

**UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS
POSTGRADO DE MEDICINA VETERINARIA
DOCTORADO EN CIENCIAS**



**EVALUACIÓN DE LA EFICACIA ANTIHELMÍNTICA PARA EL
CONTROL DE *Trichuris trichiura* Y OTRAS HELMINTIASIS EN EL
ESTADO ARAGUA**

ALBERTO R. ACHÉ ROWBOTTON MD, MSc

MARACAY, 2011

**UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS
POSTGRADO DE MEDICINA VETERINARIA
DOCTORADO EN CIENCIAS**



**EVALUACIÓN DE LA EFICACIA ANTIHELMÍNTICA PARA EL
CONTROL DE *Trichuris trichiura* Y OTRAS HELMINTIASIS EN EL
ESTADO ARAGUA**

ALBERTO R. ACHÉ ROWBOTTON MD, MSc

**Tesis Doctoral presentada ante la Universidad Central de Venezuela
como requisito parcial para optar al título de DOCTOR EN CIENCIAS**

Tutor: Dr. Omar Verde PhD

Maracay, 2011

AGRADECIMIENTO

A mi esposa Lisbeth, mis hijos Alberto Brian, Lisette Jacqueline y Andrés Reynaldo, miembros permanentes de mi equipo; de enorme apoyo y una fuente de inspiración.

Al equipo de campo: Julio González, Víctor Sánchez, Antonio Guerra, Gianna Martinadonna, Marlene Salazar, Hortencia Hurtado, Julio Pérez, Alba Ávila, Dayana Antúnez, Maylet Arcia, Nadia Aslim, Aleuzenev Báez, Andry Benítez, Pamela Campoli, Fátima Da’Coneiçao, María Mena.

Al equipo de laboratorio: Carolina Salas, Yelitza Barrios, Mariela Briceño, Flor Sarmiento, Beatriz Montenegro, Itamar Barrios

Al Dr. Haland Schuller del Programa Nacional para la Eliminación de la Oncocercosis.

A mi tutor Omar Verde por su decidido apoyo.

..... Y la vida no tiene, en principio ninguna finalidad, basta con seguir adelante, eso es todo.

La Montaña del Alma

Gao Xingjian - Premio Nobel

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 geohelminetos: 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 coproparásitoscópico inicial, con reevaluaciones a los 7 y 21 días. La prevalencia porcentual global fue de 8,83% (IC 95%: 8,2–9,5), siendo los grupos de edad 0-9 y 10-19 años los más afectados; predominando entre las especies parasitarias *Ascaris lumbricoides* (49,35%; IC 95%: 45,3-53,3), *Trichuris trichiura* (26,13%; IC 95%: 22,7-29,7) e infecciones mixtas a expensas de *Ascaris lumbricoides* y *Trichuris trichiura* (18,34%; IC 95%: 15,3-31,6).

Las intensidades de las infecciones fueron clasificadas como leves para las diversas especies parasitarias. El área de estudio puede clasificarse como de baja prevalencia (<50%) y baja intensidad (<10%)

Trichuris 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 (> 93%).

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 ($\chi^2 = 10,85$; $p < 0,0009$), no se reflejaron a los 21 días después de la administración de los tratamientos y ningún esquema demostró una eficacia superior. Dado los costos de las terapias combinadas resulta aún ventajoso para un programa de administración masivo de antihelmínticos seguir empleando mebendazol o albendazol como monoterapias.

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%). 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*.

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.

SUMMARY

A four-arm clinical trial was carried out in 14 communities in the State of Aragua to evaluate four antihelminthics 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. Overall prevalence percent was 8.83% (IC 95%: 8.2–9.5) and with age groups 0-9 and 10-19 being the most affected. The most predominant species were *Ascaris lumbricoides* (49.35%; IC 95%: 45.3-53.3), *Trichuris trichiura* (26.13%; IC 95%: 22.7-29.7), with mixed infections at the expense of *Ascaris lumbricoides* and *Trichuris trichiura* (18.34%; IC 95%: 15.3-31.6).

Low intensity infections were seen for all species. The study area can be classified as of low prevalence (< 50%) and low intensity (<10%).

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%).

It was observed that 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 were not reflected by day 21 since no treatment scheme showed any superior efficacy. Given the costs of combined schemes it is still advantageous for a programme, which has to administer mass treatments, to continue using solely mebendazole and albendazole.

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 + ivermectine 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 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.

ÍNDICE DE CONTENIDO

CONTENIDO	PAGINA
TÍTULO	ii
AGRADECIMIENTO	iii
RESUMEN	iv
SUMMARY	vi
ÍNDICE DE CONTENIDOS	viii
INTRODUCCIÓN	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
JUSTIFICACIÓN	6
OBJETIVOS	8
Objetivo General	8
Objetivos Específicos	8
MARCO TEÓRICO	9
Geohelmintos	9
Ciclos de Vida	9
Epidemiología	13
Farmacología Clínica de Antihelmínticos	14
Farmacodinamia	17
Resistencia a los Antihelmínticos	19
METODOLOGÍA	21
Área de Estudio	21
Tipo de Estudio	21
Universo	21
Tamaño de la Muestra	21
Intervenciones Propuestas	22
Criterios de Inclusión y Extensión	22
Procedimiento para la recolección de la información	23
Enmascaramiento	23
Aspectos Éticos	23
Análisis de Datos	24
Cálculo de Prevalencia	26
Umbrales para la Clasificación de la Intensidad de la Infección	26
Cálculo de la Reducción Porcentual de la Intensidad de Infección	25
ESQUEMA DE PROTOCOLO	27
RESULTADOS	28
A. Objetivos Específicos 1 & 2	28
Prevalencia, Distribución Global y Específica de Geohelmintos en comunidades	28
Prevalencia, Distribución Global y Específica de GeohelminCIAS por Género y Edad	30
Carga Parasitaria	31
Prevalencia por grupo de Edad	32
B. Objetivo Específico 3	34

Eficacia de los Esquemas Terapéuticos	34
a) Proceso Aleatorio	34
b) Evaluación a los 7 días	37
c) Evaluación a los 21 días	40
C. Objetivo Específico 4	44
D. Objetivo Específico 5	45
DISCUSIÓN	47
CONCLUSIONES	52
RECOMENDACIONES	54
BIBLIOGRAFÍA	55

ÍNDICE DE GRÁFICOS E ILUSTRACIONES

GRÁFICO E ILUSTRACIÓN	PÁGINA
Gráfico 1 – La Carga de las Enfermedades Desatendidas en América Latina y el Caribe en comparación con otras enfermedades transmisibles	4
Ciclo Directo – <i>Trichuris trichiura</i>	11
Ciclo Directo Modificado – <i>Ascaris lumbricoides</i>	11
Ciclo Directo Modificado con penetración de la piel – Uncinarias	12
Esquema de Protocolo	27
Gráfico 2 – Distribución de Especie Parasitaria	29
Gráfico 3 – Prevalencia de <i>Ascaris lumbricoides</i> y <i>Trichuris trichiura</i> según Edad	32

ÍNDICE DE CUADROS

CUADRO	PÁGINA
Cuadro 1. Distribución de muestras y fórmula parasitaria por comunidad	28
Cuadro 2. Información General del total de muestras procesadas	29
Cuadro 3. Distribución de muestras positivas según género	29
Cuadro 4. Distribución absoluta y proporcional de muestras positivas según género y edad	30
Cuadro 5. Tipo de infección parasitaria según género	31
Cuadro 6. Intensidad de las infecciones según especie parasitaria	32
Cuadro 7. Distribución absoluta y proporcional de especies parasitarias según edad	33
Cuadro 8. Distribución de tratamientos administrados	34
Cuadro 9. Distribución de tratamientos administrados según género	34
Cuadro 10. Distribución absoluta y porcentual de los tratamientos administrados por especie parasitaria	35
Cuadro 11. Distribución absoluta y proporcional de los tratamientos administrados según edad	36
Cuadro 12. Distribución de <i>Trichuris trichiura</i> según edad y género por tratamiento	36
Cuadro 13. Distribución de <i>Ascaris lumbricoides</i> según edad y género por tratamiento	36
Cuadro 14. Tasa de curación según esquema de tratamiento a los 7 días de postratamiento	37
Cuadro 15. Eficacia de monoterapias y terapias combinadas a los 7 días de postratamiento	37
Cuadro 16. Tasa de curación según tipo de geohelminto a los 7 días	38
Cuadro 17. Tasa de curación según género a los 7 días	38
Cuadro 18. Distribución de esquemas de tratamiento según género entre los curados a los 7 días	39
Cuadro 19. Tasa de curación según esquema de tratamiento a los 21 días de postratamiento	40
Cuadro 20. Eficacia de monoterapias y terapias combinadas a los 21 días de postratamiento	41
Cuadro 21. Tasa de curación según especie de geoheminto a los 21 días	41
Cuadro 22. Distribución de especies parasitarias entre participantes curados según antihelmíntico administrado a los 21 días	42
Cuadro 23. Tasa de curación según género a los 21 días	43
Cuadro 24. Distribución de esquemas de tratamiento según género entre los curados a los 21 días	43
Cuadro 25. Reducción porcentual de huevos por gramo de heces (hpgh)	44
Cuadro 26. Fracasos terapéuticos a <i>Trichuris trichiura</i> según edad y género a los 21 días	45
Cuadro 27. Fracasos terapéuticos a <i>Ascaris lumbricoides</i> según edad y género a los 21 días	46

Cuadro 28. Fracasos terapéuticos a <i>Trichuris trichiura</i> + <i>Ascaris lumbricoides</i> según edad y género a los 21 días	46
Cuadro 29. Fracasos terapéuticos a <i>Ascaris lumbricoides</i> + Uncinarias según edad y género a los 21 días	46

ANEXOS

Anexo 1-A. Distribución comparativa de <i>Trichuris trichiura</i> por género, edades con mayor prevalencia y Albendazol vs Mebendazol	62
Anexo 1-B. Distribución comparativa de <i>Ascaris lumbricoides</i> por género, edades con mayor prevalencia y Albendazol vs Mebendazol	62
Anexo 1-C. Distribución comparativa de <i>Trichuris trichiura</i> y <i>Ascaris lumbricoides</i> por género, edades con mayor prevalencia y Albendazol vs Mebendazol	62
Anexo 2-A. Distribución comparativa de <i>Trichuris trichiura</i> por género, edades con mayor prevalencia y Albendazol vs Albendazol + Ivermectina	63
Anexo 2-B. Distribución comparativa de <i>Ascaris lumbricoides</i> por género, edades con mayor prevalencia y Albendazol vs Albendazol + Ivermectina	63
Anexo 2-C. Distribución comparativa de <i>Trichuris trichiura</i> y <i>Ascaris lumbricoides</i> por género, edades con mayor prevalencia y Albendazol vs Albendazol + Ivermectina	63
Anexo 3-A. Distribución comparativa de <i>Trichuris trichiura</i> por género, edades con mayor prevalencia y Albendazol vs Mebendazol + Ivermectina	64
Anexo 3-B. Distribución comparativa de <i>Ascaris lumbricoides</i> por género, edades con mayor prevalencia y Albendazol vs Mebendazol + Ivermectina	64
Anexo 3-C. Distribución comparativa de <i>Trichuris trichiura</i> y <i>Ascaris lumbricoides</i> por género, edades con mayor prevalencia y Albendazol vs Mebendazol + Ivermectina	64
Anexo 4-A. Distribución comparativa de <i>Trichuris trichiura</i> por género, edades con mayor prevalencia y Mebendazol vs Albendazol + Ivermectina	65
Anexo 4-B. Distribución comparativa de <i>Ascaris lumbricoides</i> por género, edades con mayor prevalencia y Mebendazol vs Albendazol + Ivermectina	65
Anexo 4-C. Distribución comparativa de <i>Trichuris trichiura</i> y <i>Ascaris lumbricoides</i> por género, edades con mayor prevalencia y Mebendazol vs Albendazol + Ivermectina	65

Anexo 5-A. Distribución comparativa de <i>Trichuris trichiura</i> por género, edades con mayor prevalencia y Mebendazol vs Mebendazol + Ivermectina	66
Anexo 5-B. Distribución comparativa de <i>Ascaris lumbricoides</i> por género, edades con mayor prevalencia y Mebendazol vs Mebendazol + Ivermectina	66
Anexo 5-C. Distribución comparativa de <i>Trichuris trichiura</i> y <i>Ascaris lumbricoides</i> por género, edades con mayor prevalencia y Mebendazol vs Mebendazol + Ivermectina	66
Anexo 6-A. Distribución comparativa de <i>Trichuris trichiura</i> por género, edades con mayor prevalencia y Albendazol + Ivermectina vs Mebendazol + Ivermectina	67
Anexo 6-B. Distribución comparativa de <i>Ascaris lumbricoides</i> por género, edades con mayor prevalencia y Albendazol + Ivermectina vs Mebendazol + Ivermectina	67
Anexo 6-C. Distribución comparativa de <i>Trichuris trichiura</i> y <i>Ascaris lumbricoides</i> por género, edades con mayor prevalencia y Albendazol + Ivermectina vs Mebendazol + Ivermectina	67

INTRODUCCIÓN

En la gran mayoría de las regiones tropicales y subtropicales del mundo en vías de desarrollo, las infecciones por helmintos, particularmente los geohelminetos: las uncinarias (*Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale*), *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* y *Schistosoma mansoni*, constituyen un reto a la salud pública y al desarrollo.

Se estima que actualmente hay 4,5 millardos de personas a riesgo de infección de geohelmintiasis en el mundo y las estimaciones del número de casos de *A. lumbricoides* asciende a 807 millones, 604 millones de casos de *T. trichiura*, 576 millones de casos de uncinarias y 207 millones de casos de esquistosomiosis¹.

Dadas las características de los ciclos de transmisión de las geohelmintiasis, los cambios de su manifestación epidemiológica se presentan en situaciones ambientales y socioeconómicas definidas como de mayor riesgo: mala o insuficiente alimentación, condiciones de vivienda precaria, situaciones que favorecen el contacto con tierra contaminada (especialmente de los niños pequeños), falta de saneamiento o saneamiento inadecuado, carencia de agua potable o malas condiciones de aprovisionamiento de agua, falta de higiene en la preparación y almacenamiento de los alimentos².

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 pobres³. Y se demostró en varios países que la implementación de esta estrategia, en forma sustentable, conllevaba a la disminución dramática tanto de la morbilidad y mortalidad, como de la transmisión. En tal sentido, la Asamblea Mundial de Salud aprobó la Resolución 54.19 endosando el tratamiento regular a grupos de alto riesgo, particularmente a niños en edad escolar, como la mejor manera de reducir la morbilidad y mortalidad⁴. En tal sentido, los países signatarios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) fueron conminados a intensificar la aplicación de esta medida de control en áreas de elevada transmisión, y a su vez monitorear la calidad y eficacia de las drogas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar que las infecciones helmínticas de baja intensidad son a menudo asintomáticas, sus efectos sobre el estado nutricional y sistema inmunológico de la población, son bien conocidos: anemia por deficiencia de hierro, malnutrición proteica, estancamiento de crecimiento en niños, desnutrición y dolor abdominal entre varios. Sin embargo, la prevención y el control de las geohelmintiasis son ahora más factibles que antes en razón del descubrimiento de medicamentos inocuos y eficaces, del mejoramiento y la simplificación de algunos procedimientos de diagnóstico y de los progresos logrados por entender mejor la biología de la población de los nemátodos. Cabe destacar que en las últimas décadas se ha puesto énfasis en el control de las geohelmintiasis, en poblaciones humanas, mediante el empleo masivo de antihelmínticos de amplio espectro, por intermedio de programas o proyectos tanto locales como nacionales^{5,6,7}.

Dichos programas centran sus esfuerzos de control en la reducción de la proporción de aquellos individuos infectados con elevadas cargas parasitarias en áreas endémicas. Entre el conjunto de medidas para el logro de este propósito se tiene: 1) reparto masivo de drogas orales, cuyo objetivo es reducir las cargas parasitarias y la transmisión; 2) saneamiento ambiental, con miras a reducir la contaminación por el agua y el suelo; y 3) charlas sanitarias, cuyo propósito es la promoción de comportamientos saludables para prevenir las infecciones helmínticas. Ha sido demostrado fehacientemente que el reparto semestral de antihelmínticos produce una reducción global de 20% de la prevalencia, y una disminución de 88% de la carga parasitaria en personas con muy elevadas cargas^{1,2,5,6}.

La Organización Mundial de la Salud estima que existe alrededor de un millardo de personas infectadas y unos 600 - 750 millones de casos con *Trichuris trichiura* en el mundo^{1,2,5}. Una importante proporción de esas infecciones son asintomáticas. Pero cuando las cargas se tornan elevadas las consecuencias a la salud pueden ser devastadoras: disenterías con prolapsos rectales, anemia severa por déficit de hierro, cuya presencia en embarazadas tiene graves consecuencias para los fetos al igual que en niños pequeños,

retardo de crecimiento y déficit en la capacidad intelectual de los niños, así como la presencia de dedos en palillos de tambor, y la merma en la actividad física en escolares⁵⁻¹¹.

Si bien las infecciones por *Trichuris trichiura* afectan a todas las edades, es entre las poblaciones pediátricas, mujeres jóvenes y embarazadas donde las infecciones prolongadas causan sus mayores estragos, manifestados por retardo en el desarrollo pondero-estatural e intelectual durante la infancia y la niñez, depleción de las reservas de hierro en mujeres que desmejora la vida productiva, bienestar y calidad de vida, y por otra parte con efectos deletéreos para los fetos en embarazadas ferropénicas^{8,11}.

No obstante, ha quedado muy bien establecido que con los tratamientos disponibles es posible revertir y prevenir la enfermedad en áreas endémicas en el mundo entero^{4,7}.

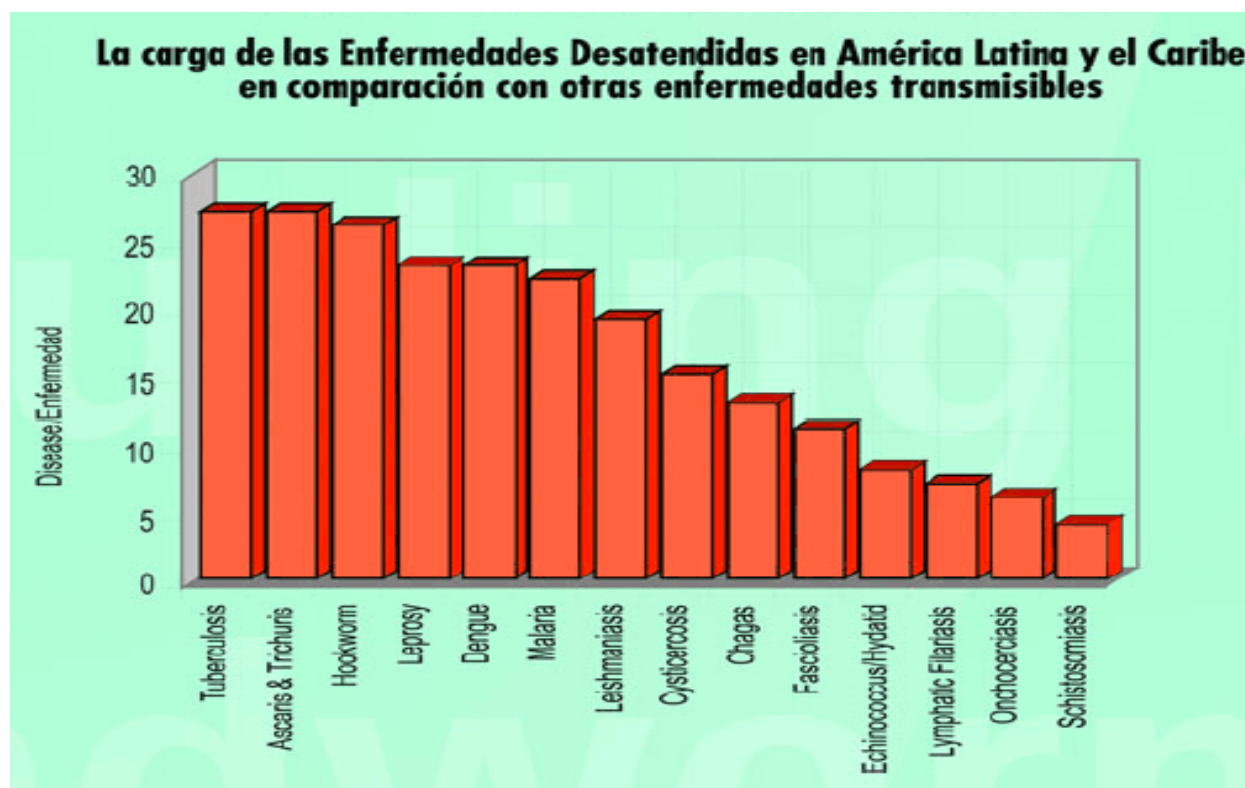
La Organización Panamericana de la Salud resalta en su Programa de Enfermedades Desatendidas^a que las infecciones por ascárides y tricocéfalos en conjunto, así como las uncinarias, ocupan el segundo y tercer lugar respectivamente entre las enfermedades desatendidas en América Latina y el Caribe en comparación con otras enfermedades (Gráfico 1). Sus cargas como enfermedades desatendidas superan 25% en comparación con otras enfermedades transmisibles del área, tomando en cuenta la discapacidad y carga de sufrimiento generadas y la amplitud de la población afectada, son tan solo aventajados por la tuberculosis. Esto denota la magnitud del padecimiento acumulado entre los estratos sociales desprivilegiados por una parte, pero también la poca inversión de la industria farmacéutica en generar nuevas drogas para el tratamiento de estas patologías. Las cifras en los barrios pobres alcanzan con frecuencia 50% y hasta 95% en algunas tribus¹². Además, cuantificar el efecto atribuido a las parasitosis intestinales sobre la educación y el desarrollo económico es difícil. Las pocas actividades desarrolladas por el programa nacional de Lucha contra la Anquilostomiasis y otros Parásitos Intestinales en los últimos años, debido

^a Las enfermedades desatendidas son un grupo de enfermedades parasitarias y otras enfermedades infecciosas que generalmente se caracterizan por la inversión históricamente baja del sector farmacéutico y que principalmente afectan a los grupos más desprivilegiados de la sociedad.

a los esfuerzos centrados en combatir malaria y dengue, denota también esa desatención acumulada.

Históricamente Venezuela fue superando las elevadas tasas de infecciones (> 80%) por parásitos intestinales registradas durante las décadas 20 al 60 en sucesivas evaluaciones, gracias a los esfuerzos de saneamiento del medio. Curiosamente las cargas parasitarias eran bajas. En Aragua, durante los años 1950-54 las tasas generales por anquilostomideos fue de 40% para el distrito Mariño y 28% para el distrito Zamora; y de las evaluaciones realizadas 1950 y 1951 las tasas por infecciones a *T. trichiura* alcanzaron 89 y 90% globalmente en ese estado. Ya para 1960, Aragua no cifró muertes por anquilostomideos¹³.

Gráfico 1



Fuente: Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (www.ops.org). Carga de las Enfermedades Desatendidas en América Latina y el Caribe en comparación con otras enfermedades transmisibles. 2008.

No obstante el impacto logrado a nivel de comunidad en disminuir la prevalencia por geohelminfos, se ha evidenciado que la administración masiva y periódica de los antihelmínticos empleados por los programas 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 parásitos¹⁴. Además, se ha observado la rápida reinfección después de los tratamientos masivos¹⁵, con la subsiguiente disminución de su eficacia por uso prolongado¹⁶, contribuyendo así al desarrollo de la resistencia como se ha documentado en la medicina veterinaria^{17, 18}.

Desafortunadamente pocos antihelmínticos nuevos han sido desarrollados para el tratamiento de los nemátodos en los últimos 30 años¹⁹. 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 control²⁰, a pesar de su amplio espectro de acción²¹. Esto indudablemente implica un mayor costo para la administración masiva por los programas nacionales. Nitazoxamida no ha sido tan exitoso para el tratamiento de nemátodos. 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 única²².

Las perspectivas de contar con vacunas contra los geohelminfos 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 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 rentable²³.

Todo este panorama obliga al uso continuado de las pocas drogas existentes en el mercado hasta ahora, con todas las limitaciones, por varios años en el porvenir.

JUSTIFICACIÓN

A pesar que los benzimidazoles albendazol y mebendazol, así como levamisol y pamoato de pirantel, han sido establecidos como drogas esenciales para el tratamiento masivo¹, a dosis única, por ser las más eficaces contra los nemátodos^{7,23}, no obstante, en la práctica, se prefiere emplear albendazol y mebendazol por razones logísticas.

A pesar del uso frecuente, sostenido y masivo, desde hace décadas, de los imidazoles, y en años más recientes de ivermectina, por nuestro Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS), el Programa de Lucha contra la Anquilostomiasis y otros Parásitos Intestinales en Venezuela no ha hecho un monitoreo de la calidad y eficacia de estas drogas.

Es importante señalar que hasta el presente no se han ejecutado ensayos clínicos comunitarios para conocer la eficacia de las drogas administradas por el programa, ni tampoco las otras esenciales, tanto como monoterapias o terapias combinadas.

Este aspecto es de importancia para conocer o actualizar la eficacia de los esquemas terapéuticos largamente empleadas, dada las variaciones de las tasas de curación, y determinar los posibles fracasos terapéuticos que puedan surgir. De allí la importancia de realizar este ensayo para evaluar monoterapias y esquemas combinados mediante un ensayo clínico comunitario.

Con la información obtenida, el Programa de Lucha contra la Anquilostomiasis y otros Parásitos Intestinales podría planificar sus estrategias, con base en la monoterapia o terapia combinada, para disminuir la morbilidad y mortalidad, la carga parasitaria y los posibles fracasos terapéuticos, según área y por edad.

Mediante las acciones de control a corto, mediano y largo plazo, se podría reducir la frecuencia de las complicaciones severas ocasionadas por los nemátodos; se disminuiría el impacto deletéreo sobre el crecimiento pondo-estatural y el rendimiento escolar de los niños; y en consecuencia, la prevalencia disminuiría y podría mantenerse baja en el tiempo.

Además, la descarga de huevos por los geohelminos se rebajaría entre la población mayormente infectada; y las tasas de reinfección se reducirían de manera importante, con un impacto significativo en la prevalencia local, regional y nacional.

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar la eficacia de cuatro esquemas antihelmínticos para el control de *Trichuris trichiura* en comunidades del estado Aragua.

Objetivos Específicos

1. Determinar la prevalencia y la distribución global de geohelminfos y la intensidad de la infección en comunidades del estado Aragua.
2. Establecer la prevalencia y la distribución específica de geohelminfos y la intensidad de la infección en comunidades del estado Aragua.
3. Cuantificar la eficacia de monoterapias con mebendazol y albendazol versus las combinaciones de mebendazol + ivermectina y albendazol + ivermectina para el tratamiento de *Trichuris trichiura* y otras parasitosis intestinales.
4. Precisar la tasa de reducción de huevos por gramo de heces con los esquemas terapéuticos empleados.
5. Detectar los posibles fracasos terapéuticos con el uso de monoterapias y terapias combinadas.

MARCO TEÓRICO

Geohelmintos

Los geohelmintos son helmintos o gusanos que parasitan el intestino del ser humano y tienen en común la necesidad de cumplir una etapa de su vida en el suelo²⁴.

Las materias fecales de las personas parasitadas contienen huevos puestos por los gusanos adultos hembras que se encuentran en el intestino. Cuando las materias fecales llegan de alguna manera al suelo, también llegan esos huevos.

En el suelo, dependiendo de las condiciones adecuadas de humedad, temperatura, sombra, tipo de suelo y riqueza orgánica, los huevos resisten y maduran hasta que son ingeridos por otras personas.

En algunas especies los huevos, al madurar, liberan larvas que establecen un ciclo de vida libre en el propio suelo. En este caso son las larvas que infectan a otras personas penetrando a través de la piel que toma contacto con el suelo contaminado.

Ciclos de Vida

La secuencia de desarrollo de los geohelmintos se caracteriza por ser de tres tipos de ciclos: directo, directo modificado y directo modificado con penetración de la piel²⁴.

Ascaris lumbricoides es un nematodo (gusano redondo) que puede medir entre 15 y 35cm de longitud y hasta 6mm de diámetro. Los adultos viven libres en la luz del intestino delgado donde copulan y las hembras ponen huevos que son eliminados por las materias fecales. Los huevos llegan al exterior en forma inmadura y si las condiciones ambientales son favorables desarrollan en su interior una larva de primer estadio (L₁) que, protegida por las cubiertas del huevo, puede permanecer viable en el exterior durante largos períodos (años)²⁴. Esta larva se transforma en otra larva de segundo estadio (L₂) de tipo rabditoide antes de que el huevo sea infectante. Cuando estos huevos embrionados son ingeridos, la larva que emerge atraviesa la mucosa intestinal delgado, alcanzan los linfáticos

mesentéricos y cae a la circulación sanguínea, pasando luego sucesivamente por el hígado, corazón derecho y pulmones al tiempo que va madurando por etapas. Luego atraviesa la pared del alvéolo iniciando una migración ascendente por el árbol respiratorio hasta la tráquea, franquea la epiglotis y pasa a la faringe para ser deglutida. Durante su estancia en los pulmones, las larvas mudan dos veces (L_3 y L_4), pero únicamente sobreviven aquellas que han sufrido metamorfosis hasta el cuarto estadio (L_4) migrando hacia los alvéolos. Estos L_4 son deglutidos cuando la persona tose. En este momento tiene poco más de 1mm de longitud. Cuando llega al intestino delgado, continúa su crecimiento y maduración hasta llegar al estado adulto. El ciclo completo puede tomar unos 2 meses para que aparezcan huevos nuevos en las heces²⁴.

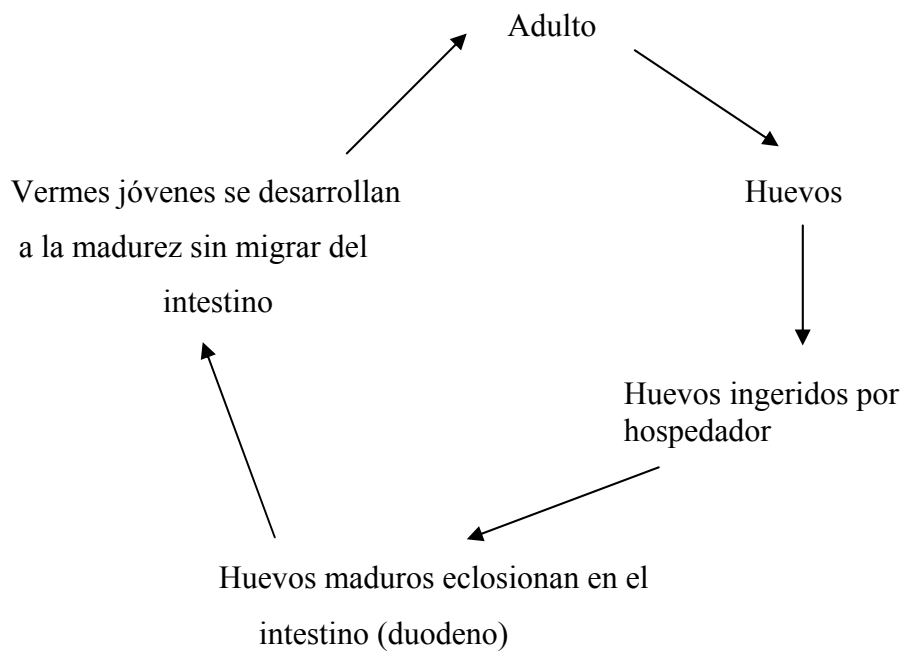
Trichuris trichiura es un nematodo que vive en el intestino grueso, parasitando preferentemente las regiones ceco-apendicular y rectales. Las hembras miden de 35 a 50mm y los machos de 20 a 25mm de longitud. Su aspecto es característico: delgado como un pelo en los 2 tercios anteriores que introduce en las criptas glandulares del colon, y grueso en su tercio posterior. Los huevos no segmentados requieren un mínimo de 10 días para desarrollarse en el suelo, En condiciones menos favorables esta fase puede tomar varios meses. Después de ser ingeridos, toma unos 30 días para el crecimiento de las larvas y al alcanzan la adultez son capaces de liberar huevos²⁴.

Las personas adquieren la infección por ingestión de huevos que maduraron y desarrollaron una larva estando en el suelo. Cuando llegan al intestino los huevos eclosionan y las larvas maduran en la luz hasta alcanzar el estado adulto.

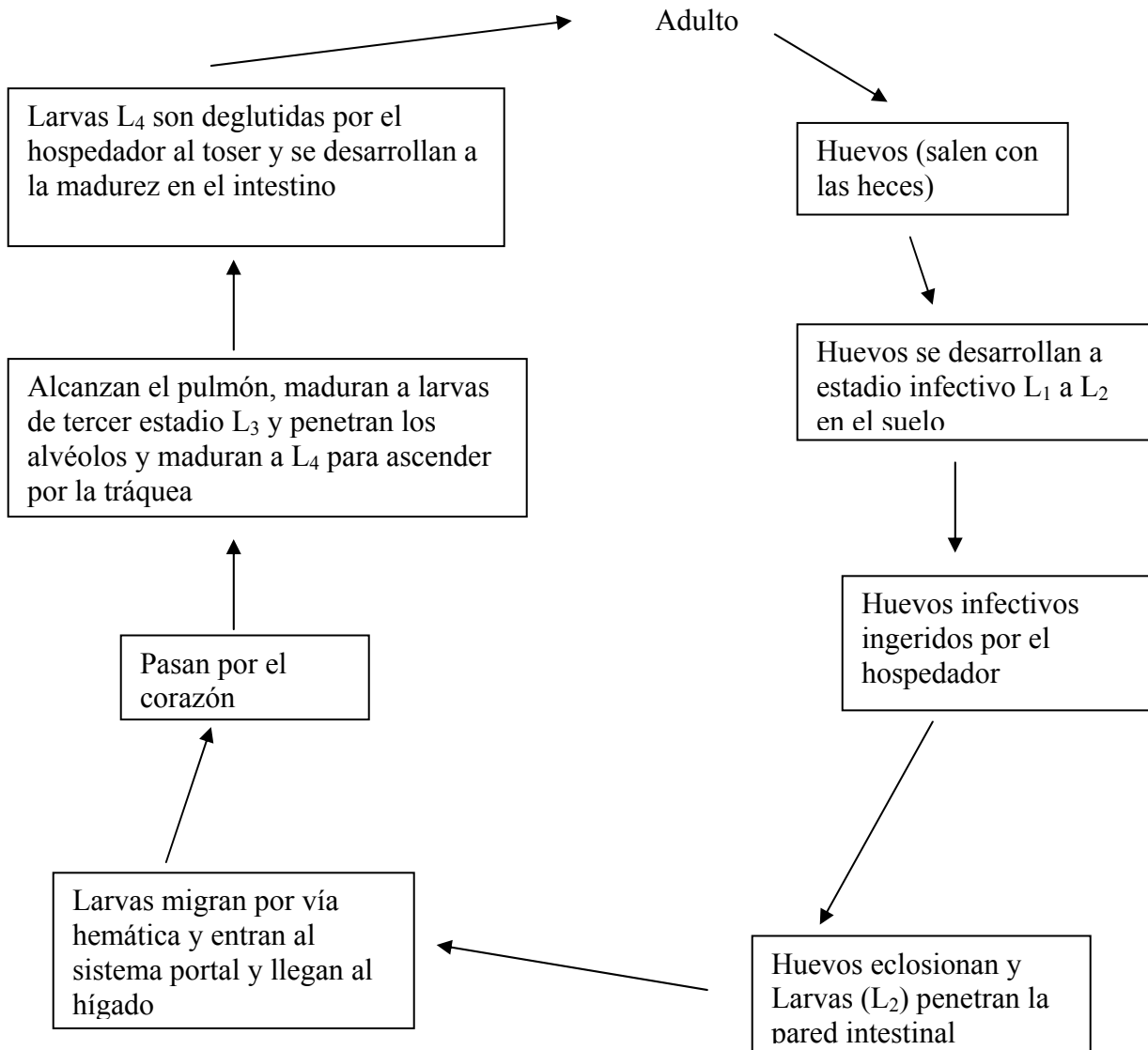
Las uncinarias *Necator americanus* y *Ancylostoma duodenale* son indistinguibles en su estadio de huevo y sólo pueden ser diferenciadas en sus formas de vermes adultos. Los machos miden de 5 a 11mm y las hembras de 9 a 13mm y, en general, los gusanos de *A. duodenale* son más largos y grandes. Las larvas filiformes penetran la piel al ponerse en contacto con suelos húmedos, sueltos y sombreados donde ellas se desarrollan. Las larvas viajan por el torrente sanguíneo, pulmón y se alojan finalmente en la porción superior del intestino delgado donde alcanzan la madurez. Sus placas bucales cortantes causan

destrucción tisular acompañado de micro hemorragias intestinales que ocasionan pérdidas hemáticas a los infectados entre 0,03 a 0,06ml de sangre diariamente por gusano. Con el tiempo, esto ocasiona una anemia secundaria, al igual la desnutrición y avitaminosis. El ciclo completo toma alrededor de 6 a 8 semanas²⁴.

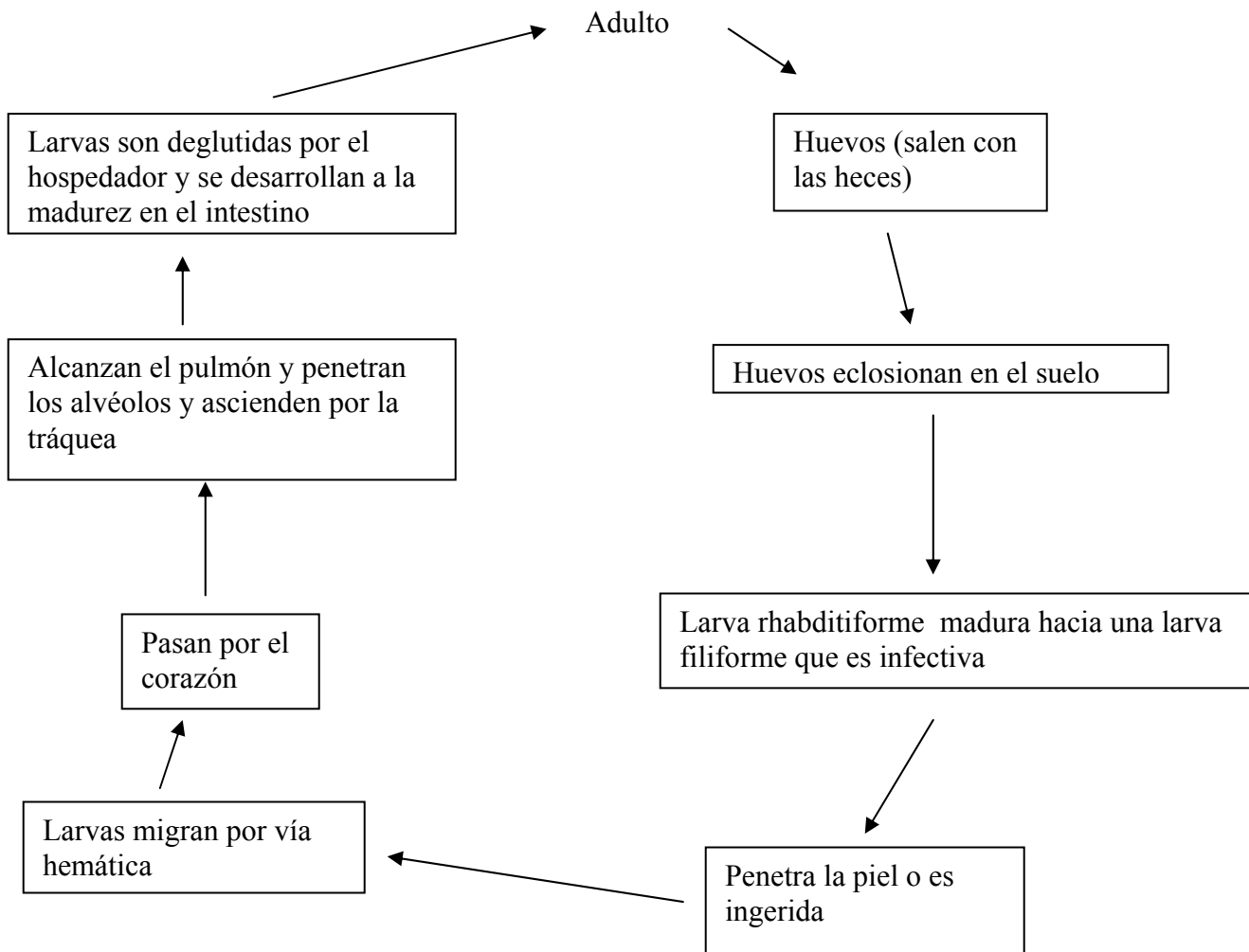
1. Ciclo directo²⁴ - *Trichuris trichiura*



2. Ciclo Directo Modificado²⁴ – *Ascaris lumbricoides*



3. Ciclo Directo Modificado con penetración de la piel²⁴ – Anquilostomídeos o Uncinarias (*Necator americanus* y *Ancylostoma duodenale*)



Epidemiología²⁴

¿Cómo llegan hasta nosotros?

Las formas infectantes de los geohelminos (huevos o larvas) se hallan en el suelo contaminado con heces humanas, cuando existen condiciones de humedad, temperatura y riqueza en detritus orgánico adecuadas para su sobrevivencia, maduración y desarrollo.

La infección de las personas es consecuencia de la ingestión de tierras, alimentos o agua contaminados con huevos embrionados infectantes, o por la penetración directamente a través de la piel de larvas infectantes que se encuentran en el suelo contaminado por andar descalzos. Los grupos de edad menores de 15 años son mayormente vulnerables a las infecciones por geohelminos y el grado de infección disminuye con la edad, a tal punto que las infecciones por geohelminos en personas mayores de 65 años son mínimas.

La expansión de los asentamientos de grupos humanos hacia áreas con carencia de saneamiento, deficiente provisión de agua potable y otras necesidades básicas insatisfechas, explica la permanencia de áreas endémicas. Igualmente, la situación de empobrecimiento crítico de estas poblaciones se acompaña de diversos factores determinantes que favorecen claramente el aumento de la prevalencia de éstas y otras enfermedades transmisibles:

- vivienda precaria
- hacinamiento
- deficiente disposición de las excretas humanas
- contaminación de alimentos y agua de consumo
- carencias nutricionales
- dificultades de acceso a los servicios de salud
- acumulación de residuos sólidos
- convivencia estrecha con vectores
- modificaciones en los drenajes naturales de las aguas pluviales
- acumulación de aguas residuales
- creación de microclimas vinculados a los factores anteriores

Todo esto posibilita el desarrollo de un ambiente rico en sustancias orgánicas y colabora con el proceso de contaminación del entorno, determinando un creciente fecalismo ambiental y la evolución en el suelo de diversos agentes.

¿Qué producen?

Los síntomas y signos habituales son en general inespecíficos, muchas veces vagos y de difícil definición clínica:

- dolor abdominal
- diarrea
- alteraciones del apetito y pérdida de peso
- detención del crecimiento
- nerviosismo, inquietud, bajo rendimiento escolar
- alteraciones del comportamiento

Estas parasitosis pueden condicionar la vida de las personas afectando su estado nutricional y su desarrollo. Algunos de estos parásitos determinan complicaciones, como la oclusión intestinal, que muchas veces pueden ser muy graves y ocasionar intervenciones quirúrgicas de emergencia o la muerte.

Farmacología clínica de antihelmínticos

De las revisiones extensas y comparativas de la eficacia de los antihelmínticos^{25,26,27} se concluye que existe un reducido arsenal de antihelmínticos de importancia para el tratamiento de infecciones helmínticas en humanos, a saber: albendazol, mebendazol, levamisol, pamoato de pirantel, dietilcarbamazina, ivermectina y praziquantel. De ellos, los benzimidazoles albendazol y mebendazol, levamisol y pamoato de pirantel, están reseñadas como drogas esenciales para el tratamiento masivo por la OMS¹, a dosis única, por ser las más eficaces contra los nemátodos^{7,23-33}. Sin embargo, hasta el presente no ha habido comparaciones entre estas cuatro drogas en cuanto a eficacia se refiere²².

En la práctica, de las cuatro, se prefiere emplear albendazol y mebendazol a dosis únicas para los tratamientos masivos debido a que no hay que pesar a los niños para fijar las dosis, y son absorbidos en mínimas cantidades sin efectos deletéreos. Pero en años recientes se ha ido administrando ivermectina en combinación con ellos, debido a que la filariasis se ha ido convirtiendo en un problema importante de salud pública en el continente africano, y esta droga es eficaz para tratar *Strongyloides stercoralis*^{1,6,7,26}.

Entre las alternativas para tratar adecuadamente las infecciones por *Trichuris trichiura* se ha ensayado diversas dosis múltiples y combinaciones de drogas antihelmínticas²⁴⁻³⁰. 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. Sin embargo, una revisión extensa de varios trabajos de investigación indica que las tasas de curación para *Trichuris trichiura* alcanzan un rango de entre 38% y 100% con albendazol y entre 28% a 99% con mebendazol, respectivamente, en algunos lugares del mundo^{7,24-30,32}, principalmente en el continente africano; y de manera similar, la tasa de reducción de huevos cifra en promedio 80% y 99% para cada droga respectivamente. Dosis únicas de mebendazol, albendazol y pamoato de pirantel demuestran altas tasas de curación contra *A. lumbricoides*, cifrando 88%, 95% y 88% 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^{24,25,27-30,32}. 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 mebendazol³³.

A pesar de los diversos esquemas de tratamiento con estas dos drogas los resultados de su eficacia han fluctuado por diversas razones²⁴⁻²⁶: 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 nemátodos.

La administración de mebendazol y albendazol han contribuido sustancialmente en mantener bajas tasas de prevalencia en la población venezolana. Cabe destacar que la prevalencia global de *Trichuris trichiura* en Venezuela ha sido reducida de 82,0% para 1939 a un promedio estable de 30% durante los años 1996 a 2000. No obstante, entre 1939 a 2000, la trichuriasis siempre ha prevalecido por encima de todas las otras geohelminiasis bajo control del Programa de Lucha contra la Anquilostomiasis y otras Parasitosis Intestinales, aunque con cargas parasitarias bajas³³. La respuesta al porqué de la persistencia de esta mayor prevalencia de la trichuriasis ha sido atribuida a la baja eficacia de los antihelmínticos en boga. Si bien el Programa de Control había empleado una variedad de antihelmínticos desde 1939, ha dependido en las últimas dos décadas mayormente de mebendazol y albendazol para la administración de tratamientos masivos. Mebendazol fue introducido durante los años ochenta y albendazol unos años después durante la década de los noventa. Mebendazol fue empleado al principio como monoterapia en dosis múltiples (3 días x 100mg), pero a partir de 1989 fue necesario cambiar a la dosis única de 500mg por los datos obtenidos tanto nacional³⁴ como internacionalmente. En cambio albendazol ha sido administrado como dosis única de 400mg desde su introducción. Sin embargo, las amplias variaciones en la eficacia de estas dos drogas son indicativas para ensayar un incremento en la dosis de mebendazol y albendazol, y en segundo término combinar estas drogas con dietilcarbamazina (DEC) e ivermectina³⁵.

Ivermectina es considerada una droga efectiva contra las filarias, y en grados variables también contra *A. lumbricoides*, *S. stercoralis* y *E. vermicularis*, pero menos eficaz contra *T. trichiura* y las uncinaria²⁴. No obstante, se ha demostrado que su uso es más eficaz contra *T. trichiura*, en combinación con Albendazol que como uniterapia, con elevadas tasas de curación y reducción de la carga parasitaria a los 180 y 360 días post-tratamiento³⁶.

Igualmente, se ha demostrado que el uso prolongado de ivermectina, entre 15 a 17 años, tiene un impacto importante contra *T. trichiura*.³⁷

Farmacodinamia

Albendazol y mebendazol pertenecen a los benzimidazoles, antihelmínticos de amplio espectro, que poseen una solubilidad limitada y, por ende, una absorción pobre después de ser administrados por vía oral. Ambas drogas ejercen su acción fijándose a la tubulina β libre, lo que inhibe la polimerización de la tubulina y su transformación en microtúbulos del citoesqueleto, con la subsecuentemente inhibición de la captación de glucosa en las células intestinales y tegumentarias de los nemátodos. Los benzimidazoles se combinan muy selectivamente con la tubulina parasitaria, lo cual ocasiona parálisis de los vermes pero no genera toxicidad en mamíferos²⁴.

Mebendazol fue introducido en 1972 para el tratamiento de los nematodos que infectan a humanos, principalmente *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*. No es absorbido casi en el intestino humano, pero cuando es absorbido se metaboliza en el hígado y es excretado en la bilis. Es particularmente eficaz para las infecciones mixtas. Los regímenes terapéuticos más empleados son: 100mg dos veces al día y por 3 días como esquema individualizado, o una dosis única de 500mg para tratamientos masivos. Ambos regímenes son eficaces, con tasas de curación y reducción de carga de huevos entre 90 y 100%. Sin embargo, el régimen múltiple arroja tasas de reducción de carga de huevos mayores que la dosis única, mientras que las tasas de curación son similares para ambos esquemas terapéuticos. Los efectos adversos por tratamientos están centrados principalmente en dolor abdominal leve y pasajero, diarrea y la migración de vermes por la boca de los pacientes.

Albendazol es un derivado benzimidazol y fue utilizado por vez primera en humanos en 1983. Tan efectivo como mebendazol con tasas de curación y reducción de cargas parasitarias en el orden de 90 a 100% para *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*. Es administrado como dosis única de 400mg. Tiene una semivida de 8-9 horas. Los efectos adversos son leves y suelen ser: dolor

epigástrico, diarrea, mareo, náusea, vómito y reacciones alérgicas en raras ocasiones. Cuando se emplea la droga en forma prolongada (hasta un mes) se ha observado trastornos hepáticos, leucopenia y alopecia²⁴.

Tanto mebendazol como albendazol no son recomendados para ser administrados durante el primer trimestre del período de embarazo o en embarazadas, en general, por los efectos teratógenos documentados en ratones.

Ivermectina fue clasificado originalmente como avermectina, una lactona macrocíclica, a consecuencia de su obtención natural de *Streptomyces avermitilis*. Su estructura fue modificada mediante la reducción de un doble enlace para disminuir su toxicidad en estudios animales, y a partir de allí se le denominó ivermectina. En su estructura posee una mezcla 80:20 de avermectina B_{1a} y B_{1b}. A raíz de los ensayos clínicos exitosos, llevados a cabo en Africa, para el control de la oncocercosis, su uso en humanos fue aprobado por Francia en 1987. No se ha reportado teratogenicidad en roedores, y de 203 recién nacidos de madres que habían recibido la droga durante el embarazo, tampoco hubo diferencias significativas en relación con recién nacidos de madres que no lo habían recibido²⁴. Pocos años después, se vio la importancia de esta droga como antifilárico, y, con cierto éxito, contra los nemátodos.

Ivermectina provoca un incremento en la entrada de Cl⁻, a través de canales independientes del receptor GABA, provocando una hiperpolarización en el sistema nervioso, inhibiendo la neurotransmisión, y subsecuentemente parálisis muscular en los parásitos. Se absorbe por vía oral y su vida media alcanza 12 horas. Entre sus efectos colaterales produce fiebre, mareo, diarrea, cefalalgia, urticaria e hipotensión ortostático; todas esas manifestaciones son atribuidas a la eliminación de microfilarias²⁴.

Resistencia a los antihelmínticos

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 extenderse²⁵ por el uso de las monoterapias más frecuentes basados en mebendazol y albendazol. Además, no son muchos los países que pueden sostener programas masivos de manera prolongada, y de allí la necesidad de idear nuevas estrategias de prevención. Pero las opciones son pocas y desafortunadamente, como en otras patologías tropicales, hay demasiado énfasis en usar sólo medicamentos para su control. Se menciona de oficio, o escasamente, la necesidad o importancia del saneamiento ambiental como solución más perdurable.

Por otra parte, los planes de contar con el desarrollo eventual de una vacuna de uso masivo contra las uncinarias, mediante la combinación de dos antígenos, con miras a atacar estos parásitos a nivel del desarrollo del estadio larvario 3, y en la etapa de adulto de su ciclo, aún no está al alcance de los programas por su inviabilidad financiera al no poder ser adquirida por países pobres²².

Hasta el presente se ha demostrado que el desarrollo de la resistencia a los antihelmínticos, específicamente a los antihelmínticos benzimidazoles, se debe al polimorfismo de un solo nucleótido, que causa una sustitución aminoácida de fenilalanina por tirosina en la β -tubulina parasitaria, a nivel del codón 200 de *T. trichiura*³⁸. De manera similar, un polimorfismo de otro nucleótido, a nivel del codón 167, o un cambio de glutamato por alanina en el codón 198. Hasta el presente se ha podido identificar un solo gene de la β -tubulina. Es posible que *T. trichiura* transporte un solo isotipo de la β -tubulina y un solo cambio molecular en esa β -tubulina podría resultar en la resistencia a los antihelmínticos benzimidazoles³⁸.

Por otra parte, es preciso reseñar la importancia de los receptores acetilcolina-nicotínicos que han facilitado el desarrollo de una nueva clase de antihelmínticos anticolinérgicos. Estos receptores se encuentran presentes en los músculos de los nematodos y son blancos de los antihelmínticos colinérgicos levamisol, pamoato de pirantel y oxantel. Estas drogas, al fusionarse con dichos receptores, abren los canales iónicos que conllevan a la contracción muscular y parálisis espástica de los vermes. Recientemente se ha demostrado que alterando la estoiquiometría de estos receptores, inyectando diferentes razones de

cARN, se pudo reproducir *in vivo* dos de los tres subtipos farmacológicos de los receptores acetilcolina-nicotínicos presentes en las células musculares de *A. suum*³⁹. Se demostró que modificando el nivel de expresión de una sola subunidad receptora, alteraba dramáticamente la eficacia de algunos antihelmínticos. A razón de 5:1 los ortólogos de Asu-UNC-38 y Asu-UNC-29 de esos receptores, se pudo inducir una respuesta por la nicotina como agonista, levamisol parcialmente agonista, una respuesta a oxantel, pero sin respuesta a pirantel. Al invertir la razón, 1:5, levamisol fue agonista, nicotina parcialmente agonista, respuesta favorable a pirantel, pero sin respuesta a oxantel³⁹.

Dado que se creía que una resistencia parasitaria a levamisol o pirantel podría solventarse administrando oxantel. Ahora se comprende mejor que los receptores acetilcolina-nicotínicos contienen las mismas subunidades L- y N- y la potencialidad de desarrollar resistencia tanto a ambas clases de antihelmínticos colinérgicos es mayor. Esta comprensión facilitará a futuro drogas nuevas que podrían interactuar con estos receptores y ser más específicas.

METODOLOGIA

Área del Estudio

Comunidades de los municipios Mariño y Zamora del estado Aragua. Fueron escogidos al azar conforme al tamaño muestral. 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

El Universo fue conformado por las comunidades de los municipios Mariño y Zamora del estado Aragua.

Tamaño de la Muestra

Con el propósito de realizar una prueba con base en la población para determinar la eficacia de los esquemas terapéuticos administrados, en forma de monoterapias o terapias combinadas, se estableció a nivel de 95% de certeza y 10% como margen diferencial mínimo aceptable de eficacia a ser lograda, con el objetivo de tomar en cuenta su potencialidad para los fines terapéuticos en masa por el Programa de Lucha contra la Anquilostomiasis y otros Parásitos Intestinales⁴⁰. En consecuencia, tomando en cuenta que la prevalencia global de trichuriasis en el estado Aragua alcanza históricamente 26%, con una estimación de prevalencia de 36% en la actualidad, se procedió al cálculo del tamaño de la muestra con base en la comparación entre dos proporciones con precisión absoluta cuya fórmula arroja un total de 160 personas requeridas para cada uno de los 4 esquemas de tratamiento, para un gran total de 640 sujetos infectados con geohelminos a para ser tratados con cuatro esquemas de medicamentos:

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

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 600mg; 2) Esquema único de albendazol 400mg; 3) Esquema combinado de ivermectina a razón de 200µg/kg día + mebendazol 600mg; 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.

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

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

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-Katz⁴¹ para determinar tanto la prevalencia de los diferentes tipos de geohelmintos, 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 aleatorios⁴². Ni el investigador principal, ni los técnicos de laboratorio, ni los sujetos tenían conocimiento de los tratamientos administrados o recibidos.

Aspectos Éticos

El protocolo fue discutido con la Comisión de Ética del Ministerio de Salud. No obstante, no surgieron inconvenientes por cuanto se consideró que eran antihelmínticos de uso rutinario del Programa de Lucha contra la Anquilostomiasis y otras Parasitosis Intestinales. 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.

Plan de Análisis para Objetivos Específicos 1 y 2

1. Total de muestras coproparasitoscópicas evaluadas al inicio, luego los totales de muestras examinadas en las evaluaciones post-tratamientos a los 7 y 21 días.
2. Cálculo del promedio de edad entre los participantes; y la distribución de los géneros.
3. Cálculo de prevalencias (proporciones) de manera global y específico de geohelminths por comunidad, género, edad.
4. Cálculo de la distribución de helmintos por especie. Cálculo de la prevalencia del tipo de parásito y su relación con respecto a la edad y género.
5. Cálculo de la carga parasitaria mediante promedios aritméticos y sus desviaciones estándar, y su clasificación subsecuente según criterios de OMS.
6. Elaboración de cuadros y gráficos.

Plan de Análisis para Objetivo Específico 3

1. Distribución de tratamientos administrados según proceso aleatorio.
2. Distribución de los tipos de tratamientos según edad, género y tipo de parásito.
3. Cálculo de tasas de curación a los 7 días post-tratamiento según esquema de tratamiento, y por género y edad. Cálculo de la eficacia de las monoterapias vs terapias combinadas a los 7 días.
4. Cálculo de tasas de curación a los 21 días post-tratamiento según esquema de tratamiento, y por género y edad. Cálculo de la eficacia de las monoterapias vs terapias combinadas a los 21 días.
5. Tasa de curación según especies parasitarias; tasas de curación con relación al esquema de tratamiento por especie y según género.
6. Elaboración de cuadros.

Plan de Análisis para Objetivos Específico 4

1. Cálculo de la reducción porcentual de huevos por gramo de heces (carga parasitaria) según especie parasitaria.
2. Elaboración de cuadros.

Plan de Análisis para Objetivos Específico 5

1. Distribución de esquemas de tratamiento según género y grupo de edad entre los no curados a los 21 días.
2. Distribución de esquemas de tratamiento según especie parasitaria entre los no curados a los 21 días.
3. Elaboración de cuadros.

Cálculo de Prevalencia Porcentual

El cálculo de la prevalencia^{5,6} de la infección viene dado por:

Prevalencia Porcentual =

$$(\text{Número de personas positivas} / \text{Número de personas evaluadas}) \times 100$$

Umrales para la clasificación de la intensidad de las infecciones según especie

Clasificación de la OMS de la intensidad de las infecciones según contajes de huevos por gramo de heces por especie parasitaria^{5,6}

	Leves	Moderadas	Elevadas
<i>A. lumbricoides</i>	1 – 4.999	5.000 – 49.999	≥ 50.000
<i>T. trichiura</i>	1 – 999	1.000 – 9.999	≥ 10.000
Uncinarias	1 – 1.999	2.000 – 3.999	≥ 4.000

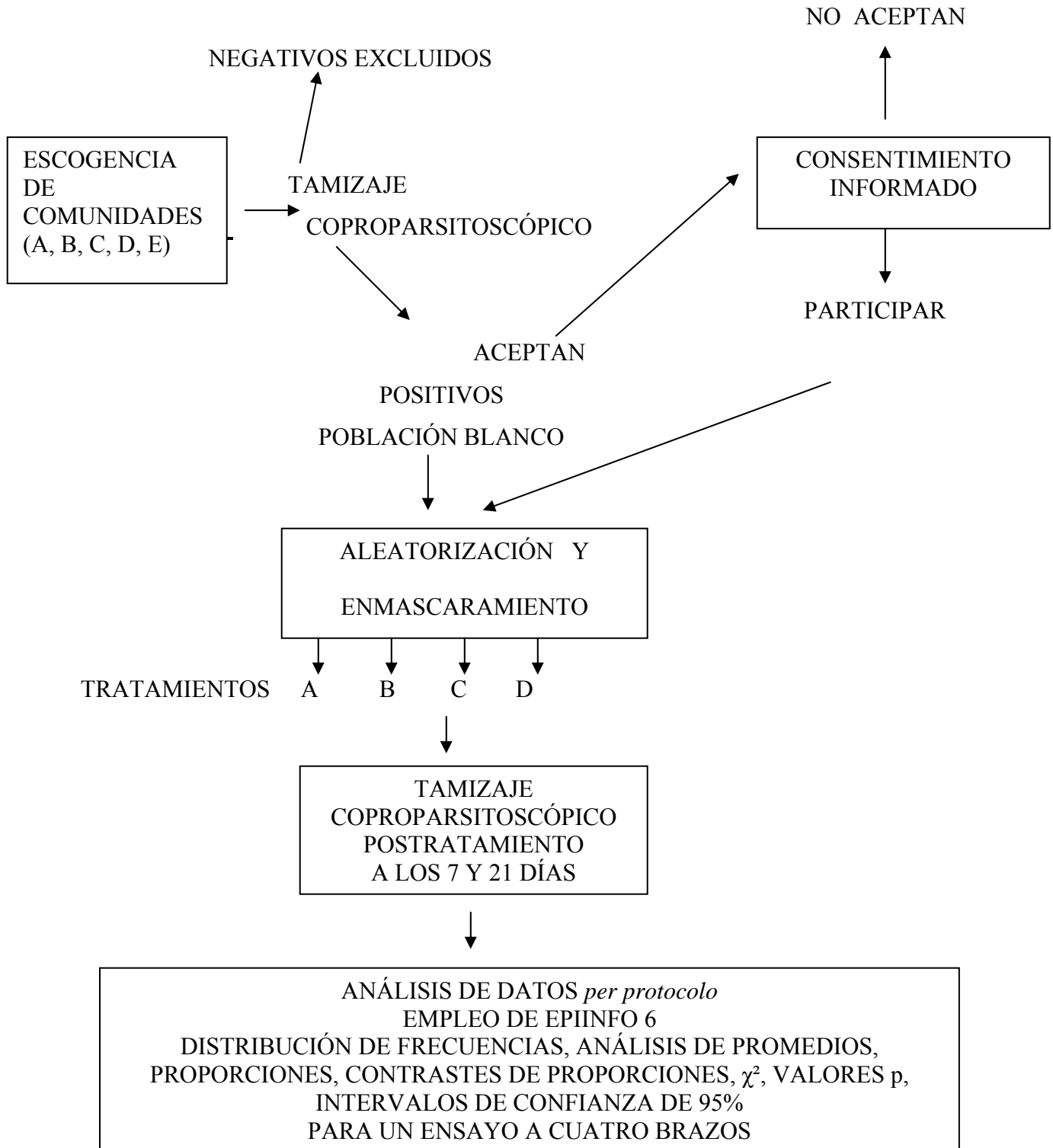
Cálculo de la reducción porcentual de la intensidad de infección

El cálculo de la reducción porcentual de la intensidad de infección^{5,6} viene dado por:

Reducción porcentual de
huevos por gramo de heces =
(hpgh)

$$\frac{\text{promedio aritmético de hpgh antes del tratamiento} - \text{promedio aritmético de hpgh después del tratamiento}}{\text{promedio aritmético de hpgh antes del tratamiento}} \times 100$$

ESQUEMA DE PROTOCOLO



RESULTADOS

A. Objetivos Específicos 1 y 2

Prevalencia, distribución global y específica de geohelminthos 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 (Cuadro 1). 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 coproparasitológicas en la primera y 616 en segunda evaluación post-tratamiento, para un subtotal de 1.232 muestras, y un gran total de 8.202 muestras coproparasitológicas procesadas (Cuadro 2).

Del total de muestras procesadas, se obtuvo la mayor proporción de positivos en Villa Puntita: *Trichuris trichiura* 38,5% (I.C.95%: 30,9-46,4), *Ascaris lumbricoides* 28,9% (I.C.95%: 23,9-34,3), así como las infecciones mixtas 19,8% (I.C.95%: 13,0-28,2). Las uncinarias fueron mayormente detectadas en Mercedes de Paya 46,6% (I.C. 21,2-73,4).

Cuadro 1
Distribución de muestras y fórmula parasitaria por comunidad

Localidad	Muestras	Positivos	IC 95%	<i>T.trichiura</i>	<i>A.lumbricoides</i>	<u>Uncinarias</u>	<u>Mixtas</u>	<u>Otras</u>
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

De las evaluaciones iniciales se obtuvo una prevalencia porcentual de 8,83% (I.C. 95%: 8,2–9,5) (Cuadro 2). La muestra de positivos estuvo conformada por 311 personas de género masculino (50,5%) y 305 de género femenino (49,5%) (Cuadro 3).

Cuadro 2
Información General del total de muestras coproparasitológicas procesadas

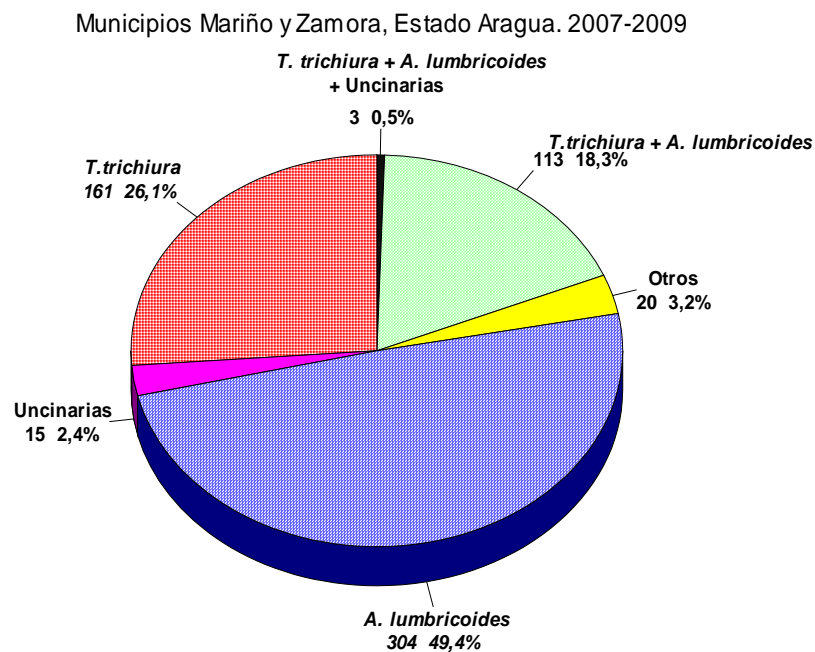
Número de muestras positivas = 616.
Prevalencia Global = $(616/6970) \times 100 = 8,83\%$ (I.C. 95%: 8,2–9,5).
Total de muestras procesadas inicialmente = 6970 muestras
Primera Evaluación = 616 muestras. Segunda Evaluación = 616 muestras.
Total de muestras procesadas = $6970 + 1232 = 8202$ muestras.

Cuadro 3
Distribución de muestras positivas según género

Masculino = 311 (50,5%); (I.C. 95%: 46,4 – 54,5)	Femenino = 305 (49,5%); (I.C. 95%: 45,4 – 53,5)
---	--

Gráfico 2

Distribución de Especie Parasitaria



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. 95%: 22,7–29,7), seguido de las

infecciones mixtas a expensas de *Ascaris lumbricoides* y *Trichuris trichiura* (18,34%. I.C. 95%: 15,3–31,6) (Gráfico 2).

Prevalencia, distribución global y específica de geohelminintos 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 ($p = 0,013$) (Cuadro 4), 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.

Cuadro 4

Distribución absoluta y proporcional de muestras positivas según género y edad

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. $p = 0,013$

Cuadro 5
 Tipo de infección parasitaria según género
 (*)=*E. vermicularis*, *Hymenolepis* spp. *S. stercoralis*. (▪)=*N. americanus* y *A. duodenale*

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	-

$\chi^2 = 6,24$; 6 g.l. $p = 0,39$

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* (Cuadro 5).

Carga parasitaria

La intensidad de las infecciones o cargas parasitarias para todas las especies parasitarias, detectadas en la evaluación inicial, resultó ser leve de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (Cuadro 6).

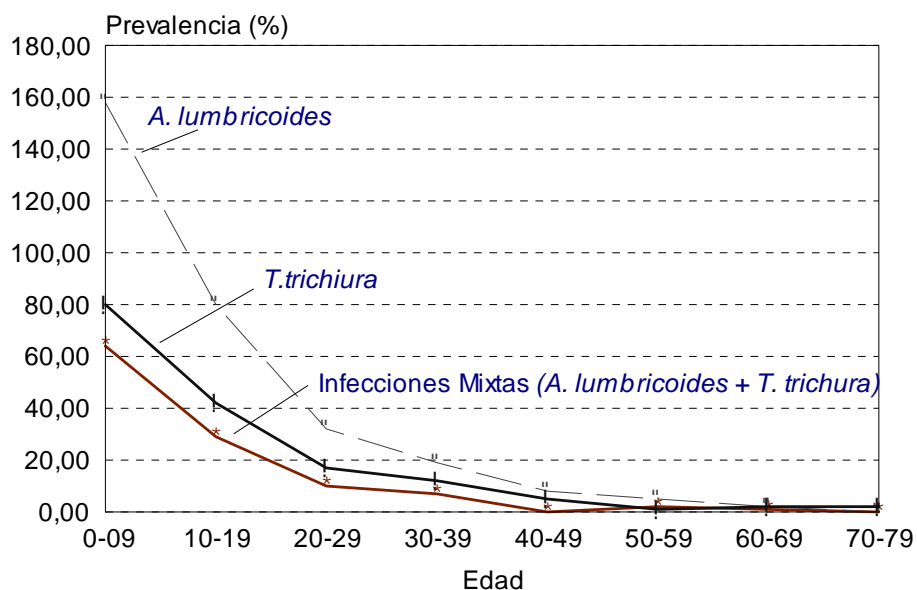
Cuadro 6
Intensidad de las infecciones según especie parasitaria

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

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 de 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 (Cuadro 4) y las prevalencias de los parásitos más detectados exhiben una convexidad típica de conformidad con la edad (Gráfico 3).

Gráfico 3
Prevalencia de *A. lumbricoides*, *T. trichiura* e Infs. Mixtas según Edad
Catorce comunidades del estado Aragua. 2007-2009



Fuente: Cálculo de las prevalencias corresponden a muestras positivas a *T. trichiura* (n = 161), *A. lumbricoides* (n = 304) e Infecciones Mixtas a ambas especies (n = 113)

Estos patrones convexos, tanto infecciones individuales como mixtas, son cónsonos con los patrones epidemiológicos observados mundialmente para estas infecciones en esos grupos de edad⁴⁴. A partir de los 40 años de edad en adelante la prevalencia declinó a menos de 5% de manera general.

La población acumulada de positivos, comprendidos entre las edades de 0 a 19 años, cifró 76,8%(I.C. 95%: 73,2 – 80,0) (Cuadro 7). La morbilidad en la población estudiada no parece surgir azarosamente ($\chi^2 = 54,33$; 42 g.l. $p < 0,00001$), si no refleja un gradiente significativo de la prevalencia con la progresión de las edades: mayor en los primeros años de la vida; menor en la edad adulta avanzada. Esto se explicaría por factores de respuestas inmunológicas debido a la exposición infecciones reiteradas y su efecto acumulativo con el transcurrir del tiempo; y también porque los vermes no logran adosarse con facilidad en los intestinos de los adultos mayores por el aplanamiento de las vellosidades intestinales²⁴.

Cuadro 7
Distribución absoluta y proporcional de especies parasitarias según edad

Edad	<i>T.trichiura</i>	<i>A.lumbricoides</i>	Uncinarias	Otras	<i>T.trichiura</i> + <i>A.lumbricoides</i>	<i>T.trichiura</i> + <i>A.lumbricoides</i> + Uncinarias	Total
0 -9	80(25,3%) 49,6%	158(50,1%) 51,9%	3(0,95%) 20%	9(2,85%) 45%	64(20,3%) 56,6%	1(0,31%) 33%	315(51%)
10-19	42(26,5%) 26,1%	80(30,6%) 26,3%	0	5(3,2%) 25%	29(18,3%) 25,6%	2(1,26%) 66,6%	158(26%)
20-29	17(24,6%) 10,5%	32(46,3%) 10,5%	7(10,1%) 46,6%	3(4,34%) 15%	10(14,5%) 8,8%	0	69(11%)
30-39	12(27,9%) 7,45%	19(44,1%) 6,25%	4(9,3%) 26,6%	1(2,3%) 5%	7(16,2%) 6,19%	0	43(6,98%)
40-49	5(31,25%) 3,1%	8(50%) 2,63%	1(6,25%) 6,6%	2(12,5%) 10%	0	0	16(2,59%)
50-59	1(12,5%) 0,62%	5(62,5%) 1,64%	0	0	2(25%) 1,76%	0	8(1,29%)
60-69	2(40%) 1,24%	2(40%) 0,65%	0	0	1(20%) 0,88%	0	5(0,81%)
70-79	2(100%) 1,24%	0	0	0	0	0	2(0,32%)
Total	161 (26,13%)	304 (49,35%)	15 (2,43%)	20 (3,24%)	113 (18,34%)	3 (0,48%)	616 100%

$\chi^2 = 54,33$; 42 g.l. $p < 0,00001$

B. Objetivo Específico 3

Eficacia de los esquemas terapéuticos

a) Proceso Aleatorio

La distribución de los medicamentos según los cuatro esquemas terapéuticos fue relativamente equitativa entre los tratados (Cuadro 8). No se aprecia un desbalance por la asignación de los tratamientos administrados en favor de uno de los géneros (Cuadro 9). Tampoco se observó diferencias significativas de los tratamientos administrados por especie parasitaria ($p = 0,728$) (Cuadro 10). Una indicación que el proceso aleatorio fue satisfactorio durante el ensayo.

Cuadro 8
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

Cuadro 9
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

No se observó un gradiente de asociación entre especies parasitarias con respecto a los esquemas de tratamiento ($p = 0,728$) (Cuadro 10). Si bien ninguna especie parasitaria fue favorecida por la asignación de los tratamientos, fue evidente el predominó del número de tratados a *A. lumbricoides* y *T. trichiura*, parásitos con la mayor prevalencia en las áreas estudiadas.

Cuadro 10
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., $p = 0,728$

La distribución absoluta y proporcional de los tratados, según la edad, guarda un gradiente de asociación muy significativo ($p < 0,001$) (Cuadro 11), 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.

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 (Cuadros 12 y 13). 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 (Anexos 1 – 6).

Cuadro 11
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., $p = 0,000001$

Cuadro 12
Distribución de *Trichuris trichiura* según edad 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		

Cuadro 13
Distribución de *Ascaris lumbricoides* según edad 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		-----		

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 (Cuadro 14). Se destacó la combinación de albendazol + 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 ($p = 0,129$) (Cuadro 15).

Cuadro 14
Tasa de curación según esquema de tratamiento a los 7 días de postratamiento

Tratamiento	Curado	No curado	No tratado	Total	% Curado	I.C. 95%
Albendazol	121	16	14	151	88,3	81,7-93,1
Mebendazol	132	11	10	153	92,3	86,6-96,0
Albendazol + Ivermectina	147	3	10	160	98,0	94,2-99,5
Mebendazol + Ivermectina	135	3	14	152	97,8	93,7-99,5
Total	535	33	48	616	--	

Cuadro 15
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

Cuadro 16
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., $p = 0,129$

En cuanto a los géneros, no se observó una tasa de curación preferencial entre ellos a los 7 días ($p = 0,58$) (Cuadro 17), ni tampoco en relación con la tasa de curados y no curados en favor de algunos de los esquemas terapéuticos asignados aleatoriamente a ellos ($p = 0,58$) (Cuadro 18).

Cuadro 17
Tasa de curación según género a los 7 días

Género	Curados	%	No Curados	%	No Tratados	%	Total	%
Masculino	270	50,5	19	57,6	22	45,8	311	50,5
Femenino	265	49,5	14	42,4	26	54,2	305	49,5
Total	535	100	33	100	48	100	616	100

$\chi^2 = 1,00$; 2 g.l., $p = 0,58$

Cuadro 18

Distribución de esquemas de tratamiento según género entre los curados a los 7 días

Género	Albendazol	Mebendazol	Albendazol + Ivermectina	Mebendazol + Ivermectina	Total
Masculino	69	68	71	71	279
Femenino	60	68	76	64	268
Total	129	136	147	135	547

 $\chi^2 = 0,94$; 2 g.l., $p = 0,58$

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 ($p = 0,343$) (Cuadro 19). 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 (Cuadro 20) como se vio 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.

Cuadro 19
Tasa de curación según esquema de tratamiento a los 21 días de postratamiento

Tratamiento	Curado	No curado	No tratado	Total	% Curado	I.C. 95%
Albendazol	129	8	14	151	94,1	88,8-97,4
Mebendazol	136	7	10	153	95,1	90,1-98,0
Albendazol + Ivermectina	148	3	9	160	98,0	94,3-99,5
Mebendazol + Ivermectina	135	3	14	152	97,8	93,7-99,5
Total	548	21	47	616	--	

$\chi^2 = 6,77$; 6 g.l., $p = 0,343$

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

Cuadro 20
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

Al concluir la segunda evaluación a los 21 días, ningún esquema terapéutico demostró superioridad a otro (Cuadro 20).

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* ($p < 0,05$) (Cuadro 21) a todos los esquemas administrados. Las uncinarias fueron curadas en 100% (cero huevos por gramo de heces), seguido de *A. lumbricoides* (98,2%) y las infecciones mixtas de *T. trichiura* + *A. lumbricoides* + uncinarias (100%).

Cuadro 21
Tasa de curación según tipo de geohelminto a los 21 días
(*) = *E. vermicularis*, *Hymenolepis* spp., *S. stercoralis*

Parásito	Curado	No Curado	No tratado	Total	% Curado
<i>T. trichiura</i>	145	6	10	161	96,0
<i>A. lumbricoides</i>	270	5	29	304	98,2
Uncinarias	15	0	0	15	100
Otros*	17	3	0	20	85,0
<i>T. trichiura</i> + <i>A. lumbricoides</i>	98	7	8	113	93,3
<i>A. lumbricoides</i> + Uncinarias	1	1	0	2	50
<i>T. trichiura</i> + <i>A. lumbricoides</i> + Uncinarias	1	0	0	1	100
Total	548	21	47	616	88,7

$\chi^2 = 33,19$; 12 g.l., $p = 0,00090$

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%) (Cuadro 21).

No se registró gradiente de asociación alguna ($p = 0,637$) en favor de un tratamiento en particular para la curación de algunas de las especies parasitarias (Cuadro 22).

Cuadro 22

Distribución de las especies parasitarias entre participantes curados según antihelmíntico administrados a los 21 días

(*) = *E. vermicularis*, *Hymenolepis* spp., *S. stercoralis*

Parásito	Albendazol	Mebendazol	Albendazol + Ivermectina	Mebendazol + Ivermectina	Total
<i>T. trichiura</i>	31	35	36	43	145
<i>A. lumbricoides</i>	64	73	75	58	270
Uncinarias	3	2	6	4	15
Otros*	5	2	3	7	17
<i>T. trichiura</i> + <i>A. lumbricoides</i>	26	24	25	23	98
<i>A. lumbricoides</i> + Uncinarias	0	0	1	0	1
<i>T. trichiura</i> + <i>A. lumbricoides</i> + Uncinarias	0	0	1	0	1
Total	129	136	147	135	547

$\chi^2 = 15,36$; 18 g.l., $p = 0,637$

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. (Cuadros 23 y 24).

Cuadro 23
Tasa de curación según género a los 21 días

Género	Curados	%	No Curados	%	No Tratados	%	Total	%
Masculino	279	50,9	10	47,6	22	46,8	311	50,5
Femenino	269	49,1	11	52,4	25	53,2	305	49,5
Total	548	100	21	100	47	100	616	100

$\chi^2 = 0,36$; 2 g.l., $p = 0,833$

Cuadro 24
Distribución de esquemas de tratamiento según género entre los curados a los 21 días

Género	Albendazol	Mebendazol	Albendazol + Ivermectina	Mebendazol + Ivermectina	Total
Masculino	69	68	71	71	279
Femenino	60	68	76	64	268
Total	129	136	147	135	547

$\chi^2 = 0,94$; 3 g.l., $p = 0,82$

C. Objetivo Específico 4

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* (Cuadro 25).

Cuadro 25
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

Interesante observar (Cuadro 21) 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 (215,2).

D. Objetivo Específico 5

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) (Cuadros 26, 27, 28 y 29), 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.

Cuadro 26

Fracasos terapéuticos a *T. trichiura* según edad y género a los 21 días

Edad	0 – 9		10 – 19		20 – 29		Total
	Género		Género		Género		
	M	F	M	F	M	F	
Albendazol	3	1	0	0	0	0	4
Mebendazol	1	0	0	0	0	0	1
Alb + Ivermect	0	0	0	0	0	0	0
Meb + Ivermectr	0	0	0	1	0	0	1
Total	4	1	0	1	0	0	6

Cuadro 27

Fracasos terapéuticos a *A. lumbricoides* según edad y género a los 21 días

Edad	0 – 9		10 – 19		20 – 29		Total
	Género		Género		Género		
	M	F	M	F	M	F	
Albendazol	0	1	0	0	0	0	1
Mebendazol	0	1	0	0	0	0	1
Alb + Ivermect	1	0	0	0	0	0	1
Meb + Ivermectr	0	0	0	1	0	0	1
Total	1	2	0	1	0	0	4

Cuadro 28
Fracasos terapéuticos a *T. trichiura* + *A. lumbricoides*
según edad y género a los 21 días

Edad	0 – 9		10 – 19		20 – 29		Total
	Género		Género		Género		
	M	F	M	F	M	F	
Albendazol	1	2	0	0	0	0	3
Mebendazol	1	1	0	0	0	1	3
Alb + Ivermect	0	0	1	0	0	0	1
Meb + Ivermect	0	0	0	0	0	0	0
Total	2	3	1	0	0	1	7

Las infecciones mixtas a expensas de *T. trichiura* y *A. lumbricoides* registraron el mayor número de fracasos terapéuticos entre todas las edades ($n = 7$), y en particular en el grupo de 0 a 9 años ($n = 5$) Cuadro 28.

Cuadro 29
Fracasos terapéuticos a *A. lumbricoides* + Uncinarias
según edad y género a los 21 días

Edad	0 – 9		10 – 19		20 – 29		Total
	Género		Género		Género		
	M	F	M	F	M	F	
Albendazol	0	0	0	0	0	0	0
Mebendazol	0	0	0	0	0	0	0
Alb + Ivermect	0	0	1	0	0	0	0
Meb + Ivermect	0	0	0	1	0	0	1
Total	0	0	0	1	0	0	1

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 Aragua.

DISCUSIÓN

Por vez primera un ensayo clínico ha evaluado comparativamente la eficacia de cuatro tratamientos convencionales suministrados a la población, bien sea como monoterapias o en tratamientos combinaciones, en nuestro país. 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%, a pesar de las condiciones de inaccesibilidad a una buena disposición de excretas de los habitantes en las comunidades donde se realizó este estudio que sin dudas facilitarían reinfecciones a repetición. La tasa global de curación cifró 88,96% y la tasa de los no curados alcanzó 3,83%. Estos resultados guardan concordancia con hallazgos similares en otros estudios en algunas partes del mundo, y particularmente la tasa de curación de mebendazol fue superior a las tasas reportadas²⁵. Esto quizás pueda atribuirse a la dosis única de 600mg administrados durante el ensayo en lugar de los 500mg recomendados. Sin embargo, no se demostró superioridad de alguno de los esquemas terapéuticos empleados.

La prevalencia global cifró 8,83%, y las intensidades de infección eran leves para las diversas especies parasitarias. El área de estudio puede clasificarse como de baja prevalencia (<50%) y baja intensidad de infección (<10%). Este hallazgo reafirma las bajas tasas de prevalencia de geohelmintiasis que se ha venido observando en los últimos años a nivel nacional, reportados de varios estudios, y que podría explicarse por el reparto masivo y continuo de antihelmínticos en beneficio de la población.

Entre las especies parasitarias detectadas en los exámenes coproparasitológicos 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%. La mayor prevalencia de los principales parásitos se detectó en la localidad de Villa Puntita. Por otra parte, se cifraron 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.

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. Es una clara 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.

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 pirantelo⁴⁴. 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 tratamiento⁴⁵. Además, la reducción tanto de las tasas de prevalencia, como de la carga parasitaria, por el uso de ivermectina ha sido limitada^{25,46}.

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 geohelminos 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^{36,37}, y posiblemente de otros geohelminos. Esta propuesta coincide con los resultados de este estudio 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 las tasas de curación o la reducción de las cargas parasitarias; y generaría gastos mayores para el Programa de Lucha contra la Anquilostomiasis y otros Parásitos Intestinales si se opta por el uso de esquemas combinados.

Llama la atención que por poco la combinación de mebendazol + ivermectina resultó como el esquema más eficaz. Esto podría apuntar a una respuesta geográfica en particular dada las bajas prevalencias de geohelmintiasis, o posiblemente se atribuiría al uso de la dosis única de 600mg de mebendazol. Dicha combinación registro una proporción menor de fracasos que con mebendazol por sí sola, a razón de 2,22% contra 5,14%. Ambas combinaciones de drogas registraron menores tasas de fracasos: Albendazol + ivermectina

(2,02%) y mebendazol + ivermectina (2,22%). El grupo de edad de 0 a 9 años de edad registró el mayor número de fracasos terapéuticos.

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, dado que 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 antihelmínticos³⁹, 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.

En adición al reparto masivo de medicamentos, luce como prioridad impostergable del Programa de Lucha contra la Anquilostomiasis y otros Parásitos Intestinales dotar a las comunidades más económicamente limitadas de excusados, o impulsar programas de formación para la construcción de letrinas para así evitar infecciones y reinfecciones.

Desafortunadamente no ha habido mayor aprovechamiento de los Comités de Salud para impulsar medidas sencillas, pero muy determinantes, de educación para la prevención de los geohelminintos y del saneamiento del medio ambiente.

Como las drogas que se emplearon en este estudio fueron adquiridas de laboratorios registrados en el mercado farmacéutico, cuyo costos de venta en promedio cifra Bs. 2.428,00 para las monoterapias; y las terapias combinadas en promedio alcanzaron Bs. 3.557,00, tomando en cuenta el precio estimado de mercado de la ivermectina que fue donada, queda en evidencia que estos esquemas combinados siempre serán mayores. Sin embargo, una política farmacéutica audaz del Ministerio del Poder Popular para la Salud podría lograr precios mucho más reducidos si se lograra la producción de estas drogas en Venezuela.

CONCLUSIONES

1. Las tasas de curación observadas a los 7 días posteriores al tratamiento, favorables a los esquemas combinados, no se reflejaron a los 21 días post-tratamiento. A los 21 días post-tratamiento ningún esquema terapéutico demostró ser más eficaz que otro.
2. Las tasas de curación por el uso único de albendazol o mebendazol, o de ambas drogas en combinación con ivermectina, fueron muy elevadas, 94,1% a 98,0%, a pesar de las condiciones que facilitarían las reinfecciones a repetición por las condiciones socioeconómicas de las comunidades.
3. La tasa global de curación cifró 88,96% (548/616) y la tasa de los no curados alcanzó 3,83% (21/548).
4. La prevalencia global fue de 8,83%, y las intensidades de infección eran leves para las diversas especies parasitarias. El área de estudio corresponde a un área de baja prevalencia (<50%) y baja intensidad de infección (<10%).
5. Las especies parasitarias de mayor prevalencia fueron *Ascaris lumbricoides* (49,35%), seguido de *Trichuris trichiura* (26,13%) y por último las infecciones mixtas a expensas de la combinación de *Ascaris lumbricoides* y *Trichuris trichiura* (18,34%)
6. La mayor prevalencia de los principales parásitos se detectó en la localidad de Villa Puntita (14,38%).
7. Las mayores prevalencias fueron detectadas en edades menores comprendidas entre 0 a 9 (51,13%) y 10 a 19 (25,64%) años, y prevalencias bajas en las edades avanzadas, conformando un patrón epidemiológico de tendencia convexa muy significativa y similar en otras poblaciones a nivel mundial.

8. *Trichuris trichiura* aún responde satisfactoriamente (84,4%) a los tratamientos convencionales ofrecidos por el Programa de Lucha contra la Anquilostomiasis y otros Parásitos Intestinales en Venezuela.

9. 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%). 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*.

10. 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%). No obstante el grupo de edad de 0 a 9 años registró el mayor número de fracasos terapéuticos.

11. Es posible que se está registrando un grado menor de resistencia a los antihelmínticos dado que la mayoría de los fracasos terapéuticos se observaron en pacientes con bajas cargas parasitarias.

12. 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, dado los costos de inversión que en promedio cifran Bs. 242,00 para las monoterapias y Bs. 355,00 para los esquemas combinados.

RECOMENDACIONES

1. El Programa de Lucha contra la Anquilostomiasis y otros Parásitos Intestinales debe seguir el reparto masivo de antihelmínticos a la población de manera continua, y en especial a la población infantil y los menores de 20 años.
2. Reimpulsar el reparto masivo de antihelmínticos en las escuelas en todo el país como meta prioritaria e impostergable.
3. El saneamiento ambiental sigue siendo una deuda ineludible y necesidad sentida. Como tarea esencial y necesaria, el Programa de Lucha contra la Anquilostomiasis y otros Parásitos Intestinales debe dotar a las comunidades más económicamente limitadas con excusados, o reimpulsar programas de formación para la autoconstrucción de letrinas.
4. Es preciso retomar las evaluaciones coproparazitoscópicas de manera masiva y secuencial para actualizar las prevalencia y las intensidades de las infecciones.
5. Urge la realización de estudios epidemiológicos para seguir evaluando la eficacia de los antihelmínticos en escala nacional.
6. Dada las limitaciones del MPPS en acciones de Educación y Prevención para la Salud, luce urgente fortalecer e reimpulsar campañas de prevención en las escuelas y en la población en general.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Prevention and Control of Schistosomiasis and Soil Transmitted Helminthiasis. Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Series No 912. WHO, Geneva. 2002.
2. World Health Organization. Intestinal protozoan and helminthic infections. Technical Report Series No 666. WHO, Geneva. 1981.
3. Handzel, T., Naranja, D.M.S., Dais, D.G., Hightower, A.W., Rosen, D.H., Colley, D.G., Andove, J., Slutsker, L., Secor, W.E. Geographic distribution of schistosomiasis and soil-transmitted helminths in western Kenya: implications for antihelminthic mass treatment. *American Journal of Tropical Medicine & Hygiene*. 69: 318-323. 2003.
4. World Health Assembly. Schistosomiasis and soil-transmitted helminth infections. Resolution 54.19. 2001. Documento disponible en línea: www.who.int/gb/EB_WHA/PDF/Wha54/ea54r19.pdf. [Consulta: 9/7/2010].
5. World Health Organization. Monitoring Helminth Control Programmes. WHO/CDS/CPC/SIP/99.3. 1999.
6. World Health Organization. Guidelines for the evaluation of soil-transmitted helminthiasis and schistosomiasis at community level. WHO/CTD/SIP/98.1. 1998.
7. World Health Organization. Report of the WHO Informal Consultation on the use of chemotherapy for the control of morbidity due to soil-transmitted nematodes in humans. Geneva. 1996.

8. World Health Organization. Report of the WHO Informal Consultation on Hookworm Infection and Anaemia in Girls and Women. WHO/CTD/SIP/96.1. 1994.
9. Adams, E.J.; Stephenson, L.S.; Latham, C.; Kinoti, S.N. Physical activity and growth of Kenyan school children with Hookworm, *Trichuris trichiura* and *Ascaris lumbricoides* Infections are improved after treatment with Albendazole. *Journal of Nutrition*. 124: 1199-1206, 1994.
10. Guyatt, H.; Brooker, S.; Kihamia, C.M.; Hall, A.; Bundy, A.P. Evaluation of efficacy of school-based antihelminthic treatments against anaemia in children in the United Republic of Tanzania. *Bulletin of the World Health Organization*. 79: 695-703, 2001.
11. Larocque, R.; Casapia, M.; Gotuzzo, E; Gyorkos, T.W. Relationship between intensity of soil-transmitted helminth infections and anemia during pregnancy. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 73 (4): 783-789. 2005.
12. Organización Panamericana de la Salud. Vigilancia Sanitaria y Prevención y Control de Enfermedades/Enfermedades Transmisibles/ Enfermedades Parasitarias y Desatendidas: Programa Regional de OPS. Documento disponible en línea: www.paho.org/Spanish/AD/DPC/CD/psit-program-page.htm [Consulta: 7/2/2008].
13. Benarroch, E.I. Las helmintiasis intestinales como problema de Salud Pública. Dirección de Malariología y Saneamiento Ambiental, Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. Caracas, Venezuela. Pp: 43-234. 1966.
14. Bennett, A.; Guyatt, H. Reducing intestinal nematode infection: efficacy of Albendazole and Mebendazole. *Parasitology Today*. 16: 71-74. 2000.

15. Albonico M.; Smith, P.G.; Ercole, E.; Hall, A.; Chwaya, H.M.; Alawi, K.S.; Savioli, L. Rate of reinfection with intestinal nematodes after treatment of children with Mebendazole or Albendazole in a highly endemic area. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 89: 538-541. 1995.
16. Albonico, M.; Bickle, Q.; Ramsan, M.; Montresor, A. Savioli, L.; Taylor, M. Efficacy of Mebendazole and Levamisol alone or in combination against intestinal nematode infections after repeated targeted mebendazole treatment in Zanzibar. *Bulletin of the World Health Organization*. 81: 343-352, 2003.
17. Condor, G.A.; Campbell, W.C. Chemotherapy of nematode infections of veterinary importance, with special reference to drug resistance. *Advances in Parasitology*. 35: 1-84. 1995.
18. Geerts, S.; Gryseels, B. Drug resistance in human helminths: Current situation and lessons from livestock. *Clinical Microbiology Reviews*. 13: 207-222. 2000.
19. Xiao, S.H.; Hui-Ming, W.; Tanner, M.; Utinger, J. ; Chong, W. Tribendimidine : A promising, safe and broad-spectrum anthelmintic agent from China. *Acta tropica*. 94 (1): 1-14. 2005.
20. Yan, H.; Shu-Hua, X.; Aroian, R.V. The new antihelmintic Tribendimidine is an L-type (Levamisol and Pyrantel) nicotinic acetylcholine receptor agonist. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 3 (8), e499: 1-9. 2009.
21. Keiser, J.; Shu-Hua, X.; Chollet, J.; Tanner, M.; Utzinger, J. Evaluation of the *in vitro* activity of Tribendimidine against *Schistosoma mansoni*, *Fasciola hepatica*, *Clonorchis sinensis* and *Opisthorchis viverrini*. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 51 (3): 1096-1098. 2007.

22. Belkind-Valdovinos, U.; Belkind-Gerson, J.; Sánchez-Francia, D.; Espinoza-Ruíz, M.M.; Lazcano-Ponce, E. Nitazoxanide vs Albendazol against intestinal parasites in a single dose and for three days. *Salud Pública de Mexico*. 46 (4): 333-340. 2004.
23. Diemert, D.J.; Bethony, J.M.; Hotez, P.J. Hookworm vaccines. *Clinical Infectious Diseases*. 46: 282-288. 2008.
24. Hunter, G.; Swartzwelder, J.C.; Clyde, D.F. Tropical Medicine. 5th Edition. Philadelphia. W.B. Saunders Company. 1976.
25. de Silva, N.; Guyatt, H.; Bundy, D. Anthelmintics, A Comparative Review of Their Clinical Pharmacology. *Drugs*. 53(5): 769-788. 1997.
26. Keiser, J; Utzinger, J. Efficacy of current drugs against soil-transmitted helminth infections: Systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 299 (19); 1937-1948. 2008.
27. Uneke, C.J. 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 Journal of Health Research*. 12 (1): 86-99. 2010.
28. Albonico, M.; Smith, P.G.; Hall, A.; Chwaya, H.; Alawi, K.; Savioli, L. A randomized controlled trial comparing Mebendazole and Albendazole against *Ascaris*, *Trichuris* and hookworm infections. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 88: 585-589. 1994.
29. Hall, A. & Nahar, Q. Albendazole and infections with *Ascaris lumbricoides* and *Trichuris trichiura* in children in Bangladesh. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 88, 110-112. 1994.

30. Bethony, J.; Brooker, S.; Albonico, M.; Geiger, S.M.; Loukas, A.; Diemert, D.; Hotez, P.J. Soil-transmitted infections: ascaris, trichuriasis and hookworm. *Lancet*. 367, No. 9521: 1521-1532. May, 2006.
31. Bennett, A.; Guyatt, H. Reducing Intestinal Nematode Infection : Efficacy of Albendazole and Mebendazole. *Parasitology Today*. 16 (2): 71-74, 2000.
32. Horton, J. Albendazole: A review of antihelminthics efficacy and safety in humans. *Parasitology*. Vol. 121. Suppl: S113-32. 2000.
33. Sacko, M.; De Clercq, D. ; Behnke, J.M. ; Gilbert, F.S. ; Dorny, P. ; Vercruysse, J. Comparison of the efficacy of mebendazole, albendazole and pyrantel in treatment of human hookworm infections in the Southern Region of Mali, West Africa. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene*. 93 (2): 195-203. 1999.
34. Informes Anuales. Dirección de Endemias Rurales. Dirección General Sectorial de Malariología y Saneamiento Ambiental/Saneamiento Ambiental. Ministerio del Poder Popular para la Salud. 1980-2000.
35. Aché, A.; Delgado, L.; León, R.; Abreu, F.; Durand, B.; Hernández, R.; Rodríguez, R.; Pacheco, J.; Palma, A.; Caruci, V. 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. 1989.
36. Ismail, M.M.; Jayakody, R.L. Efficacy of Albendazole and its combinations with Ivermectine or Diethylcarbamazine (DEC) in the treatment of *Trichuris trichiura* infections in Srilanka. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*. 93 (5): 501-504. 1999.

37. Belisario, VY.; Amarillo, ME.; de Leon, WU.; de los Reyes, AE.; Bugayong, MG.; Macatangay, BJ.: A comparison of the efficacy of single doses of Albendazole, Ivermectine and Diethylcarbamazine alone or in combinations against *Ascaris* and *Trichuris* spp. *Bulletin of the World Health Organization*. 81 (1): 35-42. 2003.
38. Moncayo, A.L.; Vaca, M.; Amorim, L.; Rodríguez, A.; Erazo, S.; Oviedo, G.; Quinzo, I.; Padilla, M.; Chico, M.; Lovato, R.; Gómez, E.; Barreto, M.L.; Cooper, P.J. 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. 2008.
39. Diawara, A.; Drake, L.J.; Suswillo, R.R.; Kihara, J.; Bundy, D.A.P.; Scott, M.E.; Halpenny, C.; Stothard, R.; Prichard, R.K. Assays to detect β -Tubulin Codon 200 Polymorphism in *Trichuris trichiura* and *Ascaris lumbricoides*. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 3 (3), e397: 1-7. 2009.
40. Williamson, S.M.; Robertson, A.P.; Brown, L.; Williams, T.; Woods, D.J.; Martin, R.J.; Sattelle, D.B.; Wolstenholme, A.J. The Nicotine Acetylcholine Receptors of the parasitic nematode *Ascaris suum*: Formation of two drug targets by varying the relative levels of two subunits. *PLOS Pathogens*. 5 (7), e1000517: 1-11. 2009.
41. Lemeshow, S.; Hosmer, D.W.; Klar, J.; Lwanga, S.K. Adequacy of Sample Size in Health Studies. World Health Organization. John Wiley & Sons, England. 1990.
42. World Health Organization. Basic Laboratory Methods in Medical Parasitology. WHO. Ginebra, Suiza. 1991.
43. Fisher, R.A. & Yates, F. Statistical Tables for Biological, Agricultural and Medical Research. 6th Edition. Edinburgh. 1963.

44. Bundy, D.A.P.; Cooper, E.S.; Thompson, D.E.; Anderson, R.M.; Didier, J.M. Age related prevalence and intensity of *Trichuris trichiura* infections in a St. Lucian community. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 81: 85-94. 1987.
45. Zu, L.Q.; Jiang, Z.X.; Yu, S.H.; Ding, X.M.; Bin, X.H.; Yang, H.F.; Zhu, H.Q.; Kuang, C.S.; Chen, Q.W.; Zhou, C.H. Treatment of soil-transmitted helminth infections by antihelminthics in current use. *Chinese Journal of Parasitology & Parasitic Diseases*. 10(2): 95-99. 1992.
46. Kotze, A.C.; Kopp, S.R.: 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. 2008.
47. Gómez, J.; Magris, M.; Marín, M.; Frontado, H.; Rangel, T.; Botto, C.: Estudio del efecto de Ivermectina en helmintos intestinales en comunidades Yanomamis del Alto Orinoco. Estado Amazonas. Venezuela. *Bol. Soc. Venez. Microbiol.* 20 (2): 131-134. 2000.

ANEXO 1

Anexo 1-A. Distribución comparativa de *Trichuris trichiura* por género, edades con mayor prevalencia y Albendazol vs Mebendazol

Género	Masculino				Femenino			
Edad	0 – 9		10 – 19		0 – 9		10 – 19	
Tratamiento	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg
Albendazol	11	4	3	0	9	1	0	0
Mebendazol	10	1	2	1	8	1	6	1
Valor de p (Prueba de Fisher)	0.35		1.00		1.00		----	

Anexo 1-B. Distribución comparativa de *Ascaris lumbricoides* por género, edades con mayor prevalencia y Albendazol vs Mebendazol

Género	Masculino				Femenino			
Edad	0 – 9		10 – 19		0 – 9		10 – 19	
Tratamiento	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg
Albendazol	29	4	8	0	17	1	3	0
Mebendazol	24	2	10	1	15	1	9	2
Valor de p (Prueba de Fisher)	0.68		1.00		1.00		1.00	

Anexo 1-C. Distribución comparativa de *Trichuris trichiura* y *Ascaris lumbricoides* por género, edades con mayor prevalencia y Albendazol vs Mebendazol

Género	Masculino				Femenino			
Edad	0 – 9		10 – 19		0 – 9		10 – 19	
Tratamiento	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg
Albendazol	4	1	4	0	15	5	1	0
Mebendazol	10	2	5	0	5	1	1	0
Valor de p (Prueba de Fisher)	1.00		----		1.00		----	

ANEXO 2

Anexo 2-A. Distribución comparativa de *Trichuris trichiura* por género, edades con mayor prevalencia y Albendazol vs Albendazol + Ivermectina

Género	Masculino				Femenino			
Edad	0 – 9		10 – 19		0 – 9		10 – 19	
Tratamiento	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg
Albendazol	11	4	3	0	9	1	0	0
Albendazol + Ivermectina	7	0	3	1	12	1	7	1
Valor de p (Prueba de Fisher)	0.26		1.00		1.00		----	

Anexo 2-B. Distribución comparativa de *Ascaris lumbricoides* por género, edades con mayor prevalencia y Albendazol vs Albendazol + Ivermectina

Género	Masculino				Femenino			
Edad	0 – 9		10 – 19		0 – 9		10 – 19	
Tratamiento	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg
Albendazol	29	4	8	0	17	1	3	0
Albendazol + Ivermectina	21	1	11	2	14	2	9	1
Valor de p (Prueba de Fisher)	0.63		0.50		0.59		1.00	

Anexo 2-C. Distribución comparativa de *Trichuris trichiura* y *Ascaris lumbricoides* por género, edades con mayor prevalencia y Albendazol vs Albendazol + Ivermectina

Género	Masculino				Femenino			
Edad	0 – 9		10 – 19		0 – 9		10 – 19	
Tratamiento	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg
Albendazol	4	1	4	0	15	5	1	0
Albendazol + Ivermectina	8	0	4	1	6	1	3	1
Valor de p (Prueba de Fisher)	0.38		1.00		1.00		1.00	

ANEXO 3

Anexo 3-A. Distribución comparativa de *Trichuris trichiura* por género, edades con mayor prevalencia y Albendazol vs Mebendazol + Ivermectina

Género	Masculino				Femenino			
Edad	0 – 9		10 – 19		0 – 9		10 – 19	
Tratamiento	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg
Albendazol	11	4	3	0	9	1	0	0
Mebendazol + Ivermectina	11	1	9	1	4	0	7	2
Valor de p (Prueba de Fisher)	0.47		1.00		1.00		----	

Anexo 3-B. Distribución comparativa de *Ascaris lumbricoides* por género, edades con mayor prevalencia y Albendazol vs Mebendazol + Ivermectina

Género	Masculino				Femenino			
Edad	0 – 9		10 – 19		0 – 9		10 – 19	
Tratamiento	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg
Albendazol	29	4	8	0	17	1	3	0
Mebendazol + Ivermectina	15	0	7	0	8	0	11	0
Valor de p (Prueba de Fisher)	0.29		----		1.00		----	

Anexo 3-C. Distribución comparativa de *Trichuris trichiura* y *Ascaris lumbricoides* por género, edades con mayor prevalencia y Albendazol vs Mebendazol + Ivermectina

Género	Masculino				Femenino			
Edad	0 – 9		10 – 19		0 – 9		10 – 19	
Tratamiento	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg
Albendazol	4	1	4	0	15	5	1	0
Mebendazol + Ivermectina	3	0	4	0	3	0	5	0
Valor de p (Prueba de Fisher)	1.00		----		1.00		----	

ANEXO 4

Anexo 4-A. Distribución comparativa de *Trichuris trichiura* por género, edades con mayor prevalencia y Mebendazol vs Albendazol + Ivermectina

Género	Masculino				Femenino			
Edad	0 – 9		10 – 19		0 – 9		10 – 19	
Tratamiento	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg
Mebendazol	10	1	2	1	8	1	6	1
Albendazol + Ivermectina	7	0	3	1	12	1	7	1
Valor de p (Prueba de Fisher)	1.00		1.00		1.00		1.00	

Anexo 4-B. Distribución comparativa de *Ascaris lumbricoides* por género, edades con mayor prevalencia y Mebendazol vs Albendazol + Ivermectina

Género	Masculino				Femenino			
Edad	0 – 9		10 – 19		0 – 9		10 – 19	
Tratamiento	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg
Mebendazol	21	2	10	1	15	1	9	2
Albendazol + Ivermectina	21	1	11	2	14	2	9	1
Valor de p (Prueba de Fisher)	1.00		1.00		1.00		1.00	

Anexo 4-C. Distribución comparativa de *Trichuris trichiura* y *Ascaris lumbricoides* por género, edades con mayor prevalencia y Mebendazol vs Albendazol + Ivermectina

Género	Masculino				Femenino			
Edad	0 – 9		10 – 19		0 – 9		10 – 19	
Tratamiento	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg
Mebendazol	10	2	5	0	5	1	1	0
Albendazol + Ivermectina	8	0	4	1	6	1	3	1
Valor de p (Prueba de Fisher)	1.00		1.00		1.00		1.00	

ANEXO 5

Anexo 5-A. Distribución comparativa de *Trichuris trichiura* por género, edades con mayor prevalencia y Mebendazol vs Mebendazol + Ivermectina

Género	Masculino				Femenino			
Edad	0 – 9		10 – 19		0 – 9		10 – 19	
Tratamiento	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg
Mebendazol	10	1	2	1	8	1	6	1
Mebendazol + Ivermectina	11	1	9	1	4	0	7	2
Valor de p (Prueba de Fisher)	1.00		0.42		1.00		1.00	

Anexo 5-B. Distribución comparativa de *Ascaris lumbricoides* por género, edades con mayor prevalencia y Mebendazol vs Mebendazol + Ivermectina

Género	Masculino				Femenino			
Edad	0 – 9		10 – 19		0 – 9		10 – 19	
Tratamiento	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg
Mebendazol	24	2	10	1	15	1	9	2
Mebendazol + Ivermectina	15	0	7	0	8	0	11	0
Valor de p (Prueba de Fisher)	0.52		1.00		1.00		0.47	

Anexo 5-C. Distribución comparativa de *Trichuris trichiura* y *Ascaris lumbricoides* por género, edades con mayor prevalencia y Mebendazol vs Mebendazol + Ivermectina

Género	Masculino				Femenino			
Edad	0 – 9		10 – 19		0 – 9		10 – 19	
Tratamiento	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg
Mebendazol	10	2	5	0	5	1	1	0
Mebendazol + Ivermectina	3	0	4	0	3	0	5	0
Valor de p (Prueba de Fisher)	1.00		----		1.00		----	

ANEXO 6

Anexo 6-A. Distribución comparativa de *Trichuris trichiura* por género, edades con mayor prevalencia y Albendazol + Ivermectina vs Mebendazol + Ivermectina

Género	Masculino				Femenino			
	0 – 9		10 – 19		0 – 9		10 – 19	
Edad	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg
Tratamiento	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg
Albendazol + Ivermectina	7	0	3	1	12	1	7	1
Mebendazol + Ivermectina	11	1	9	1	4	0	7	2
Valor de p (Prueba de Fisher)	1.00		0.50		1.00		1.00	

Anexo 6-B. Distribución comparativa de *Ascaris lumbricoides* por género, edades con mayor prevalencia y Albendazol + Ivermectina vs Mebendazol + Ivermectina

Género	Masculino				Femenino			
	0 – 9		10 – 19		0 – 9		10 – 19	
Edad	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg
Tratamiento	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg
Albendazol + Ivermectina	21	1	11	2	14	2	9	1
Mebendazol + Ivermectina	15	0	7	0	8	0	11	0
Valor de p (Prueba de Fisher)	1.00		0.52		0.53		0.47	

Anexo 6-C. Distribución comparativa de *Trichuris trichiura* y *Ascaris lumbricoides* por género, edades con mayor prevalencia y Albendazol + Ivermectina vs Mebendazol + Ivermectina

Género	Masculino				Femenino			
	0 – 9		10 – 19		0 – 9		10 – 19	
Edad	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg
Tratamiento	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg
Albendazol + Ivermectina	8	0	4	1	6	1	3	1
Mebendazol + Ivermectina	3	0	4	0	3	0	5	0
Valor de p (Prueba de Fisher)	----		1.00		1.00		0.44	