisis convulsivas como parte de cortejo signológico de la neurocisticercosis, por lo tanto ya contaban con tratamiento anticonvulsivo previo a la administración de praziquantel, el cual continuó en la mayoría de los casos durante el seguimiento (los antiepilépticos utilizados son en mayor parte difenilhidantoína o carbamacepina). Aunque es digno de mención que en algunos casos se produjeron crisis convulsivas de carácter transitorio provocadas por la destrucción del parásito que pueden, eventualmente, requerir de tratamiento agudo mediante la administración de diacepam (cuyo costo es de $9.28 pesos por cada ampolleta de 10 mg).

En cuanto a los costos indirectos, los estudios que emplearon el tratamiento convencional lo hicieron de forma intrahospitalaria, lo cual aumenta sensiblemente este rubro de los costos, mientras que en uno de los estudios que empleó el tratamiento acortado[10] en el mayor número de casos, se refiere expresamente la administración del tratamiento en forma ambulatoria.

Tres de los cuatro estudios analizados se llevaron a cabo en un hospital de tercer nivel de atención de la Ciudad de México,[9,10,14] mientras que el cuarto se realizó en Curitiba, Brasil, por lo que puede existir una diferencia en los costos atribuibles al país y más aún al tratamiento en hospitalización o en forma ambulatoria. Es de esperar que la diferencia en costos sea aún más marcada en caso de que el tratamiento se realice en hospitales públicos o en las diferentes categorías de hospitales privados, si se encuentra en la Ciudad de México o en el interior de la República, etcétera.

El costo de los días laborables perdidos es uno de los factores que más afectan el análisis farmacoeconómico de un tratamiento médico. En nuestro análisis no se toma en cuenta este aspecto en forma expresa, parecería lógico pensar que los pacientes que recibieron el tratamiento convencional no acudirían a un lugar de trabajo por mantenerse hospitalizados; sin embargo, no se menciona si los pacientes que recibieron el tratamiento acortado realizaban adecuadamente su trabajo cotidiano o si esto no ocurría por contar con una incapacidad laboral.

## Efectos adversos

Los efectos adversos reportados en los estudios analizados se muestran en el cuadro IV. El trastorno más frecuente fue la aparición de crisis convulsivas; sin embargo, los reportes no especifican en qué casos éstas se presentaron debido al tratamiento o si se trató de una exacerbación de las crisis convulsivas preexistentes. En uno de los estudios[9] se refiere que estos trastornos remitieron después de 12 a 24 horas y que no requirieron tratamiento anticonvulsivante por tiempo prolongado. La cefalea fue el segundo efecto adverso que siguió en frecuencia a las crisis convulsivas; sin embargo, además del empleo de dexametasona no se menciona la administración de otro tipo de tratamiento. En el análisis es evidente la ausencia de una descripción detallada[6] y la

**Cuadro IV. Efectos adversos del tratamiento con dos esquemas de praziquantel**

| | Tratamiento acortado | | Tratamiento convencional | |
|---|---|---|---|---|
| Manifestación | Corona T. | Corona T. n = 10 (%)\|n = 30 (%) | Sotelo J. n = 52 (%) | Bittencourt PR. n = 11 (%) |
| Convulsiones | 2 (20)* | 2 (6)* | 44 (85) | NR |
| Cefalea | 4 (40) | 6 (18) | 44 (85) | NR |
| Vómito | NR | 2 (6) | 44 (85) | NR |
| Náusea | NR | 5 (15) | 44 (85) | NR |
| Hipertermia | NR | NR | 44 (85) | NR |
| Síntomas pépticos | NR | NR | NR | "ocasional" |

**En ambos casos las convulsiones se presentaron 12 y 24 horas después de administrado el praziquantel y no volvieron a ocurrir*  *NR = no reportado*

falta de datos[15] acerca de la duración de la intensidad, de si los eventos adversos se atribuyeron directamente al fármaco en estudio o la necesidad de tratamiento adicional. Esta carencia de información imposibilita el análisis de la repercusión de las reacciones adversas sobre el costo-beneficio, como lo sugieren algunos autores,[16] por lo que nos limitamos a la descripción de los eventos adversos y su frecuencia (Cuadro IV).

## Discusión

En un análisis farmacoeconómico se deben considerar los gastos directos (medicamentos) así como los gastos indirectos; estos últimos pueden ser, entre otros, los gastos de hospitalización del paciente, los honorarios médicos, los gastos originados por el traslado del paciente al hospital o al consultorio médico, así como los días laborales perdidos. En los estudios realizados con el esquema de un solo día no ha sido necesaria la hospitalización del paciente; sin embargo, ésta puede ser requerida si las manifestaciones neurológicas por la lisis del parásito son severas.[9] En caso de que el internamiento al hospital sea necesario, los costos se incrementan de acuerdo con el tipo de hospital que se elija, público o privado, y en este último caso las cuotas, los honorarios médicos y los medicamentos utilizados en forma concomitante son muy variables.

A la reducción del costo financiero que implica la utilización del esquema corto, se debe agregar el efecto positivo de la disminución en el número de tabletas y días de administración, lo cual repercute positivamente en el apego al tratamiento (una de las principales causas de fracaso terapéutico es el olvido de la toma de los medicamentos) y en el estado emocional del paciente debido a la posibilidad de administración en su domicilio, sin necesidad de hospitalización.

En el presente análisis se observa que tanto el esquema de administración durante 15 días como el esquema acortado, muestran una eficacia similar en cuanto a la mejoría clínica del paciente y particularmente en la disminución del número de quistes en el parénquima cerebral, observados por medio de tomografía computada o de resonancia magnética nuclear. A pesar de ello, los estudios que emplearon el tratamiento acortado se realizaron en pocos pacientes (n=40, en ambos), por lo que se requiere de estudios adicionales que involucren un mayor número de pacientes en los que además se lleve a cabo un seguimiento a largo plazo, y se contemplen no solamente los datos de importancia estrictamente médica como la mejoría clínica o la desaparición de los quistes, o los efectos adversos, sino también llevar a cabo una cuidadosa evaluación de la medicación concomitante, las complicaciones, los costos de hospitalización y los días laborales perdidos, todo ello antes de proponer el esquema acortado de un solo día como la terapia farmacológica de elección en el tratamiento de la neurocisticercosis parenquimatosa.

## Referencias


1. **Del Brutto 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 Mex 1979;17:119-1136.
3. **Kalra V, Deorari AK, Goulatia RK.** Praziquantel therapy in childhood neurocysticercosis. Indian Pediatr 1987. p. 1095-1098.
4. **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.
5. **Cruz M. Davis A. Dixon H, Pawlowski Z, Proano J.** Operational studies on control of *Taenia slim taeniasis/* cysticercosis in Ecuador. Bull Who 1989;67:401-407.
6. **Soleto J, Jung H.** Pharmacokinetic optimization of the treatment of neurocysticercosis. Clin Pharmacokinetic 1998;34:503-515.
7. **Bittencourt PR, Gracia CM, Gorz AM, et al.** High-dose praziquantel for neurocysticercosis: serum and CSF concentrations. Acta Neurol Scand 1990;2:28-33.
8. **Overbosh D, Van de Nes J, Groh E, et al.** Penetration of praziquantel into cerebrospinal fluid and cysticerci in human cysticercosis. Eur J Clin Pharmacol 1988;33:287-292.
9. **Corona T, Lugo R, Medina R, Sotelo J.** Single-day praziquantel therapy for neurocysticercosis. N Engl J Med 1996;334:125.
10. **Corona T, Lugo R, Medina R, Sotelo J.** Esquema corto de praziquantel para el tratamiento de la neurocisticercosis parenquimatosa. Gac Med Mex 1999;135:369-373.
11. **White AC Jr.** Neurocysticercosis: a major cause of neurological disease worldwide. Clin Infect Dis 1997;24: 101-115.
12. **Girgis NI, Farid Z, Mikhail IA, Farrag I, Sultan Y, Kilpatrick ME.** Dexamethasone treatment for bacterial meningitis in children and adults. Pediatr Infect Dis 1989;8(12):848-851.
13. **Ratka A, Erramouspe J.** Intramuscular ceftriaxone in the treatment of childhood meningitis due to *Haemophilus influenzae* type F. Ann Pharmacother 2001;35(1):36-40.
14. **Sotelo J, del Brutto OH, Escobedo F, Torres B, Rodriguez-Carbajal J, Rubio-Donnadieu F.** Comparison of therapeutic regimen of anticysticercal drugs for parenchymal brain cysticercosis. J Neuro 1990;237:69-72.
15. **Bittencourt PR, Gracia CM, Gorz AM, Mazaer S, Oliverira TV.** High-dose praziquantel for neurocysticercosis: efficacy and tolerability. Eur Neurol 1990;30:229-234.
16. **Spilker B, et al.** Guide to clinical trials. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 1991. p. 302-312.