

Artículos Originales

Evaluación de la eficacia de drogas antihelmínticas para el control de *Trichuris trichiura* y otras helmintiasis en el estado Aragua, Venezuela

Evaluation of the efficacy of antihelmintic drugs for the control of Trichuris trichiura and other helminthic diseases in the state of Aragua, Venezuela

Alberto R. Aché Rowbotton^{1,2}, Omar Verde², Lisette J. Aché³, Julio González¹, Antonio Guerra¹, Víctor Sánchez¹, Carolina Salas⁴, Gianna Martinadonna¹, Marlene Salazar¹ & Hortencia Hurtado¹

RESUMEN

Un ensayo clínico de cuatro brazos fue llevado a cabo en 14 comunidades del estado Aragua para evaluar cuatro esquemas de tratamientos antihelmínticos para geohelminths: Mebendazol y albendazol como monoterapias y cada una de estas drogas en combinación con ivermectina como terapias combinadas. Los tratamientos fueron administrados posteriormente a un examen coproparasitológico inicial, con reevaluaciones a los 7 y 21 días. Quedó en evidencia que las tasas de curación observadas a los 7 días posteriores al tratamiento, a favor de los esquemas combinados, particularmente la combinación albendazol + ivermectina ($\chi^2 = 10,85$; $P < 0,0009$), pero no se reflejaron a los 21 días después de la administración de los tratamientos y ningún esquema demostró una eficacia superior. *Trichuris trichiura* aún responde satisfactoriamente a los tratamientos convencionales. A pesar de la similitud en la eficacia de las monoterapias y terapias combinadas, el porcentaje de pacientes curados con *T. trichiura* solo o con infecciones mixtas fue elevada (> 93%). Las uncinarias fueron curadas en 100% (cero huevos en heces), seguido de *A. lumbricoides* (98,2%) y las infecciones mixtas de *T. trichiura* + *A. lumbricoides* + uncinarias (100%). La reducción porcentual de huevos por gramo de heces fue de 100% para las uncinarias, 89,3% para *A. lumbricoides* y 81,7% para *T. trichiura*. Las tasas de fracasos fueron bajas para los cuatro esquemas terapéuticos: mebendazol (5,14%), albendazol (6,20%), albendazol + ivermectina (2,02%) y mebendazol + ivermectina (2,22%). El grupo de edad de 0 a 9 años registró el mayor número de fracasos terapéuticos (n = 13). Quizás convendría emplear esquemas combinados en casos de fracasos terapéuticos. Pero, surge la duda si se está evidenciando la posibilidad de resistencia a estos medicamentos, dado que la mayoría de los fracasos terapéuticos se observaron en pacientes con bajas cargas parasitarias que bien podrían revertirse en el tiempo.

Palabras claves: Ensayo clínico, geohelmintiasis, prevalencia, mebendazol, albendazol

SUMMARY

A four-arm clinical trial was carried out in 14 communities in the State of Aragua to evaluate four antihelmintic treatments, as monotherapy and combined treatments for soil-transmitted helminthiasis: Mebendazole, albendazole and each of these drugs in combination with ivermectin. Treatments were given after an initial stool specimens were obtained for examination, with two sequential stool reevaluations on days 7 and 21. Cure rates (zero eggs in stools) at day 7 after treatments were favourable for combined treatments, specially albendazole + ivermectin ($\chi^2 = 10,85$; $P < 0,0009$), which was not reflected by day 21 since no treatment showed any superior efficacy. *Trichuris trichiura* still responds satisfactorily to conventional treatments offered by the national Programme for the Fight against Ancliyostomiasis and other Intestinal Parasites. Notwithstanding the similarities of monotherapy and combined treatments efficacy, the percentage of patients cured with *T. trichiura* solely or with mixed infections was high (> 93%). Hookworm infections were cured a 100% (zero eggs found in feces), followed by *A. lumbricoides* (98.2%) and mixed infections by *T. trichiura* + *A. lumbricoides* + hookworms (100%). However, the mean egg reduction percent was also a 100% for hookworms, 89.3% for *A. lumbricoides* and 81.7% for *T. trichiura*. The rates of treatment failure were limited, albendazole 6.20%, mebendazole 5.14%, for the combination of albendazole + ivermectin 2.02% and for mebendazole + ivermectin 2.22%. The majority of treatment failures were seen in the 0-9 age group. It is perhaps convenient to use combined schemes in cases of treatment failure. But, there is doubt as to whether there is the possibility of resistance to these drugs given that the majority of treatment failures observed in patients with low intensity infections which might be subdued in time.

Key words: Clinical trial, soil transmitted helminthic infections, prevalence, mebendazole, albendazole.

¹ Servicio Autónomo Instituto de Altos Estudios "Dr. Arnoldo Gabaldon", MPPS. Maracay, estado Aragua - Venezuela

² Universidad Central de Venezuela, Facultad de Ciencias Veterinarias. Maracay, estado Aragua - Venezuela.

³ Universidad Central de Venezuela, Escuela de Medicina Luis Razzetti. Caracas, Dto. Capital - Venezuela.

⁴ Dirección General de Saneamiento Ambiental. Maracay, estado Aragua - Venezuela.

*Autor de correspondencia: albache@cantv.net

INTRODUCCIÓN

Se estima que existen unos 4,5 millardos de personas a riesgo de infección de geohelmintiasis en el mundo y más de 2 millardos crónicamente infectados a *Ascaris lumbricoides* (807 millones), *Trichuris trichiura* (604 millones), 576 millones de casos de uncinarias y 207 millones de casos de esquistosomiosis (WHO, 2002).

Sin embargo ha quedado bien establecido que con los tratamientos disponibles es posible revertir y prevenir la enfermedad en áreas endémicas en el mundo entero (WHO, 1996; 2001). De ellos, los benzimidazoles albendazol y mebendazol, levamisol y pamoato de pirantel, están reseñadas como drogas esenciales para el tratamiento masivo por la Organización Mundial de la Salud, a dosis única, por ser las más eficaces contra los nematodos (WHO, 1996; 2002; de Silva *et al.*, 1997; Keiser & Utzinger, 2008). Tan solo con el reparto semestral de antihelmínticos se logra una reducción global de 20% de la prevalencia, y una disminución de 88% de la carga parasitaria en personas con muy elevadas cargas (WHO, 1981; 2002).

La disponibilidad de drogas económicas e inocuas para tratar las geohelmintiasis ha hecho que los esfuerzos de control, mediante la quimioterapia, sea una opción alcanzable para países pobres (Handzel *et al.*, 2003). A pesar del impacto logrado a nivel de comunidades en disminuir la prevalencia por geohelminfos, se ha evidenciado que la administración masiva y periódica de los antihelmínticos empleados por los programas de control no logra interrumpir totalmente la transmisión por uncinarias, o eliminar las formas del parásito, en áreas endémicas, debido a la eficacia variable de los antihelmínticos imidazoles contra los parásitos (Bennett *et al.*, 2000; Keiser & Utzinger, 2008). Además, se ha observado la rápida reinfección después de los tratamientos masivos (Albonico *et al.*, 1995), con la subsiguiente disminución de su eficacia por uso prolongado (Albonico *et al.*, 2003) contribuyendo así al desarrollo de la resistencia de estos medicamentos (Condor & Campbell, 1995; Geerts & Gryseels, 2000).

Entre las alternativas para tratar adecuadamente las infecciones por *T. trichiura* y otros geohelminfos se ha ensayado diversas dosis múltiples y combinaciones de drogas antihelmínticas (Bennett & Guyatt, 2000; Belisario *et al.*, 2003; Ismail & Javakody, 1999; Guyatt *et*

al., 2001; Gómez *et al.*, 2000; Horton, 2000; Handzel *et al.*, 2003; de Silva *et al.*, 1997; Keiser & Utzinger, 2008; Albonico *et al.*, 1994; Hall & Nahar, 1994; Bethony *et al.*, 2006; Flohr *et al.* 2007; Sacko *et al.*, 1999; Zu *et al.*, 1992; Patete *et al.*, 2005). Los más frecuentes han sido las dosis múltiples de 100 mg por tres días de mebendazol, o alternativamente dosis únicas de 500 mg, ó 500 mg dos veces al día por dos días; como también se ha ensayado dosis de 400, 600 y 800 mg de albendazol tanto como dosis múltiples y únicas; y de igual manera diversas combinaciones de estas dos drogas con dietilcarbamazina e ivermectina; igualmente dosis únicas con pamoato de pirantel. Sin embargo, varias investigaciones indican que las tasas de curación varían ampliamente para *T. trichiura*, *A. lumbricoides* y las uncinarias, alcanzando rangos de entre 28% a 100%. De manera similar, la tasa de reducción de huevos cifra en promedio 80% y 99% para cada droga respectivamente. Sin embargo, con el uso de las dosis únicas se ha comprobado que la eficacia en curar la trichuriasis ha sido muy pobre con ambas drogas, pero ligeramente a favor de mebendazol (de Silva *et al.*, 1997; Keiser & Utzinger, 2008; Bethony *et al.*, 2006; Horton, 2000; Bennett & Guyatt, 2000). Mebendazol administrado en dosis única o múltiple ha superado siempre a albendazol en eficacia para el tratamiento de la trichuriasis. Pero albendazol ha demostrado ser superior contra *A. lumbricoides* y las uncinarias. En Venezuela el Programa de Lucha contra la Anquilostomiasis y otras Parasitosis Intestinales ha observado tasas de curación mayores de 88% con el uso de albendazol y mebendazol (Aché *et al.*, 1989).

A pesar de los diversos esquemas de tratamiento con mebendazol y albendazol, los resultados de su eficacia han fluctuado por diversas razones (de Silva *et al.*, 1997; Keiser & Utzinger, 2008; Uneke, 2010): 1) amplias variaciones en los métodos de diagnóstico para evaluar las tasas de curación, así como las tasas de reducción de la intensidad de los huevos; 2) variaciones atribuidas a ubicaciones geográficas en las tasas de curación, tanto locales, regionales, como intercontinentales. Por ejemplo, la tasa de curación global en Asia es menor que en África y América; y de allí se deriva la importancia de realizar evaluaciones locales para conocer la eficacia de estas drogas; y 3) variaciones en la intensidad inicial de las infecciones por nematodos.

Desafortunadamente pocos antihelmínticos nuevos han sido desarrollados para el tratamiento de los nemátodos en los últimos 30 años. Apenas han sido ensayados con éxito relativo dos drogas: nitazoxamida

y tribendimidina. Tribendimidina es una droga de amplio espectro producida en China, pero que más bien es útil en combinación con los antihelmínticos benzimidazoles como estrategia de control (Xiao *et al.*, 2005; Yan *et al.*, 2009) a pesar de su amplio espectro de acción (Keiser *et al.*, 2007). Esto indudablemente implica un mayor costo para la administración masiva por los programas nacionales. Nitazoxamida no ha sido tan exitoso para el tratamiento de nematodos. Se ha desestimado su uso para fines de salud pública debido a la importante prevalencia de efectos secundarios observados, y no ha demostrado ser superior a Albendazol administrado como dosis única Belkind-Valdovinos *et al.*, 2004).

Debido al uso masivo y sostenido de los pocos antihelmínticos disponibles, hay preocupación a nivel internacional que la resistencia observada en pequeña escala, tanto en Africa (Malí y Tanzania), como en Vietnam, pueda extenderse (de Silva *et al.* 1997; Keiser & Utzinger, 2008) por el uso de las monoterapias más frecuentes basados en mebendazol y albendazol. Las perspectivas de contar con vacunas contra los geohelmintos aún están lejos de lograrse. Hasta el presente, el intento de elaborar una vacuna eficaz contra las uncinarias no ha sido exento de escollos debido a la alta capacidad de estos parásitos por evadir el sistema inmunitario. Pero el aspecto más inquietante es el prospecto de la inviabilidad de su producción para la comercialización, dado que la población a riesgo de infección está conformada por los más pobres del planeta y simplemente no sería económicamente viable (Diemert *et al.*, 2008).

A pesar del uso frecuente, sostenido y masivo, desde hace décadas, de los imidazoles, y en años más recientes de ivermectina, por el Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS), el Programa de Lucha contra la Anquilostomiasis y otros Parásitos Intestinales (PLAPI) en Venezuela no ha hecho un monitoreo de la calidad y eficacia de estas drogas. No se han ejecutado ensayos clínicos comunitarios para conocer la eficacia de las drogas administradas por el PLAPI en Venezuela, ni tampoco las otras drogas esenciales, tanto como monoterapias o terapias combinadas. Dadas las variaciones de las tasas de curación, y los posibles fracasos terapéuticos que puedan surgir, se decidió realizar este ensayo durante los años 2008 a 2011 para determinar la eficacia de monoterapias (albendazol y mebendazol) y esquemas combinados (albendazol + ivermectina y mebendazol

+ ivermectina) mediante un ensayo clínico comunitario a cuatro brazos.

METODOLOGÍA

Área del Estudio

Comunidades de los municipios Mariño y Zamora del estado Aragua. Fueron escogidos al azar conforme al tamaño muestral entre los años 2007 a 2009. Se escogieron comunidades marginales o invasiones con condiciones de saneamiento ambiental inexistentes cercanos a zonas húmedas.

Tipo de Diseño

Diseño experimental, tipo ensayo de campo con base en comunidades, mediante un proceso aleatorio y a doble enmascaramiento. Corresponde a la categoría de Fase III (evaluación de eficacia) con cuatro brazos (cuatro evaluaciones de tratamientos simultáneas).

Universo y Muestra

El Universo fue conformado por las comunidades de los municipios Mariño y Zamora del estado Aragua. El tamaño de la muestra fue calculada con base en la comparación entre dos proporciones con precisión absoluta (Lemeshow *et al.*, 1990) 95% de confianza y 10% como margen diferencial, tomando en cuenta la prevalencia histórica de 26% para trichuriasis en el estado Aragua, que arrojó un total de 160 personas requeridas para cada uno de los cuatro tratamientos.

$$n = Z^2_{1-\alpha/2} [P_1 (1-P_1) + P_2 (1-P_2)] / d^2$$

Donde $Z^2_{1-\alpha/2} = 1,95^2$ $P_1 = 26\%$ y $P_2 = 36\%$ y $d^2 = 10^2$

Intervenciones Propuestas

Cuatro esquemas de tratamientos fueron evaluados, a saber: 1) Esquema único de mebendazol 600 mg; 2) Esquema único de albendazol 400 mg; 3) Esquema combinado de ivermectina a razón de 200µg/kg día + mebendazol 600 mg; y 4) Esquema combinado de ivermectina a razón de 200µg/kg día + albendazol 400mg.

Criterios de Inclusión y Exclusión

El estudio enroló personas de todas las edades, de ambos géneros, que resultaron positivos al examen coproparasitológico. Fueron excluidas de recibir esquemas en combinación con ivermectina toda madre lactante. Embarazadas fueron excluidas de todo tratamiento.

Para conformar la muestra se dio preferencia a los infectados con *Trichuris trichiura* y otros geohelminintos.

No se le administró tratamiento combinado con ivermectina a niños con pesos corporales menores a 15 kg. En sustitución, se les asignó aleatoriamente tratamientos alternos de mebendazol o albendazol.

Fue respetada la decisión de toda persona positiva, asignada a un tratamiento según la tabla aleatoria, que se negara a participar en el estudio o de recibir su tratamiento. En cambio, su tratamiento fue asignado a un(a) positivo(a) según el mismo género y una edad con rango de 5 años de diferencia.

Procedimientos para la recolección de la información

Para las evaluaciones coproparasitoscópicas fue empleado el método de Kato-Katz (WHO, 1991) para determinar tanto la prevalencia de los diferentes tipos de geohelminintos, como a su vez las tasas de curación, las tasas de reducción de la intensidad de los huevos y la eficacia de los medicamentos. Fueron recogidas muestras de heces de postratamiento en los días 7 y 21.

Enmascaramiento

En sobres sellados, y codificados con letras del alfabeto A, B, C, D, se colocaron las combinaciones de los 4 tratamientos que fueron entregados por un personal de salud ajeno al grupo directamente involucrado en la investigación. Se generó una secuencia codificada y azarosa de las letras del alfabeto según orden establecido en el uso de la tabla de números aleatorios (Fisher & Yates, 1963). Ni el investigador principal, ni los técnicos de laboratorio, ni los sujetos tenían conocimiento de los tratamientos administrados o recibidos.

Consideraciones Éticas

El protocolo fue aprobado por la Comisión de Ética y discutido con la Dirección de Saneamiento Ambiental del Ministerio del Poder Popular para la Salud. No surgieron inconvenientes por cuanto se consideró que los antihelmínticos a emplear eran de uso rutinario por el MPPS y el PLAPI. Adicionalmente, se solicitó consentimiento escrito a los participantes y de los padres de menores para que sus representados puedan participar en el estudio.

Análisis de Datos

Siguiendo la metodología estándar, fue aplicado el principio de per protocolo: Un análisis que involucra a sólo aquellos participantes que recibieron tratamientos según el proceso de asignación aleatoria, y a) Evaluar separadamente los renglones curados, no curados y no tratados; b) Incluir en el análisis los tratados no evaluados en día 7, pero sí en día 21. La base de datos fue analizada con el software EpiInfo 6.4. La tabulación de los mismos permitió elaborar distribuciones de frecuencia, promedios, proporciones, contrastes de proporciones y cuadros, con análisis inferenciales mediante χ^2 , valores p, intervalos de confianza de 95%. La determinación de la eficacia de los esquemas de tratamientos se realizó mediante contrastes con 1 grado de libertad para proporciones. Los cálculos de la tasa de prevalencia, reducción porcentual de la intensidad de infección, así como la clasificación de la intensidad de la infección se hizo conforme a normativas técnicas (WHO, 1998; 1999).

RESULTADOS

Prevalencia, distribución global y específica de geohelminintos en comunidades

El área de estudio abarcó 14 comunidades de los municipios Mariño y Zamora del estado Aragua, geográficamente ubicadas al sur y norte del estado, y en los valles de Tucutunemo (Tabla I). Fueron procesadas 6.970 muestras de heces en las evaluaciones iniciales para obtener las 616 personas positivas a geohelmintiasis para la conformación de la muestra. Una vez tratadas, fueron examinadas 616 muestras coproparasitoscópicas en la primera y 616 en una segunda evaluación post-tratamiento, para un subtotal de 1.232 muestras, y un gran total de 8.202 muestras coproparasitoscópicas procesadas.

Tabla I. Distribución de muestras y fórmula parasitaria por comunidad.

Localidad	Muestras	Positivos	IC 95%	<i>T. trichiura</i>	<i>A. lumbricoides</i>	Uncinarias	Mixtas	Otras
Fátima	520	27	3,4 – 7,4	4	15	0	8	0
Divo Royé	315	15	2,6 – 7,7	3	8	0	4	0
Villa Puntita	1258	181	12,5 – 16,4	62	88	2	23	6
La Esperanza	374	53	10,7 – 18,1	16	24	0	13	0
La Bolivariana	278	18	3,8 – 10,0	4	9	1	4	0
Mercedes de Paya	426	31	4,9 – 10,1	10	0	7	14	0
El Tierral	386	48	9,3 – 16,1	13	24	1	10	0
Corazón de Jesús	587	47	5,9 – 10,5	11	28	0	8	0
Ciudad Bendita	1009	36	2,5 – 4,9	9	18	0	7	2
Los Bagres	637	58	6,9 – 11,6	12	34	1	11	0
El Ocumo	246	20	5,0 – 12,2	2	15	0	0	3
La Vaquera	215	10	2,2 – 8,3	3	0	2	4	1
Las Tunitas	404	33	5,6 – 11,2	8	17	0	8	0
Barrio Moscú	315	39	8,9 – 16,5	4	24	1	2	8
Total	6.970	616	8,2 – 9,5	161	304	15	116	20

Tabla II. Distribución absoluta y proporcional de muestras positivas según género y edad.

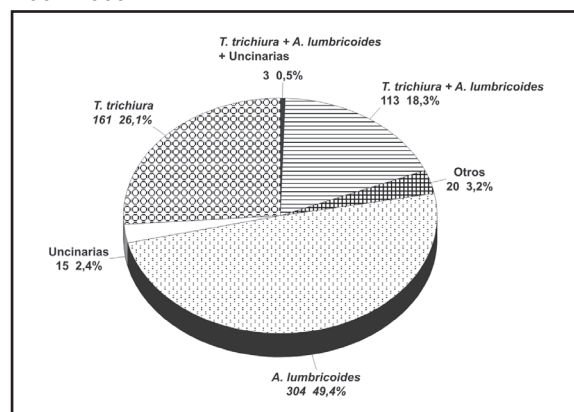
	Masculino	Femenino	Total
0-9	176(55,87%) 56,59%	139(44,13%) 45,57%	315 51,13%
10-19	82(51,89%) 26,36%	76(48,11%) 24,91%	158 25,64%
20-29	23(33,33%) 7,39%	46(66,67%) 15,08%	69 11,20%
30-39	14(32,55%) 4,50%	29(67,45%) 9,50%	43 6,98%
40-49	8(50%) 2,57%	8(50%) 2,62%	16 2,59%
50-59	4(50%) 1,28%	4(50%) 1,31%	8 1,29%
60-69	3(60%) 0,96%	2(40%) 0,65%	5 0,81%
70-79	1(50%) 0,32%	1(50%) 0,32%	2 0,32%
Total	311	305	616

$\chi^2 = 17,62$; 7 g.l. $P = 0,013$

De las evaluaciones iniciales se obtuvo una prevalencia porcentual de 8,83% (I.C. 95%: 8,2–9,5) (Tabla II). La muestra de positivos estuvo conformada por 311 personas de género masculino (50,5%) y 305 de género femenino (49,5%).

Entre las especies parasitarias detectadas en los exámenes coproparasitológicos iniciales predominó mayormente las infecciones a *Ascaris lumbricoides* (49,53%. I.C. 95%: 45,3–53,3), en segundo lugar *Trichuris trichiura* (26,13%. I.C.

Fig. 1. Distribución de las especies parasitarias, Municipios Mariño y Zamora, Estado Aragón, 2007-2009.



95%: 22,7–29,7), seguido de las infecciones mixtas a expensas de *A. lumbricoides* y *T. trichiura* (18,34%. I.C. 95%: 15,3–31,6) (Fig. 1).

Prevalencia, distribución global y específica de geohelmintos por género y edad

La distribución absoluta y proporcional de la morbilidad en los participantes no estuvo inclinada a favor de género alguno según la edad ($P = 0,013$) (Tabla II), a pesar de la selección de diferentes medios ambientes. También se evidenció un patrón global de declinación de la prevalencia hacia la adultez en ambos géneros.

No se detectó diferencias significativas en la preferencia general de una especie parasitaria en favor de alguno de los géneros ($P = 0,39$). Sin embargo, una mayor proporción de mujeres estaban infectadas con *T. trichiura*, mientras que entre los hombres predominaron las infecciones con *A. lumbricoides* (Tabla III).

Tabla III. Tipo de infección parasitaria según género.

Parásito	Masculino	Femenino	Total	Prevalencia %	I.C. 95%
<i>T. trichiura</i>	74	87	161	26,13	22,7–29,7
<i>A. lumbricoides</i>	160	144	304	49,35	45,3–53,3
Uncinarias*	9	6	15	2,43	1,3–3,9
Otros*	12	8	20	3,24	1,9–4,9
<i>T. trichiura</i> + <i>A. lumbricoides</i>	56	57	113	18,34	15,3–31,6
<i>A. lumbricoides</i> + Uncinarias	0	2	2	0,32	0,03–1,16
<i>T. trichiura</i> + <i>A. lumbricoides</i> + Uncinarias	0	1	1	0,16	0,0–0,9
Total	311	305	616	100	-

(*)= *E. vermicularis*, *Hymenolepis* spp. *S. stercoralis*. (*)= *N. americanus* y *A. duodenale*
 $\chi^2 = 6,24$; 6 g.l. $P = 0,39$

Carga parasitaria

La intensidad de las infecciones o cargas parasitarias para todas las especies parasitarias, detectadas en la evaluación inicial, resultó con la clasificación de leve conforme a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (WHO, 1998; 1999) (Tabla IV).

Prevalencia por grupo de edad

En el grupo de edad 0-9 años se detectó 50,1% de la prevalencia de los parásitos más encontrados, con predominio tanto de *A. lumbricoides* como *T. trichiura*; seguido de 25,6% global en el grupo de 10 a 19 años, y de igual modo con predominio de esas mismas especies. La población acumulada de positivos, comprendidos entre las edades de 0 a 19 años, cifró 76,8%(I.C. 95%: 73,2 – 80,0).

La morbilidad en la población estudiada no parece surgir azarosamente ($\chi^2 = 54,33$; 42 g.l. $P < 0,00001$), si no reflejó una tendencia significativa de la prevalencia con la progresión de las edades: mayor en los primeros años de la vida; menor en la edad adulta avanzada. Las prevalencias de los parásitos más detectados exhiben una convexidad típica de conformidad con la edad y cónsona con los patrones epidemiológicos observados mundialmente para estas infecciones en esos grupos de edad (Bundy *et al.*, 1987). A partir de los 40 años de edad en adelante la prevalencia declinó a menos de 5% de manera general.

Eficacia de los esquemas terapéuticos

a) Proceso Aleatorio

La distribución de los medicamentos según los cuatro esquemas terapéuticos fue relativamente

Tabla IV. Intensidad de las infecciones según especie parasitaria.

Parásito	Promedio Aritmético y Desviación Estándar	Intensidad de la infección (OMS)
<i>A. lumbricoides</i>	215,2 (615,0)	Leve
<i>T. trichiura</i>	16,4 (78,4)	Leve
Uncinarias	0,552 (5,4)	Leve

Tabla V. Distribución de tratamientos administrados.

Tratamiento	Número Administrado	%
A. Albendazol	151	24,5
B. Mebendazol	153	24,8
C. Albendazol + Ivermectina	160	26,0
D. Mebendazol + Ivermectina	152	24,7
Total	616	100

Tabla VI. Distribución de tratamientos administrados según género.

Género	Albendazol	Mebendazol	Albendazol + Ivermectina	Mebendazol + Ivermectina	Total
Masculino	78	77	77	79	311
Femenino	73	76	83	73	305

Tabla VII. Distribución absoluta y proporcional de los tratamientos administrados por especie parasitaria.

Parásito	Albendazol (%)	Mebendazol (%)	Albendazol + Ivermectina (%)	Mebendazol + Ivermectina (%)	Total
<i>T. trichiura</i>	37 (24,50)	39 (25,49)	36 (22,50)	49 (32,23)	161
<i>A. lumbricoides</i>	74 (49,00)	79 (51,63)	84 (52,50)	67 (44,07)	304
Uncinarias	3 (1,98)	2 (1,30)	6 (3,75)	4 (2,63)	15
Otros*	5 (3,31)	4 (2,61)	4 (2,50)	7 (4,60)	20
<i>T. trichiura</i> + <i>A. lumbricoides</i>	32 (21,19)	29 (18,95)	28 (17,50)	24 (15,78)	113
<i>A. lumbricoides</i> + Uncinarias	0	0	1 (0,62)	1 (0,69)	2
<i>T. trichiura</i> + <i>A. lumbricoides</i> + Uncinarias	0	0	1 (0,62)	0	1
Total	151	153	160	152	616

$\chi^2 = 14,01$; 18 g.l., $P = 0,728$

balanceada entre los tratados (Tabla V) y los géneros (Tabla VI). No se observó diferencias significativas de los tratamientos administrados por especie parasitaria, ni gradiente de asociación entre especies parasitarias con respecto a los esquemas de tratamiento ($P = 0,728$) (Tabla VII).

Ninguna especie parasitaria fue favorecida por la asignación de los tratamientos, pero fue evidente el predominio del número de tratados a *A. lumbricoides* y *T. trichiura*, parásitos con la mayor prevalencia en las áreas estudiadas (Tabla VII).

La distribución absoluta y proporcional de los tratados, según la edad, guarda un gradiente de asociación muy significativo ($P < 0,001$) (Tabla VIII), en virtud de la tendencia decreciente hallada entre la población estudiada: más infectados en los primeros años de la vida; menos en la vida adulta y avanzada.

El registro de tratamientos asignados a las infecciones combinadas de *A. lumbricoides* + Uncinarias, y *T. trichiura* + *A. lumbricoides* + Uncinarias fueron muy mínimas.

Tabla VIII. Distribución absoluta y proporcional de los tratamientos administrados según edad.

Edad	Albendazol (%)	Mebendazol (%)	Albendazol + Ivermectina (%)	Mebendazol + Ivermectina (%)	Total
0 – 9	108 (34,3)	83 (26,3)	76 (24,1)	48 (15,3)	315 (51,1)
10 – 19	21 (13,3)	39 (24,7)	44 (27,8)	54 (34,2)	158 (25,6)
20 – 29	14 (20,3)	12 (17,4)	18 (26,1)	25 (36,2)	69 (11,2)
30 – 39	4 (9,3)	12 (27,9)	14 (32,6)	13 (30,2)	43 (6,9)
40 – 49	2 (12,5)	5 (31,3)	2 (12,5)	7 (43,7)	16 (2,6)
50 – 59	1 (12,5)	1(12,5)	4 (50,0)	2 (25,0)	8 (1,3)
60 – 69	0	1 (20)	2 (40%)	2(40%)	5 (0,8)
70 – 79	1 (50)	0	0	1 (50)	2 (0,3)
Total	151(24,5)	153 (24,8)	160 (25,9)	152 (24,7)	616 (100)

$\chi^2 = 61,33$; 21 g.l., $P = 0,000001$

Si bien los tratamientos guardan una dependencia lineal en relación con la edad, sus comparaciones estratificadas por tratamiento, género y las especies parasitarias más prevalentes, *T. trichiura* y *A. lumbricoides*, en relación con las edades de mayor proporción, 0 a 39 años, no se detectó una tendencia selectiva entre sus distribuciones (Tablas IX y X). Además, una extensión estratificada de los tratamientos según las especies parasitarias más prevalentes, por las

edades más predominantes y por género, no demostró preferencia o gradiente de asociación alguna.

b) Evaluación a los 7 días

Las tasas de curación a los 7 días posteriores fueron elevadas en general y próximos ente sí, y significativamente a favor de los tratamientos combinados (Tabla XI). Se destacó la combinación de albendazol +

Tabla IX. Distribución de *Trichuris trichiura* según edades entre 0-39 años y género por tratamiento.

Edad	0 - 9		10 - 19		20 - 29		30 - 39		Total
	Género		Género		Género		Género		
Tratamiento	M	F	M	F	M	F	M	F	
Albendazol	15	10	3	0	1	2	0	3	34
Mebendazol	11	9	3	7	0	3	1	2	36
Alb + Iver	7	12	3	7	2	2	0	1	34
Meb + Iver	12	4	10	9	2	5	1	4	47
Total	45	35	19	23	5	12	2	10	151
χ^2 3gl; P	5,35; 0,14		5,93; 0,12		2,09; 0,55		1,44; 0,69		

Tabla X. Distribución de *Ascaris lumbricoides* según edades entre 0-39 años y género por tratamiento.

Edad	0 – 9		10 – 19		20 – 29		30 - 39		Total
	Género		Género		Género		Género		
Tratamiento	M	F	M	F	M	F	M	F	
Albendazol	32	21	9	4	2	5	0	0	73
Mebendazol	26	16	11	11	0	8	1	3	76
Alb + Iver	22	16	13	10	3	5	3	8	80
Meb + Iver	17	8	8	14	2	7	4	0	60
Total	97	61	41	39	7	25	8	11	289
χ^2 3gl; P	0,68; 0,87		3,90; 0,27		3,57; 0,31		-----		

ivermectina con 98,0% (I.C.95%: 94,2–99,5), seguido muy de cerca por la combinación de mebendazol + ivermectina con 97,8% (I.C.95%: 93,7–99,5).

Ninguno de los esquemas de tratamiento demostraron superioridad contra una especie parasitaria en particular a los 7 días post-tratamiento ($P = 0,129$) (Tabla XII).

En cuanto a los géneros, no se observó una tasa de curación preferencial entre ellos a los 7 días ($p = 0,58$), ni tampoco en relación con la tasa de curados y no curados en favor de algunos de los esquemas terapéuticos asignados aleatoriamente a ellos ($P = 0,58$).

c) Evaluación a los 21 días

Las tasas de curación de los cuatro esquemas a los 21 días posteriores a la administración de los medicamentos resultaron muy cercanas proporcionalmente y ninguno logró obtener una eficacia de mayor significación sobre los demás ($P = 0,343$). La combinación albendazol + ivermectina registró la mayor tasa de curación (98,0%) sobre los

otros esquemas aplicados y también fue ligeramente superior a albendazol por sí sola.

A pesar de la mayor tasa de curación por los tratamientos combinados, ningún esquema demostró una clara superioridad de eficacia con respecto a los demás (Tabla XIII) como se observó a los 7 días. Quedó en evidencia que ambos esquemas combinados lograron un menor número de fracasos terapéuticos, y mantuvieron tasas de curación igualmente elevadas como a los 7 días.

Cabe señalar que 8 pacientes tratados con albendazol, y 4 con mebendazol, que resultaron positivos al examen coproparasitológico a los 7 días post-tratamiento, se negativizaron a los 21 días posteriores a los tratamientos.

Fue evidenciado una tendencia significativa, en función de la edad, entre los curados y no curados en relación con el dominio de las especies parasitarias más prevalentes, *A. lumbricoides*, *T. trichiura* y la combinación *A. lumbricoides* + *T. trichiura* ($P < 0,05$) a todos los esquemas administrados. Las uncinarias fueron curadas en 100% (cero huevos por gramo de

Tabla XI. Eficacia de Monoterapias y Terapias combinadas a los 7 días de postratamiento.

Esquemas Terapéuticos	χ^2	Valor P
Albendazol vs Mebendazol	1,28	0,25(n.s.)
Albendazol vs Albendazol + Ivermectina	10,85	0,0009(s)
Albendazol vs Mebendazol + Ivermectina	9,66	0,001(s)
Mebendazol vs Albendazol + Ivermectina	5,21	0,022(s)
Mebendazol vs Mebendazol + Ivermectina	4,52	0,033(s)
Albendazol + Ivermectina vs Mebendazol + Ivermectina	0,10	0,75(n.s.)

(s) = significativo; (n.s.) = no significativo

Tabla XII. Tasa de curación según tipo de geohelminto a los 7 días (*) = *E. vermicularis*, *Hymenolepis* spp., *S. stercoralis*.

Parásito	Curado	No Curado	No tratado	Total	% Curado
<i>T. trichiura</i>	136	14	11	161	84,4
<i>A. lumbricoides</i>	267	8	29	304	87,8
Uncinarias	15	0	0	15	100
Otros*	17	3	0	20	85,0
<i>T. trichiura</i> + <i>A. lumbricoides</i>	97	8	8	113	85,8
<i>A. lumbricoides</i> + Uncinarias	2	0	0	2	100
<i>T. trichiura</i> + <i>A. lumbricoides</i> + Uncinarias	1	0	0	1	100
Total	535	33	48	616	86,8

$\chi^2 = 17,56$; 12 g.l., $P = 0,129$

Tabla XIII. Eficacia de Monoterapias y Terapias combinadas a los 21 días de postratamiento.

Esquemas Terapéuticos	χ^2	Valor P
Albendazol vs Mebendazol	0,12	0,72 (n.s.)
Albendazol vs Albendazol + Ivermectina	2,90	0,08 (n.s.)
Albendazol vs Mebendazol + Ivermectina	2,27	0,13 (n.s.)
Mebendazol vs Albendazol + Ivermectina	1,11	0,29 (n.s.)
Mebendazol vs Mebendazol + Ivermectina	3,47	0,06 (n.s.)
Albendazol + Ivermectina vs Mebendazol + Ivermectina	0,01	0,91 (n.s.)

(n.s.) = no significativo

Tabla XIV. Reducción porcentual de huevos por gramo de heces (hpgh).

Parásito	Reducción porcentual (%) de huevos por gramo de heces (hpgh)
<i>T. trichiura</i>	81,7
<i>A. lumbricoides</i>	89,3
Uncinarias	100

heces), seguido de *A. lumbricoides* (98,2%) y las infecciones mixtas de *T. trichiura* + *A. lumbricoides* + uncinarias (100%).

La reducción porcentual de huevos por gramo de heces fue de 100% para las uncinarias, 89,3% para *A. lumbricoides* y 81,7% para *T. trichiura* (Tabla IV).

Apenas se registraron 6 casos no curados con *T. trichiura* (3,72%) de un total de 161 pacientes infectados; 5 no curados con *A. lumbricoides* (1,64%); y 7 pacientes no curados con infecciones mixtas de *T. trichiura* + *A. lumbricoides* (6,19%).

Asimismo, tanto la tasa de curación por género, como la distribución de los esquemas de tratamientos evaluados por género, no arrojaron diferencias significativas a favor de alguno de ellos.

Interesante observar que entre los 13 parasitados no curados con *T. trichiura* (6 parasitados con *T. trichiura* únicamente y 7 parasitados a *A. lumbricoides* + *T. trichiura*) que registraron fracasos terapéuticos, 6 de ellos (46,2%) cifraron cargas parasitarias menores al promedio (16,4) y con un rango de entre 3 a 11 huevos por gramo de heces.

Por otra parte, entre los 13 parasitados no curados con *A. lumbricoides* (5 únicamente a *A. lumbricoides*; 7 a infecciones mixtas con *A. lumbricoides* + *T. trichiura*; y 1 con *A. lumbricoides* + Uncinarias), 9 (69,2%) de ellos cifraron cargas

parasitarias menores al promedio de 215,2 huevos por gramo de heces.

Excluyendo a los no tratados, la tasa global para los no curados fue de 3,83% (21/548). Asimismo, las tasas de fracasos terapéuticos específicos a los 21 días ascendió a 6,20% (8/129) para albendazol, 5,14% (7/136) para mebendazol, 2,02% (3/148) para albendazol + ivermectina y 2,22% (3/135) para mebendazol + ivermectina.

El mayor número de fracasos terapéuticos a los 21 días post-tratamiento se concentró entre las edades de 0 a 29 años (n = 18), destacándose el grupo de 0 a 9 con 13, pero es el grupo con la mayor proporción de infectados; seguido del grupo de 10 a 19 años con 4. El género femenino acumuló el mayor número de fracasos entre 0 a 29 años con 10 casos. Albendazol registró el mayor número de fracasos en el grupo de 0 a 9 años (n = 4) y 8 en forma global entre las edades consideradas.

Por otra parte, considerando el bajo número de fracasos terapéuticos que tenía cargas parasitarias bajas para *T. trichiura*, *A. lumbricoides* y la combinación de ambas especies en conjunto, es dable especular que la magnitud de la resistencia podría ser muy reducida en todas esas áreas del estado Aragón.

DISCUSIÓN

Por vez primera en nuestro país un ensayo clínico ha evaluado comparativamente la eficacia de

cuatro tratamientos convencionales suministrados a la población, bien sea como monoterapias o en tratamientos combinaciones. Los resultados indican que las tasas de curación por el uso único de albendazol o mebendazol, o ambas drogas en combinación con ivermectina, fueron muy elevadas, 94,1% a 98,0%. La tasa global de curación cifró 88,96% y la tasa de los no curados alcanzó 3,83%. Estos resultados son similares a los hallazgos en otros estudios en otras partes del mundo, y en particular la tasa de curación de mebendazol en este estudio fue superior a las tasas reportadas (de Silva *et al.*, 1997; Bennett & Guyatt, 2000; Keiser & Utzinger, 2008). Esto quizás pueda atribuirse a la dosis única de 600mg administrados durante el ensayo en lugar de los 500mg recomendados.

La prevalencia global cifró 8,83%, y las intensidades de infección se clasificaron como leves para las diversas especies parasitarias. El área de estudio puede clasificarse como de baja prevalencia (<50%) y baja intensidad de infección (<10%) (WHO, 1998; WHO, 1999). Este hallazgo reafirma las bajas tasas de prevalencia de geohelmintiasis que se ha venido observando en los últimos años a nivel nacional (Informes de la Dirección de Saneamiento Ambiental).

Entre las especies parasitarias detectadas predominó las infecciones a *Ascaris lumbricoides* con 49,35%, seguido por *Trichuris trichiura* que cifró 26,13% y por último las infecciones mixtas a expensas de la combinación de *Ascaris lumbricoides* y *Trichuris trichiura* que alcanzó 18,34%. Se observaron prevalencias elevadas para las edades menores comprendidas entre 0 a 9 y 10 a 19 años y prevalencias bajas en las edades avanzadas, todo conforme a un patrón de tendencia convexa, muy significativa, observada en otras poblaciones a nivel mundial.

Quedó en evidencia que las tasas de curación observadas a los 7 días posteriores al tratamiento, a favor de los esquemas combinados, no se reflejaron a los 21 días después del tratamiento. Ningún esquema demostró ser más eficaz que otro. Indicaría que a medida que transcurren las semanas posteriores a los tratamientos no hay ventajas entre los esquemas terapéuticos. Similar resultado fue observado a las cuatro semanas posteriores al tratamiento con el uso de monoterapias y terapias combinadas basados en mebendazol, albendazol y pamoato de pirantelo (Zu *et al.*, 1992). Esto podría explicarse por la lenta actividad de los imidazoles mebendazol y albendazol como

tratamientos monoterapéuticos en eliminar helmintos, o posiblemente a la liberación de huevos por hembras fecundadas una vez minimizada la carga de densidad de vermes en el tracto intestinal posterior al tratamiento (Kotze & Kopp, 2008). Además, la reducción tanto de las tasas de prevalencia, como de la carga parasitaria, por el uso de ivermectina ha sido limitada (de Silva *et al.*, 1997; Kotze & Kopp, 2008).

No se observó tasas de curación distribuidas preferencialmente entre los géneros, ni diferencias proporcionales significativas de los tratamientos administrados por especie parasitaria. Pero sí se observó una tendencia significativa entre los curados y no curados en relación con el dominio de las especies parasitarias más prevalentes, *A. lumbricoides*, *T. trichiura* y la combinación *A. lumbricoides* + *T. trichiura*; y desde luego en función de la edad. Una indicación que todos los esquemas de tratamiento aún brindan resultados terapéuticos satisfactorios.

Esta investigación ha demostrado que *T. trichiura* aún responde satisfactoriamente a los tratamientos convencionales ofrecidos por el Programa de Lucha contra la Anquilostomiasis y otros Parásitos Intestinales. A pesar de la similitud en la eficacia de las monoterapias y terapias combinadas, el porcentaje de pacientes curados con *T. trichiura* solo o con infecciones mixtas fue elevada.

Las uncinarias fueron curadas en su totalidad (cero huevos en heces), seguido de *A. lumbricoides* (98,2%) y las infecciones mixtas de *T. trichiura* + *A. lumbricoides* + uncinarias (100%). Sin embargo, la reducción porcentual de huevos por gramo de heces fue de 100% para las uncinarias, 89,3% para *A. lumbricoides* y 81,7% para *T. trichiura*. La elevada tasa de curación de las uncinarias residiría en los pocos pacientes infectados y con muy bajas cargas parasitarias; y que podría atribuirse a razones de escasa presencia por distribución geográfica en los sitios donde se tomaron las muestras.

Es posible que las tasas de curación observadas en el día 7 post-tratamiento, significativamente a favor de los tratamientos combinados, sean de importancia para el clínico que maneja el paciente individual ocasional; no obstante, para un programa que administra antihelmínticos en beneficio colectivo, los resultados a los 21 días post-tratamiento son relevantes en términos de costo-efectividad debido a la atención

inmediata para reducir la elevada prevalencia en niños de 9 y menos años (51,1%), y la prevención de las reinfecciones repetidas por geohelminchos con repartos secuenciales de medicamentos al año.

Ha sido sugerido que la combinación de albendazol + ivermectina sería una herramienta útil para el control integral de la trichuriasis y la filariasis (Ismail & Javakody, 1999; Belisario *et al.*, 2003; Moncayo *et al.*, 2008) y posiblemente de otros geohelminchos. Esta propuesta coincide con los resultados de este estudio para trichuriasis tan solo a los 7 días cuando se observó una mayor eficacia de albendazol + ivermectina. No obstante, los resultados a los 21 días no apoyan esa propuesta. Por el contrario, implicaría que indistintamente del uso de monoterapias o terapias combinadas basados en mebendazol, albendazol o ivermectina, se lograrían beneficios similares para la población, en cuanto a tasas de curación o la reducción de las cargas parasitarias, y con una generación de gastos mayores si se opta por el uso de esquemas combinados.

Las tasas de fracasos fueron bajas para los cuatro esquemas terapéuticos: mebendazol (5,14%), albendazol (6,20%), albendazol + ivermectina (2,02%) y mebendazol + ivermectina (2,22%). El grupo de edad de 0 a 9 años registró el mayor número de fracasos terapéuticos (n = 13).

Dado que las tasas de fracasos terapéuticos fueron muy bajas para estas combinaciones, convendría emplear esquemas combinados en casos de fracasos terapéuticos reiterados en determinadas zonas del país y a partir de un umbral a ser cuantificado por el Programa de Lucha contra la Anquilostomiasis y otros Parásitos Intestinales.

Por otra parte, la mayoría de los fracasos terapéuticos se observaron en pacientes con bajas cargas parasitarias que bien podrían revertirse con el tiempo, es dable sugerir que posiblemente si se está evidenciando la posibilidad de resistencia a estos medicamentos en menor grado. Pero esta situación debe ser aclarada con estudios inmunológicos que nuestro país debe garantizar para las evaluaciones continuas.

Sin embargo, si bien el conteo de huevos por gramo de heces antes y después del tratamiento no es considerado adecuado para monitorear la presencia de

resistencia a los antihelmínticos (Diawara *et al.*, 2009), y en la actualidad este aspecto está siendo revisado por la OMS, sigue siendo la evaluación práctica y sencilla recomendada para los programas. La reducción porcentual de huevos por gramo de heces fue mayor para las uncinarias, seguido de *A. lumbricoides* y *T. trichiura*.

A la luz de los resultados de este ensayo, y considerando las variaciones geográficas de las respuestas terapéuticas, el Programa de Lucha contra la Anquilostomiasis y otros Parásitos Intestinales puede seguir utilizando el reparto masivo de mebendazol o albendazol como una medida económica de mayor beneficio para combatir las infecciones por geohelmintiasis

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos que en la realización del presente trabajo no se presentó ningún conflicto de intereses.

AGRADECIMIENTOS

Al equipo de campo: Lisbeth Cabrera de Aché, Alberto B. Aché y Andrés R. Aché, Alba Ávila, Dayana Antúnez, Maylet Arcia, Nadia Aslim, Aleuzenev Báez, Andry Benítez, Pamela Campoli, Fátima Da'Coneição, María Mena, Julio Pérez, Luis Breto, Johnny Soto y Ángel Tovar. Al personal de laboratorio: Yelitza Barrios, Mariela Briceño, Flor Sarmiento, Beatriz Montenegro, Itamar Barrios. Al Dr. Haland Schuller del Programa Nacional para la Eliminación de la Oncocercosis. A las Dras. Isabel Hagel, Marisela Ascanio, Elizabeth Ferrer y Flor Herrera por sus valiosos aportes en la discusión de este trabajo.

Este proyecto contó con apoyo financiero del Servicio Autónomo Instituto de Altos Estudios "Dr. Arnoldo Gabaldon"/MPPS y el CDCH/UCV. Proyecto N° PI 11-00-6831-2007.

REFERENCIAS

Aché A., Delgado L., León R., Abreu F., Durand B., Hernández R., *et al.* (1989). Evaluación de Mebendazol 500 mg como dosis única en el

- municipio Guanare, Portuguesa. Informe del Comité de Expertos sobre Parasitosis Intestinales del Ministerio de Salud y Desarrollo Social.
- Albonico M., Smith P. G., Hall A., Chwaya H., Alawi K. & Savioli L. (1994). A randomized controlled trial comparing Mebendazole and Albendazole against *Ascaris*, *Trichuris* and hookworm infections. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **88**: 585-589.
- Albonico M., Smith P. G., Ercole E., Hall A., Chwaya H. M., Alawi K. S. & Savioli L. (1995). Rate of reinfection with intestinal nematodes after treatment of children with Mebendazole or Albendazole in a highly endemic area. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **89**: 538-541.
- Albonico M., Bickle Q., Ramsan M., Montresor A., Savioli L. & Taylor M. (2003). Efficacy of Mebendazole and Levamisole alone or in combination against intestinal nematode infections after repeated targeted mebendazole treatment in Zanzibar. *Bull WHO.* **81**: 343-352.
- Bennett A. & Guyatt H. (2000). Reducing Intestinal Nematode Infection : Efficacy of Albendazole and Mebendazole. *Parasitol. Today.* **16(2)**: 71-74.
- Belisario V. Y., Amarillo M. E., de Leon W. U., de los Reyes A. E., Bugayong M. G. & Macatangay B. J. (2003). A comparison of the efficacy of single doses of Albendazole, Ivermectine and Dietilcarbamazina alone or in combinations against *Ascaris* and *Trichuris* spp. *Bull WHO.* **81**: 35-42.
- Belkind-Valdovinos U., Belkind-Gerson J., Sánchez-Francia D., Espinoza-Ruiz M. M. & Lazcano-Ponce E. (2004). Nitazoxanide vs Albendazol against intestinal parasites in a single dose and for three days. *Salud Pùb. de Mexico.* **46(4)**: 333-340.
- Bethony J., Brooker S., Albonico M., Geiger S. M., Loukas A., Diemert D. & Hotez P. J. (2006). Soil-transmitted infections: *Ascaris*, trichuriasis and hookworm. *Lancet.* 367, No. 9521: 1521-1532. May.
- Bundy D. A. P., Cooper E. S., Thompson D. E., Anderson R. M. & Didier J. M. (1987). Age related prevalence and intensity of *Trichuris trichiura* infections in a St. Lucian community. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **81**: 85-94.
- Condor G. A. & Campbell W. C. (1995). Chemotherapy of nematode infections of veterinary importance, with special reference to drug resistance. *Adv. Parasitol.* **35**: 1-84.
- de Silva N., Guyatt H. & Bundy D. (1997). Anthelmintics, A Comparative Review of Their Clinical Pharmacology. *Drugs.* **53**: 769-788.
- Diawara A., Drake L. J., Suswillo R. R., Kihara J., Bundy D. A. P., Scott M. E., et al. (2009). Assays to detect β -Tubulin Codon 200 Polymorphism in *Trichuris trichiura* and *Ascaris lumbricoides*. *PLoS Neglected Tropical Diseases.* **3(3)**, e397: 1-7.
- Diemert D. J., Bethony J. M. & Hotez P. J. (2008). Hookworm vaccines. *Clin. Infect. Dis.* **46**: 282-288.
- Fisher R. A. & Yates F. (1963). *Statistical Tables for Biological, Agricultural and Medical Research.* 6th Edition. Edinburgh.
- Flohr C., Nguyen Tuyen L., Lewis S., Tan Minh T., Campbell J., Britton J., et al. (2007). Low efficacy of mebendazole against hookworm in Vietnam: Two randomized controlled trials. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **76**: 732-736.
- Geerts S. & Gryseels B. (2000). Drug resistance in human helminths: Current situation and lessons from livestock. *Clin. Microbiol. Rev.* **13**: 207-222.
- Gómez J., Magris M., Marín M., Frontado H., Rangel T. & Botto C. (2000). Estudio del efecto de Ivermectina en helmintos intestinales en comunidades Yanomamis del Alto Orinoco. Estado Amazonas. Venezuela. *Bol. Soc. Venez. Microbiol.* **20**: 131-134.
- Guyatt H., Brooker S., Kihamia C. M., Hall A. & Bundy A. P. (2001). Evaluation of efficacy of school-based anthelmintic treatments against anaemia in children in the United Republic of Tanzania. *Bull WHO.* **79**: 695-703.
- Hall A. & Nahar Q. (1994). Albendazole and infections with *Ascaris lumbricoides* and *Trichuris*

- trichiura* in children in Bangladesh. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **88**: 110-112.
- Handzel T., Naranja D. M. S., Dais D. G., Hightower A. W., Rosen D. H., Colley D. G., *et al.* (2003). Geographic distribution of schistosomiasis and soil-transmitted helminths in western Kenya: implications for antihelminthic mass treatment. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **69**: 318-323.
- Horton J. (2000). Albendazole: A review of antihelminthics efficacy and safety in humans. *Parasitology*. **Vol. 121. Suppl**: S113-32.
- Ismail M. M. & Javakody R. L. (1999). Efficacy of Albendazole and its combinations with Ivermectine or Diethylcarbamazine (DEC) in the treatment of *Trichuris trichiura* infections in Srilanka. *Ann. Trop. Med. Parasit.* **93**: 501-504.
- Keiser J. & Utzinger J. (2008). Efficacy of current drugs against soil-transmitted helminth infections: Systematic review and meta-analysis. *JAMA*. **299**: 1937-1948.
- Keiser J., Shu-Hua X., Chollet J., Tanner M. & Utzinger J. (2007). Evaluation of the *in vitro* activity of Tribendimidine against *Schistosoma mansoni*, *Fasciola hepatica*, *Clonorchis sinensis* and *Opisthorchis viverrini*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **51**: 1096-1098.
- Kotze A. C. & Kopp S. R. (2008). The potencial impact of density dependent fecundity on the use of faecal egg count reduction test for detecting drug resistance in human hookworms. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. **2(10)**: e297.
- Lemeshow S., Hosmer D. W., Klar J. & Lwanga S. K. (1990). *Adequacy of Sample Size in Health Studies*. World Health Organization. John Wiley & Sons, England.
- Moncayo A. L., Vaca M., Amorim L., Rodríguez A., Erazo S., Oviedo G., *et al.* (2008). Impact of long-term treatment with ivermectin on prevalence and intensity of soil-transmitted helminth infections. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. **2(9)**: e293; doi: 10.1371.
- Patete D., Michelli E. & De Donato M. (2005). Evaluación de la eficacia del tratamiento antihelmíntico con paomato de pirantel/oxantel y la reinfección por geohelminthos en niños de dos poblaciones del estado Sucre. *Kasmera*. **33**: 142-154.
- Sacko M., De Clercq D., Behnke J. M., Gilbert F. S., Dorny P. & Vercruyse J. (1999). Comparison of the efficacy of mebendazole, albendazole and pyrantel in treatment of human hookworm infections in the Southern Region of Mali, West Africa. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **93**: 195-203.
- Uneke C. J. (2010). REVIEW: Soil transmitted helminth infections and schistosomiasis in school age children in sub-Saharan Africa: Efficacy of chemotherapeutic intervention since World Health Assembly Resolution 2001. *Tanzania J. Health Res.* **12**: 86-99.
- WHO (1981). *Intestinal protozoan and helminthic infections*. Technical Report Series N° 666. WHO, Geneva.
- WHO (1991). *Basic Laboratory Methods in Medical Parasitology*. WHO. Geneva, Switzerland.
- WHO (1996). *Report of the WHO Informal Consultation on the use of chemotherapy for the control of morbidity due to soil-transmitted nematodes in humans*. Geneva, Switzerland.
- WHO (1998). Guidelines for the evaluation of soil-transmitted helminthiasis and schistosomiasis at community level. WHO/CTD/SIP/98.1.
- WHO (1999). *Monitoring Helminth Control Programmes*. WHO/CDS/CPC/SIP/99.3.
- WHO (2001). *Schistosomiasis and soil-transmitted helminth infections*. Resolution 54.19. www.who.int/gb/EB_WHA/PDF/Wha54/ea54r19.pdf. Geneva, Switzerland.
- WHO (2002). *Prevention and Control of Schistosomiasis and Soil Transmitted Helminthiasis*. Report of a World Health Organization Expert Committee. Technical Report Series N° 912. Geneva, Switzerland.

- Xiao S. H., Hui-Ming W., Tanner M., Utinger J. & Chong W. (2005). Tribendimidine: A promising, safe and broad-spectrum anthelmintic agent from China. *Acta Tropica*. **94**: 1-14.
- Yan H., Shu-Hua X. & Aroian R. V. (2009). The new antihelmintic Tribendimidine is an L-type (Levamisol and Pyrantel) nicotinic acetylcholine receptor agonist. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. **3 (8)**, e499: 1-9.
- Zu L. Q., Jiang Z. X., Yu S. H., Ding X. M., Bin X. H., Yang H. F., *et al.* (1992). Treatment of soil-transmitted helminth infections by antihelminthics in current use. *Chin. J. Parasit. Paras. Dis.* **10**: 95-99.

Recibido 24/06/2012
Aprobado 18/09/2012

