



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA-ISC
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA**

ANA LUCÍA MONCAYO BENALCÁZAR

**IMPACTO DEL TRATAMIENTO EN MASA A LARGO PLAZO CON
IVERMECTINA EN LA INFECCIÓN POR GEOHELMINTOS
EN EL NOROESTE DE ECUADOR**

Salvador
2008

ANA LUCÍA MONCAYO BENALCÁZAR

**IMPACTO DEL TRATAMIENTO EN MASA A LARGO PLAZO CON
IVERMECTINA EN LA INFECCIÓN POR GEOHELMINTOS
EN EL NOROESTE DE ECUADOR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Instituto de Saúde Coletiva - ISC, Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Saúde Comunitária.

Orientador: Prof. Dr. Mauricio Lima Barreto

Salvador
2008

ANA LUCÍA MONCAYO BENALCÁZAR

**IMPACTO DEL TRATAMIENTO EN MASA A LARGO PLAZO CON
IVERMECTINA EN LA INFECCIÓN POR GEOHELMINTOS
EN EL NOROESTE DE ECUADOR**

Banca examinadora:

Prof. Dr. Muricio Lima Barreto- Orientador
Instituto de Saúde Coletiva (ISC) -Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Prof^a. Dra. Neuza Alcântara Neves
Instituto de Ciencias da Saúde (ICS)-Universidad Federal da Bahia (UFBA)

Prof^a. Dra. Maria Glória Teixeira
Instituto de Saúde Coletiva (ISC)-Universidad Federal da Bahia (UFBA)

Salvador
2008

Ficha Catalográfica
Elaboração: Maria Creuza F. Silva CRB 5-996

M737 Moncayo, Ana Lucia.

Impacto del tratamiento en masa a largo plazo con ivermectina en la infección por geohelminos en el noroeste de Ecuador / Ana Lucia Moncayo. – Salvador: A. L. Moncayo, 2008.

111p.

Orientador (a): Prof^o. Dr^o. Mauricio Lima Barreto.

Dissertação (mestrado) – Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia.

1. Epidemiología. 2. Ivermectina. 3. Infecciones Parasitarias – Geohelminos. 4. Niños. 5. Ecuador. I. Título.

CDU 616-036.22

DEDICATORIA

*A
Mis padres, hermana y sobrinas por su apoyo incondicional.
Carlos por su amor y por ser compañero en todo momento*

AGRADECIMIENTOS

Agradezco de forma especial a los niños que participaron en este estudio y a sus padres por su indispensable colaboración para la realización de este trabajo.

A mi familia, en especial a mis padres Edith y Alfonso, por su cariño y apoyo constante.

A Carlos, por su cariño, compañía, su paciencia en los momentos difíciles y por comprender mis ausencias.

A mi orientador, Prof. Dr. Mauricio Barreto, por su incentivo, ejemplo de profesionalismo y por su valiosa contribución a este trabajo.

Al Prof. Dr. Philip Cooper, por su constante apoyo en mi formación profesional y por su revisión crítica de esta disertación.

A la Profa. Leila Amorim, por su importante ayuda y contribución en el análisis estadístico.

Al Programa SCAALA (Cambios sociales, alergia y asma en América Latina) y a la Wellcome trust por el apoyo financiero.

Al Instituto de Salud Colectiva por la infraestructura, la calidad de sus profesores e investigadores y la eficiencia de sus funcionarios.

A todo el equipo de SCAALA-Ecuador, Dra. Martha Chico, Maritza V., Silvia, Gisela, Isabel, Alejandro, Priscela y Maritza por su amistad y su aporte valioso en el trabajo de campo.

A todo el grupo del Programa Nacional de Eliminación de la Oncocercosis en el Ecuador, Dr. Eduardo Gómez, Hugo, Raquel, Margarita, Anabel, Sandrita, Magui y los promotores de salud por su colaboración en el trabajo de campo.

A mis colegas de maestría y doctorado, Julita, Annelise, Alcilene, Carla, Marcia, Cristiane, Eduardo, Domingos, Norma por los especiales momentos compartidos, por su amistad y solidaridad.

Muchas gracias por haber contribuido con esta experiencia enriquecedora y gratificante tanto en lo humano como en lo profesional.

SUMARIO

	Pag.
ARTICULO 1	
Impacto del tratamiento en masa a largo plazo con ivermectina en la prevalencia e intensidad de infección por geohelminos	7
Resumen	8
Abstract	9
Introducción	10
Materiales y métodos	11
Resultados	16
Discusión	18
Referencias bibliográficas	30
ARTICULO 2	
Impacto del tratamiento en masa a largo plazo con ivermectina en la transmisión de la infección por geohelminos	34
Resumen	35
Abstract	36
Introducción	37
Materiales y métodos	38
Resultados	42
Discusión	44
Referencias bibliográficas	51
PROYECTO DE PESQUISA	53
ANEXOS	86
APENDICE	110

ARTICULO 1

IMPACTO DEL TRATAMIENTO EN MASA A LARGO PLAZO CON IVERMECTINA EN LA PREVALENCIA E INTENSIDAD DE INFECCIÓN POR GEOHELMINTOS EN EL NOROESTE DE ECUADOR

RESUMEN

Introducción: El control de las infecciones causadas por geohelminintos está basado en la administración periódica de drogas antihelmínticas a los grupos de alto riesgo, particularmente a niños en edad escolar que viven en áreas endémicas. Existen datos limitados sobre la efectividad de tratamientos antihelmínticos periódicos a largo plazo en la prevalencia de infecciones por geohelminintos particularmente desde programas operacionales.

Objetivo: El presente estudio investigó el impacto de 17 años de tratamiento en masa con un antihelmíntico de amplio espectro, la ivermectina, usada para el control de la oncocercosis, en la prevalencia e intensidad de infección por geohelminintos en niños escolares.

Métodos: Un estudio transversal fue conducido en comunidades que han recibido tratamientos anuales o bianuales y comunidades adyacentes que no han recibido dicho tratamiento en dos cantones de la Provincia de Esmeraldas en Ecuador. Una única muestra de heces fue colectada de cada niño y fue examinada usando las técnicas de Kato Katz y por concentración con formol-éter. Datos sobre los factores de riesgo para las infecciones por geohelminintos fueron colectadas por medio de cuestionarios aplicados a los padres.

Resultados: Un total de 3563 niños en edad escolar (6-16 años) de 31 comunidades tratadas y 27 comunidades no tratadas fueron investigados. El tratamiento con ivermectina tuvo un efecto significativo en la prevalencia ($OR_{adj}= 0,06$; IC 95%: 0,03-0,14) y en la intensidad de la infección ($RP_{adj}=0,28$; IC 95%: 0,11-0,70) por *Trichuris trichiura* pero no se observó dicho efecto en la infección por *Ascaris lumbricoides* o uncinarias.

Conclusión: Tratamientos con ivermectina anuales y bianuales por un periodo de alrededor de 17 años tuvieron un efecto significativo en la infección por *T. trichiura* pero no sobre otras infecciones por geohelminintos. La adición de una segunda droga antihelmíntica, tal como el albendazol, sería necesaria para obtener un efecto a largo plazo en la infección por *A. lumbricoides* en áreas altamente endémicas.

Key words: ivermectina, geohelminintos, oncocercosis, niños escolares, Ecuador.

ABSTRACT

Background: Control of soil-transmitted helminth (STH) infections relies on the periodic and long-term administration of anthelmintic drugs to high-risk groups, particularly school-age children living in endemic areas. There are limited data on the effectiveness of long-term periodic anthelmintic treatment on the prevalence of STHs, particularly from operational programmes.

Objective: The current study investigated the impact of up to 17 years of treatment with the broad-spectrum anthelmintic, ivermectin, used for the control of onchocerciasis, on STH prevalence and intensity in school-age children.

Methods: A cross sectional study was conducted in communities that had received annual or twice-annual ivermectin treatments and in geographically adjacent communities that had not in two districts of Esmeraldas Province, in Ecuador. Single stool samples were collected from school-age children and examined for STH infection, using the Kato-Katz and the formol-ether concentration methods. Data on risk factors for STH infection were collected by parental questionnaire.

Results: A total of 3,563 school-age children (6-16 years) from 31 treated and 27 non-treated communities were investigated. Ivermectin treatment had significant effects on the prevalence ($OR_{adj}= 0.06$, 95% CI: 0.03-0.14) and intensity of *Trichuris trichiura* infection ($PR_{adj}=0.28$, 95% CI: 0.11-0.70), but had no effect on *Ascaris lumbricoides* or hookworm infections.

Conclusion: Annual and twice-annual treatments with ivermectin over a period of up to 17 years had a significant effect on *T. trichiura* infection but not other STH infections. The addition of a second anthelmintic drug such as albendazole may be useful for a long-term effect on *A. lumbricoides* infection in highly endemic areas.

Key words: ivermectin, soil-transmitted helminths, onchocerciasis, school children, Ecuador.

Introducción

Las infecciones causadas por geohelminintos están entre las enfermedades crónicas más prevalentes que afectan al hombre alrededor del mundo^[1]. Las principales especies de geohelminintos que infectan a los humanos son: *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Ancylostoma duodenale* o *Necator americanus* (uncinarias) y *Strongyloides stercoralis*. Estas infecciones son más prevalentes en regiones tropicales y subtropicales de países en desarrollo que presentan inadecuadas condiciones de saneamiento y recursos de agua. Datos recientes sugieren que *A. lumbricoides* infecta 1.221 billones de personas, *T. trichiura* 795 millones, y uncinarias 740 millones de personas alrededor del mundo^[2]. Infecciones crónicas e intensas con geohelminintos pueden contribuir para el desarrollo de desnutrición, anemia por deficiencia de hierro y pueden afectar el desarrollo físico y mental de los niños^[3, 4].

El tratamiento con antihelmínticos de amplio espectro dirigido a grupos de alto riesgo, especialmente niños en edad escolar que viven en áreas endémicas, es considerada la principal estrategia a corto plazo para la reducción de la morbilidad en poblaciones pobres a través de la disminución de la carga parasitaria^[5, 6]. La OMS recomienda cuatro drogas para el tratamiento de la helmintiasis: albendazol, mebendazol, levamisol y pyrantel^[7]; sin embargo, estos antihelmínticos han presentado una variable eficacia contra las diferentes especies de geohelminintos, siendo que ninguna droga ha mostrado ser 100% efectiva contra todas las especies de nemátodos. Adicionalmente, para que la mayoría de estas drogas sean altamente efectivas, deben ser administradas en múltiples dosis^[8, 9]. Existen datos limitados sobre la efectividad de tratamientos antihelmínticos periódicos a largo plazo en la prevalencia de infecciones por geohelminintos, particularmente desde programas operacionales.

La ivermectina, un agente antihelmíntico de amplio espectro ampliamente usado para el control de infecciones causadas por filarias como la oncocercosis y filarisis linfática^[10, 11], también ha mostrado eficacia en el tratamiento de las geohelmintiasis. Es altamente efectiva contra ascaridiasis y strongiloidiasis^[12-15], mostrando una eficacia comparable o superior que el albendazol^[12, 13]. Contra trichuriasis ha mostrado una moderada eficacia siendo comparable al albendazol^[12, 14, 15] y contra uncinarias menos efectiva que el albendazol^[13-15].

En el Ecuador, el Programa Nacional para la Eliminación de la Oncocercosis (PNEOE), lleva a cabo un programa de tratamiento en masa con ivermectina en 119 comunidades endémicas por alrededor de 17 años (1990-2006) alcanzando altas tasas de cobertura^[16]. La área endémica de oncocercosis en el Ecuador está conformada por poblaciones rurales pobres con una inadecuada infraestructura de saneamiento y disponibilidad de agua, convirtiéndose

también en un foco de infección para parásitos intestinales. Previos estudios conducidos en la area oncocercótica antes de la introducción de la ivermectina mostraron altas prevalencias de geohelminthiasis^[17].

Este estudio fue conducido para investigar el impacto de 17 años de tratamiento con ivermectina, usado para el control de la oncocercosis, en la epidemiología de las infecciones por geohelminthos, comparando la prevalencia e intensidad de infección por geohelminthos entre niños viviendo en comunidades que han recibido el tratamiento a largo plazo con ivermectina y los que no han recibido ivermectina en la provincia de Esmeraldas, Ecuador.

Materiales y Métodos

Área de estudio

El estudio fue realizado en la principal área endémica de oncocercosis y en comunidades adyacentes ubicadas en los cantones Eloy Alfaro y San Lorenzo de la provincia de Esmeraldas, en la costa nor-occidental del Ecuador. Esta provincia, latitud de 1°96'S a 1°43'N y longitud de 78°48'W a 80° 9'W, se encuentra ubicada a una altura de bajo los 100 mt. sobre el nivel del mar, presentando un clima tropical húmedo con una temperatura promedio de 25°C^[18].

La provincia de Esmeraldas cubre un área de 15.237 Km² y tiene una población de aproximadamente 429.000 habitantes. La ciudad de Esmeraldas, con una población de 250.566 habitantes, es la capital provincial y alberga al 80% de la población Afro-Ecuatoriana del Ecuador^[19]. Las principales actividades económicas son la industria del petróleo, el turismo, la extracción de madera y el aceite de palma africana^[19].

Esta provincia es considerada como una de las regiones más pobres del país con un ingreso per capita por debajo de las tendencias nacionales. Adicionalmente, aproximadamente entre el 68% y el 73% de la población económicamente activa está desempleada o subempleada y un 60% de la población no tiene acceso a servicios básicos como electricidad, agua potable y alcantarillado^[19].

Diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio transversal con el fin de comparar la prevalencia y la intensidad de infección con geohelminthos entre niños escolares que han recibido el control a largo plazo con ivermectina (grupo tratado) y los que no han recibido dicho tratamiento (grupo control).

Treinta y un de las comunidades investigadas en este estudio fueron seleccionadas de un total de 117 de comunidades que han sido tratadas con ivermectina entre 1990 y 2006 debido a que fueron afectadas por la oncocercosis y se encuentran ubicadas próximas a los sitios de alimentación del vector. Esta selección se basó en la composición racial (solo comunidades afro-ecuatorianas fueron visitadas) y en el calendario de tratamiento del Programa de Eliminación de la Oncocercosis en el Ecuador (comunidades tratadas tuvieron que ser visitadas inmediatamente antes que una nueva ronda de tratamiento era distribuida). Las otras 27 comunidades, las cuales sirvieron como controles, fueron seleccionadas para ser lo más similares posibles a las comunidades tratadas excepto por la historia de la presencia de oncocercosis. Esta selección estuvo basada en: la etnicidad (comunidades afro-ecuatorianas); disponibilidad de un censo reciente; localización geográfica (comunidades no tratadas tenían que ser lo más cercanas posibles a las comunidades tratadas dentro de los dos distritos del estudio), tamaño (comunidades con escuelas de menos de 250 individuos fueron excluidas) y actividades económicas similares (ej. agricultura, caza, etc.).

Tamaño de la muestra y cálculo del poder del estudio

La muestra de este estudio transversal está constituida por 3.563 niños escolares entre 6 y 16 años originaria de otro estudio transversal denominado “Factores asociados con cambios en la prevalencia de atopia y asma entre niños viviendo en áreas urbanas y rurales del Ecuador”^[19], por tanto el tamaño de la muestra no fue calculado para evaluar el impacto de la ivermectina sobre la prevalencia e intensidad de infección por geohelminos. Así, se procedió a calcular el poder ($1-\beta$) para esta muestra de niños, mediante la comparación de proporciones conforme descrito por Rosner (1995) usando el software STATA (versión 9.0). Asumiéndose la proporción de parasitados para cada uno de los geohelminos entre los niños tratados y no tratados con ivermectina, la muestra de 3.563 escolares presentó un alto poder para todos los geohelminos, siendo de 99,8% para *A. lumbricoides* y de 100% para *T. trichiura* y uncinarias (apéndice 1).

Colecta de datos

El presente estudio fue conducido entre marzo del 2005 y mayo del 2007, siendo que en las comunidades tratadas fue realizado antes de la primera distribución de ivermectina del año 2005 hasta antes de la segunda distribución del 2006. Censos actualizados fueron usados para identificar los niños elegibles para el estudio y un registro completo del número de

tratamientos de cada niño fue obtenido del Programa Nacional de Eliminación de la Oncocercosis en el Ecuador.

Fue realizada una reunión con los padres en cada comunidad para el reclutamiento de los niños y solo eran incluidos en el estudio después de firmar un consentimiento escrito de participación en el mismo. Un cuestionario fue aplicado a los padres de los niños por entrevistadores entrenados para obtener información sobre los factores de riesgo para las infecciones por geohelminetos, incluyendo edad y sexo de los niños, educación de la madre, ingreso familiar, posesión de aparatos eléctricos, hacinamiento, recursos de agua, saneamiento y reciente tratamiento antihelmíntico.

Análisis parasitológico

Después de la administración de los cuestionarios, un frasco plástico marcado con el nombre del niño y el número de identificación fue entregado a los padres y fue explicado el procedimiento de recolección. Al día siguiente una única muestra de cada niño fue colectada, siendo que en las comunidades tratadas la recolección fue efectuada justo antes que una nueva ronda de tratamiento sería distribuida. Las muestras eran transferidas al laboratorio donde eran procesadas por personal capacitado y los huevos eran contados hasta una hora después de la preparación de las láminas. Fue realizado un control de calidad de forma que eran seleccionadas al azar 10% de las láminas que ya fueron leídas para que un supervisor independiente realice una nueva lectura el mismo que desconocía los resultado de la primera lectura.

Las muestras de heces fueron procesadas usando las técnicas de Kato- Katz modificado (cuantificación de *Ascaris* y *Trichuris*) y por concentración con formol-etil acetato (detección de todas las infecciones por geohelminetos incluyendo uncinarias y *Strongyloides*)^[20, 21]. Se clasificó a cada individuo como infectado y no infectado para cada uno de los geohelminetos (*Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, uncinarias y *Strongyloides stercoralis*) y la estimativa del número de huevos por gramo de heces fue obtenido por la multiplicación del número de huevos en la lámina de Kato Katz por la constante 70 y por la multiplicación del número promedio de huevos y larvas en las láminas del método de concentración por la constante 25.

Todos los niños infectados con helmintos intestinales recibieron apropiados tratamientos con albendazol (400 mg).

Distribución de la ivermectina

El Programa Nacional para la Eliminación de la Oncocercosis ha usado la distribución en masa de la ivermectina como la principal estrategia para el control de la infección por *Onchocerca volvulus* desde 1990. El tratamiento con ivermectina fue gradualmente introducido durante el periodo de 1990-1997 en un total de 119 comunidades endémicas con un estimado de 19.420 habitantes en dos provincias del Ecuador (Figura 1). El número de tratamientos y el inicio de la distribución varían de acuerdo a cada foco endémico. Inicialmente, la ivermectina fue distribuida anualmente pero se incrementó a dos veces por año en todas las comunidades endémicas desde 2001. La cobertura del tratamiento con ivermectina ha sido alta siendo que en el periodo de 1990 a 2003 el promedio de cobertura por ronda de tratamiento fue de 85,2% (rango de 54,9%-979%). El promedio de cobertura de tratamiento en los años 2005-2006 fue de 98%^[16].

Los criterios de elegibilidad para el tratamiento son: peso mayor a 15 Kg, mujeres que no se encuentren embarazadas y personas libres de enfermedades graves (ej. tuberculosis, cáncer terminal, etc). La ivermectina es distribuida por trabajadores de atención primaria en salud especialmente entrenados en una dosis de 150 µg/mg y es directamente observada. Un censo poblacional es usado como base para la distribución de la droga^[16].

Análisis de datos

Los datos fueron ingresados en el programa File Maker Pro (versión 8.0) y en Microsoft Excel (Excel, 2002) en doble entrada y luego transferidos a STATA (versión 9.0) para el análisis. Las prueba de chi2 para proporciones y t de student para medias fueron usadas para observar diferencias en relación a las variables de estudio entre las comunidades tratadas y control, ajustado por el efecto de agrupamiento por comunidad.

El impacto del tratamiento en la prevalencia de geohelminthos fue evaluado mediante análisis de regresión multi-nivel con efecto aleatorio para obtener errores estandar robustos que toman en cuenta datos correlacionados. Se optó por este modelo ya que las observaciones individuales de los niños se encuentran anidadas en unidades mayores que serían las comunidades, haciendo con que las observaciones individuales no sean independientes. Se encontraron altos coeficientes de correlación intra-clase para la infección por *Ascaris* y *Trichuris* para los 3563 niños viviendo en 58 comunidades, siendo de 0,29 (IC 95%: 0,21-0,39) y 0,13 (IC 95%: 0,09-0,18) respectivamente. ORs y sus respectivos intervalos de confianza a 95% fueron estimados.

Todas las variables de exposición fueron evaluadas como potenciales modificadoras de efecto o confundidoras. Variables modificadoras de efecto fueron las que presentaron resultados estadísticamente significantes basándose en la prueba de razón de máxima verosimilitud, correspondiendo a las comparaciones entre los modelos saturados y reducidos, en los cuales términos de interacción relativos a cada co-variable fueron retirados. Variables de confusión fueron aquellas que cuando retiradas del modelo causaron alteraciones iguales o superiores al 10% en la medida puntual de asociación entre tratamiento e infección parasitaria. El procedimiento de eliminación progresiva (backward) fue el método adoptado para la realización de esas estadísticas. Además, con el fin de no despreciar la importancia de una variable confundidora que dejase de ser incluida en el modelo, fueron también consideradas confundidoras las variables significativamente asociadas ($p < 0.05$) con tratamiento o infección parasitaria con cada parásito investigado en el análisis bivariado.

Con respecto a la intensidad de infección con geohelmintos, un análisis descriptiva inicial indicó que la distribución del contaje de huevos era altamente dispersa con una predominancia de ceros y valores bajos, tal que la media del contaje de huevos para *Ascaris* fue de 6297,1 huevos/gramo y la variación de $5,1 \times 10^8$, mientras que para *Trichuris* la media fue de 9745,5 huevos/gramo y la variancia de $1,3 \times 10^7$. Por lo tanto se realizó una transformación logarítmica del número de huevos por gramo de heces ($\log X+1$) donde el valor 1 fue adicionado a cada contaje de huevos para permitir la transformación de los valores que se encuentran bajo el nivel de detección. Las medias basadas en la transformación del contaje de huevos fueron convertidas en media geométrica de la intensidad (MGI) por exponenciar y substraer 1.

Un análisis de regresión multivariado usando una distribución binomial negativa (para modelar datos altamente dispersos) fue empleado para determinar el efecto del tratamiento en la intensidad de infección por geohelmintos. Al modelar los valores de ceros separadamente de los valores positivos usando un modelo binomial negativo con inflación de ceros^[22] con el comando ZINB en Stata 9.0, se observó un mejor ajuste que con el modelo de regresión binomial negativo estándar. El test de Vuong para modelos no anidados estimó un valor de $z = 1,90$; $p = 0,03$ y $z = 11,55$; $p < 0,001$ para *Ascaris* y *Trichuris*, respectivamente, justificando el uso de un modelo con inflación de ceros. Un estimador robusto de la varianza fue usado para llevar en consideración el efecto de agrupamiento por comunidad. El parámetro de sobre dispersión ($\ln \alpha$) también fue significativo ($z = 35,19$; $p < 0,001$ para *Ascaris* y $z = 26,27$, $p < 0,001$ para *Trichuris*) demostrando que el modelo de Poisson con inflación de ceros (ZIP) sería inapropiado. De esta forma fueron estimadas Razones de Prevalencia (RP) y sus

respectivos intervalos de confianza a 95%. RP para intensidad de infección indican un incremento o decrecimiento relativo en las intensidades de infección en el grupo tratado comparado al no tratado. Un decrecimiento de 0.5 unidades en la RP representa un incremento de 50% en la intensidad de infección en el grupo no tratado comparado al grupo tratado.

Todas las covariables fueron probadas tanto en la parte logística como en la parte binomial negativa del modelo. El modelo ZINB fue ajustado manualmente, probando factores que han sido identificados como significantes predictores a través del proceso de eliminación progresiva (“backward”). Una variable predictora podía entrar y permanecer en la ecuación multivariada si el valor de p asociado con su coeficiente de regresión multivariado era menor de 0,05. Sin embargo, en el modelo de conteo se mantuvieron aquellas variables significativamente asociadas ($p < 0,05$) con tratamiento o con infección parasitaria en el análisis bivariado.

Consideraciones éticas

El estudio mayor del cual provienen los datos para la realización de esta investigación fue sometido al Comité de Ética del Hospital Pedro Vicente Maldonado, Provincia de Pichincha, Ecuador, obteniendo la aprobación en cuanto a su pertinencia ética. Fue obtenido de los padres y de los niños un consentimiento escrito informado para su participación en el estudio. Los padres o responsables de cada niño recibieron una copia de todos los resultados de laboratorio y si era apropiado, recomendaciones sobre el tratamiento fueron realizadas por médicos clínicos entrenados que revisaban cada caso.

Resultados

Población de estudio y tratamiento antihelmíntico

Un total de 3960 niños de 58 comunidades fueron enrolados en el estudio original, que fueron quienes tuvieron el consentimiento y cuyos padres respondieron a las preguntas del cuestionario. De estos, 3705 entregaron la muestra de heces para el examen parasitológico y tenían un registro completo del tratamiento. Al momento del análisis se excluyeron un total 142 niños que tuvieron datos perdidos en variables como instrucción de la madre, ingreso familiar, hacinamiento y sitio de defecación. Por lo tanto la población de estudio final comprendió un total de 3563 niños, 1695 (47,6%) en el grupo tratado y 1868 (52,4%) en el

grupo control. El promedio del tamaño de la comunidad (cluster) fue de 54,7 (rango:13-203) niños en el grupo tratado y 69,2 (rango:15-190) niños en el grupo control.

La tabla 1 describe las características demográficas, socio-económicas y ambientales de los escolares de las comunidades tratadas y no tratadas. Los datos revelaron diferencias significativas en cuanto a variables socio-económicas y ambientales entre los dos grupos de estudio: los niños tratados tuvieron un menor ingreso familiar, un menor número de aparatos eléctricos en casa y una mayor proporción usaron agua del río en comparación a los niños no tratados. No se encontraron diferencias en cuanto a variables como edad, sexo, instrucción de la madre, hacinamiento, sitio de defecación y uso reciente de tratamiento antihelmíntico distinto de ivermectina.

En cuanto número de dosis de ivermectina que cada niño recibió en el grupo tratado tenemos que 212 (12,5%) niños recibieron de 1 a 5 dosis, 703 (41,5%) 6 a 10 dosis, 694 (40,9%) de 11 a 15 dosis y 86 (5,1%) niños recibieron de 16 a 20 dosis. La cobertura de tratamiento con ivermectina en este grupo de edad fue alta, siendo que 1343 (79,2%) niños recibieron >75% de los tratamientos designados en los últimos cinco años. Tratamientos reportados con otras drogas antihelmínticas fueron igualmente distribuidas tanto el grupo de tratamiento (72,7%) como en el grupo control (77,8%) en los últimos 6 meses. Estos tratamientos fueron comprados por los padres, distribuidos a las escuelas por programas de salud u obtenidos a través de visitas médicas.

Efecto de la ivermectina en la prevalencia de infección por geohelminetos

Los perfiles de prevalencia por edad en niños tratados y no tratados con ivermectina son mostrados en la Figura 2. Perfiles de prevalencia convexos fueron observados para *A. lumbricoides* y *T. trichiura* con picos en la edad de 6-7 años en niños no tratados, alcanzando 61,2% y 86,2%, respectivamente. En niños tratados los picos de prevalencia se encontraron en la edad de 8-9 para *Ascaris* y 10-11 para *Trichuris* alcanzando, 52,3% y 34,0%, respectivamente. Se observa que las curvas de prevalencia por edad de la infección por *Ascaris* no muestran diferencias entre niños tratados y no tratados, mientras que en el caso de *Trichuris* la prevalencia se encuentra significativamente reducida para todas las edades en los niños del grupo que recibió tratamiento.

El tratamiento con ivermectina tuvo un impacto significativo en la prevalencia de infección por *T. trichiura* y pareció causar una gran reducción en la prevalencia de infección entre los niños tratados comparados a los no tratados (31,1% vs. 81,4%, OR_{ajustado} 0,06; IC 95%: 0,03-0,14). Interesantemente, la ivermectina no afectó la prevalencia de infección por

A. lumbricoides (tratados 49,1% vs. no tratados 57,2%, OR_{ajustado} 0,96; IC 95%: 0,45-2,05) y uncinarias, de hecho la prevalencia fue más alta en los niños tratados (tratado 14,6% vs. no tratado 3,8%, OR_{ajustado} 5,53; IC 95%: 1,81-16,86) (Tabla 2).

El efecto del tratamiento con ivermectina a nivel de comunidad en la prevalencia de *A. lumbricoides* y *T. trichiura* es mostrado en las Figuras 3 y 4, respectivamente. Se observó una gran variación en torno a la media (línea punteada) para la infección por *A. lumbricoides* en comunidades tratadas y no tratadas y no se evidencia diferencias significantes entre los dos grupos. Para la infección por *T. trichiura* existió una muy fuerte tendencia de reducción de prevalencia en las comunidades tratadas comparadas a las no tratadas. Esta variabilidad entre comunidades intensificó la hipótesis de incluir a las comunidades como un efecto aleatorio en el modelo estadístico

Efecto de la ivermectina en la intensidad de infección por geohelminetos

El tratamiento con ivermectina estuvo asociado también con una reducción en la intensidad de infección por *T. trichiura* (MG de la intensidad de infección: tratados 3,96 vs. no tratados 130,37; RP_{ajustada} 0,28; IC 95%: 0,11-0,70) pero no afectó la intensidad de infección con *A. lumbricoides* (MG de la intensidad de infección: tratados 31,65 vs. no tratados 33,50; RP_{ajustada} 1,51; IC 95%: 0,81-2,82) (Tabla 3).

Discusión

El control de las infecciones causadas por geohelminetos es una importante estrategia de salud pública dirigida especialmente a niños escolares en países en desarrollo, la cual ha sido priorizada debido a la importante morbilidad atribuida a estas infecciones^[23]. Debido a que las infecciones por geohelminetos son causadas por contaminación fecal del medio ambiente, re-infecciones podrían ser frecuentes después de una sola dosis de tratamiento en áreas altamente endémicas^[24]. Adicionalmente, los tratamientos deben ser administrados periódicamente por varios años debido a la dificultad de implementar otras medidas de control a largo plazo como saneamiento y educación en salud. Pocos estudios han investigado el impacto de tratamientos periódicos con drogas antihelmínticas en las infecciones por geohelminetos por largos periodos, en tales estudios el seguimiento varía de 2^[25] a 4 años^[26].

En el presente estudio, medimos el impacto de 17 años de tratamientos periódicos con una droga antihelmíntica de amplio espectro, la ivermectina, en la prevalencia y en la intensidad de infección por geohelminetos en niños escolares. Los resultados sugieren que el

tratamiento a largo plazo con ivermectina podría tener efectos diferenciales en la infecciones por geohelminetos, presentando un efecto mayor en la infección por *T. trichiura*, pero poco o ningún efecto en las infecciones por *A. lumbricoides* o uncinarias.

Este resultado confirma las observaciones realizadas por otros estudios en la región de América Latina y Central que demuestran que una sola dosis de ivermectina, administrada oralmente, efectivamente reduce la prevalencia y la intensidad de infección por *T. trichiura*. Naquira, *et al* (1989)^[14] en Perú reportó una tasa de cura de 88% en pacientes con trichuriasis cuando la droga fue administrada en una dosis de 200 ug/kg y una tasa de cura de 100% cuando dos dosis fueron administradas. Otro estudio que muestra el efecto de ivermectina en la intensidad de infección por *Trichuris* es el realizado por Freedman, *et al* (1989)^[15] en Guatemala, en el que a pesar de que solo el 50% de los pacientes fueron curados, la reducción de huevos fue marcada en los no curados, siendo la media del porcentaje de reducción de huevos de 93%. Sin embargo, estudios del efecto de la ivermectina realizados en la región del África no muestran un efecto significativo sobre *Trichuris*^[13, 27, 28], no está claro si estas diferencias en los resultados podrían ser debido a la existencia de diferentes cepas de parásitos entre regiones o a otras causas.

Sorprendentemente, en este estudio no se encontró un efecto de la ivermectina, distribuida cada seis meses, en la infección por *Ascaris lumbricoides*. Estudios randomizados para determinar el efecto de la ivermectina a corto plazo en la infección por geohelminetos han mostrado que una sola dosis de la droga consiguió reducir la prevalencia y la intensidad de infección por *Ascaris* por al menos tres meses después del tratamiento, inclusive siendo más efectiva que para *Trichuris* y uncinarias^[13-15, 28, 29]. Sin embargo, en el estudio realizado por Maegga, *et al* (2006)^[30], se observó una substancial re-infección a los tres meses después del tratamiento con ivermectina, concordando con las observaciones de estudios que trabajaron con otros antihelmínticos^[31, 32]. Investigaciones sobre el efecto de la ivermectina a más largo plazo como los realizados por Ranque, *et al* (2001)^[27] y Belizario, *et al* (2003)^[12] mostraron que después de un año de administración de la droga, a intervalos de tres meses y seis meses respectivamente, no se observó una importante reducción en la prevalencia de infección por *Ascaris*; sin embargo, la intensidad de infección si presentó una queda significativa. Finalmente, Behnke *et al* (1994)^[33] mostró que en una de las dos comunidades investigadas en su estudio, la ivermectina no mostró eficacia ni en la prevalencia, ni en la intensidad de infección por *Ascaris*, seis meses después de la cuarta ronda de tratamiento distribuida dos veces por año, concluyendo que los beneficios a largo plazo de la ivermectina en el

tratamiento de ascaridiasis dependerá de las características individuales de cada comunidad, del tiempo entre cada tratamiento y de las tasas de re-infección locales.

Una posible causa del decrecimiento del impacto de ivermectina en la infección por *Ascaris* en las comunidades tratadas sería las altas tasas de re-infección, de tal manera que los individuos estarían recuperando los niveles de infección pre-tratamiento antes que un nuevo ciclo de ivermectina sea distribuido. La tasa de re-infección es específica para ciertas especies de helmintos y depende de su esperanza de vida (helmintos de vida corta re-infectan más rápidamente), de la intensidad de transmisión dentro de la comunidad y de la eficacia del tratamiento y cobertura^[34]. Con el objetivo de estimar la fuerza de re-infección de geohelmintos en una comunidad, el concepto de la tasa básica reproductiva (R_0) fue introducido^[35, 36], convirtiéndose en un dato útil para que los programas de control consigan determinar por cuánto tiempo y cuántas rondas de tratamiento serían necesarias para romper el ciclo de transmisión reduciendo el R_0 a valores menores que la unidad^[35, 36]. Para un nivel de transmisión moderado (R_0 alrededor de 3 o 4), una esperanza de vida del parásito de alrededor de 1 año (ej, *Ascaris* y *Trichuris*) y una droga con 90% de eficacia, se podría decir que toda la comunidad debería ser tratada por lo menos una vez al año^[36]. Algunos estudios han apoyado esta predicción, demostrando que en áreas endémicas el tratamiento en masa a intervalos de aproximadamente dos a cuatro meses para *Ascaris* y *Trichuris* serían necesarios para suprimir la intensidad a niveles muy bajos^[36, 37]. Por lo tanto se podría asumir que en este estudio el tratamiento con ivermectina distribuido cada 6 meses consiguió reducir el R_0 a valores menores que la unidad en el caso de *Trichuris*, rompiendo así su ciclo de transmisión pero en el caso de *Ascaris* no se pudo observar el mismo resultado, sugiriéndose un tratamiento más frecuente para conseguir resultados en el control de la ascaridiasis.

Estas observaciones también estarían reforzando la idea que en adición a los factores de riesgo del huésped, cada geohelminto tiene características que incrementan en gran escala su potencial de re-infección como: gran fertilidad, alta resistencia de los huevos embrionados bajo condiciones adversas y amplia dispersión en el medio ambiente. Infecciones por *T. trichiura* y uncinarias aparentemente necesitan más tiempo para retornar a los niveles pre-tratamiento^[26, 38] debido a que ambos geohelmintos tienen huevos menos resistentes comparados a los de *Ascaris* y adicionalmente las hembras producen menos huevos en relación a las hembras de *Ascaris*.

La re-infección posiblemente también podría ser el reflejo de la persistencia de los huevos de *Ascaris* en el medio ambiente, un reservorio parcialmente mantenido por los huevos excretados por los individuos no tratados pero infectados (niños con peso menor a 15

kg.) o migrantes de comunidades no tratadas. De igual manera, debido a que no han existido mejorías en saneamiento, disponibilidad de agua segura y educación en salud en el área de estudio, la posibilidad de re-infección aumenta fomentando así que el tratamiento antihelmíntico no consiga tener un efecto sostenido a largo plazo.

Una explicación alternativa a la aparente reducida eficacia de la ivermectina en *Ascaris* es la selección de resistencia de este helminto a la droga, debido a esquemas repetidos de tratamiento siendo que esta droga está siendo distribuida por alrededor de 17 años en la zona. Si una proporción de geohelminos resistentes estuvieron presentes en las poblaciones de helmintos en las comunidades tratadas, se esperaría que estos parásitos se acumulasen en la población de niños después de múltiples rondas de tratamiento y re-infección. Resistencia a la droga en nemátodos de animales ha llegado a ser un problema reconocido, con implicaciones económicas en muchos países^[39]. A respecto de la condición de resistencia a anti-helmínticos de amplio espectro para uso humano, existen dos reportes de reducida eficacia en el tratamiento con mebendazol en la infección con uncinarias en Mali^[40] y en Zanzíbar^[41] y un estudio usando pirantel en el Nor-oeste de Australia^[42], sin embargo la emergencia de resistencia a la droga debe ser confirmada con estudios *in vitro*.

Finalmente, no se tuvo información de la prevalencia de ascaridiasis en las comunidades tratadas antes de la introducción de la ivermectina y es posible que la prevalencia de ascaridiasis haya sido más alta en las comunidades tratadas comparando con las no tratadas antes de la intervención entre 1990 y 1992. Datos obtenidos pre-tratamiento en 158 adultos y niños de comunidades afro-ecuatorianas, no incluidas en el presente estudio, indicaron que la prevalencia de infecciones por *A. lumbricoides* y *T. trichiura* fueron de 58.2% y 59.5%, respectivamente. A pesar de que tales datos deben ser interpretados cautelosamente debido a las diferencias en edad, población de estudio y método de diagnóstico usado, podrían sugerir que la prevalencia de ascaridiasis no ha sido mayormente alterada desde el inicio del tratamiento en masa y que tratamientos a largo plazo con ivermectina han tenido un efecto mayor en reducir la prevalencia de trichuriasis que de ascaridiasis.

La prevalencia y la intensidad de infección por uncinarias fue mayor en el grupo tratado comparado al grupo control lo que podría ser explicado por diferencias sistemáticas entre comunidades. Los determinantes de la distribución geográfica de uncinarias y otras infecciones por geohelminos son poco entendidas pero se conoce que están involucrados factores climáticos, socio-económicos y de comportamiento^[43]. En este estudio no se obtuvieron datos climáticos de las comunidades pero si se observaron diferencias entre

comunidades tratadas y no tratadas con respecto a algunos factores socioeconómicos (ej. ingreso familiar y aparatos eléctricos en casa) lo que podrían explicar parcialmente la distribución geográfica de las infecciones por uncinarias.

Una de las principales limitaciones del estudio es su diseño transversal que no permite el análisis de asociaciones causales entre exposición y enfermedad, así como la no aleatoriedad en la definición de las áreas donde el programa es implementado, y la limitación de no poder llevar en consideración todas las condiciones confundidoras de la relación en estudio. Se trató de seleccionar comunidades no tratadas comparables a las comunidades tratadas, sin embargo hubieron evidencias de diferencias en algunas variables entre el grupo tratado y control (tabla 1). A pesar de que una estrategia analítica permitió que esos factores sean controlados en el análisis, confundimiento residual o bias sistemático no puede ser excluido. Con la misma relevancia se resaltan posibles cuestiones relacionadas a la metodología adoptada, aunque se haya buscado la padronización de los instrumentos utilizados en la colecta de datos, algunos aspectos mínimos pueden contribuir para posibles alteraciones de los valores reales de las medidas de estudio. La prevalencia y la intensidad de infección por geohelminos fueron obtenidas usando protocolos parasitológicos estándar y fueron medidas objetivamente.

En comparación a otros estudios de terapia antihelmíntica, nuestro estudio tiene algunas fortalezas. La ivermectina es una droga antihelmíntica de amplio espectro que es efectiva para el tratamiento de las infecciones por geohelminos y tiene comparable eficacia (excepto para uncinarias) al albendazol, la droga más ampliamente usada por el programa de control de geohelmintiasis. Tratamientos periódicos fueron distribuidos por 15 y 17 años convirtiéndose, a nuestro conocimiento, en el más largo periodo de tratamientos que ha sido evaluado para determinar el impacto de tratamientos antihelmínticos en las infecciones por geohelminos. Adicionalmente, los datos son de un programa operacional de control que fue capaz de alcanzar altas tasas de cobertura, de disponibilizar datos sobre el número de tratamientos de ivermectina a nivel individual y los censos del programa nos permitieron identificar los niños escolares de cada comunidad. El estudio de una gran muestra a nivel individual y de comunidad nos permitió realizar comparaciones estadísticamente eficientes entre grupos y dio lugar a conclusiones más plausibles.

En conclusión, en este estudio fue evaluado el impacto del tratamiento a largo plazo con un antihelmíntico de amplio espectro, la ivermectina, usada para el control de la oncocercosis, en la epidemiología de las infecciones por geohelminos en un área rural de Ecuador. Los resultados indican que una intervención de 15 a 17 años de tratamientos anuales

y bi-anales fue una poderosa herramienta para el control de *Trichuris*, pero no demostró ser efectiva para el tratamiento de *Ascaris* y uncinarias. Este estudio sugiere que los programas de control usando ivermectina podrían brindar beneficios adicionales al reducir la prevalencia y la intensidad de las infecciones por *Trichuris*. Para obtener un mayor impacto en las infecciones por *A. lumbricoides* y uncinarias tales programas podrían considerar la adición de tratamientos bi-anales con albendazol que podrían ser administrados con la ivermectina^[44]. Sin embargo, debido a las posibles elevadas tasas de re-infección se recomendaría que para cualquier control efectivo de este parásito en el área se necesitaría una desparasitación regular de la comunidad entera a intervalos menores a 3 meses para reducir la frecuencia de re-infección^[35]. Finalmente, para conseguir un efecto sostenido del tratamiento, este debe complementarse con medidas profilácticas tales como mejorías en el saneamiento e intensas campañas en educación para la salud sobre el manejo adecuado de alimentos e higiene personal.

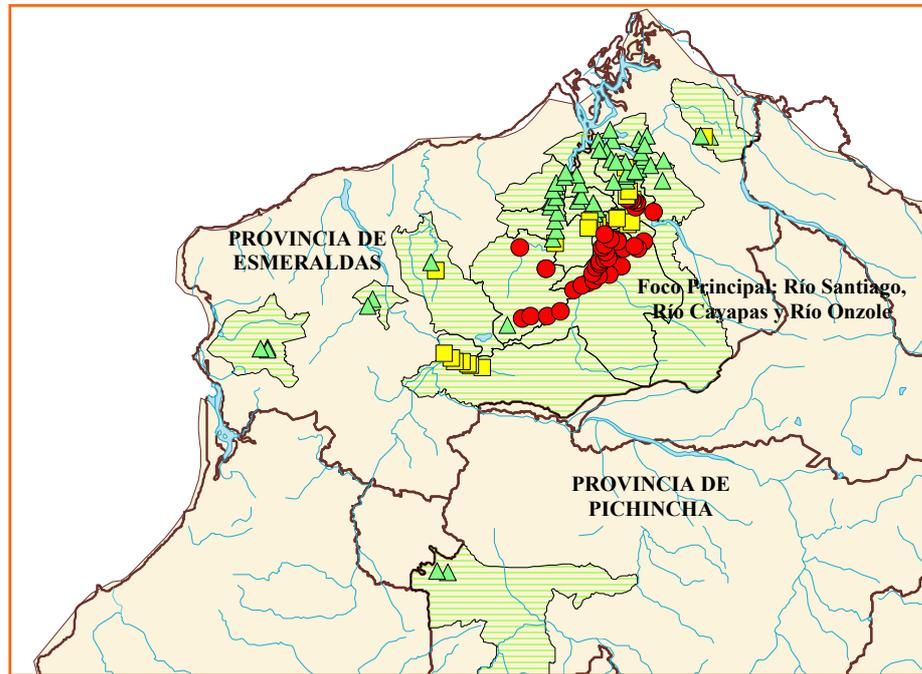


Figura 1. Localización geográfica del área endémica para oncocercosis en el Ecuador. El foco endémico está localizado en la costa norte del Ecuador adyacente a Colombia. El área endémica consiste de comunidades hiperendémicas (círculos rojos), mesoendémicas (cuadros amarillos) e hipoendémicas (triángulos verdes).

Tabla 1. Distribución de las características de la población de estudio de acuerdo con el tratamiento, Provincia de Esmeraldas-Ecuador, 2005-2007.

	No Tratamiento 1868 (52,4%)	Ivermectina 1695 (47,6%)	Total 3563 (100%)	p [†]
Características demográficas				
Edad, %				
6-7	291 (15,6)	256 (15,1)	547 (15,4)	
8-9	453 (24,2)	407 (24,0)	860 (24,1)	
10-11	427 (22,9)	397 (23,4)	824 (23,1)	
12-13	433 (23,2)	357 (21,1)	790 (22,2)	
14-16	264 (14,1)	278 (16,4)	542 (15,2)	0,63
Sexo, %				
Femenino	942 (50,4)	803 (47,4)	1745 (49,0)	
Masculino	926 (49,6)	892 (52,6)	1818 (51,0)	0,08
Características socioeconómicas				
Instrucción de la Madre, %				
Superior completa o más	156 (8,4)	131 (7,7)	287 (8,1)	
Primaria completa o superior incompleta	746 (39,9)	474 (28,0)	1220 (34,2)	
Analfabeta o primaria incompleta	966 (51,7)	1090 (64,3)	2056 (57,7)	0,09
Ingreso familiar, %				
> 1salario mínimo	602 (32,2)	237 (14,0)	839 (23,6)	
<= 1salario mínimo	1266 (67,8)	1458 (86,0)	2724 (76,4)	<0,001
Aparatos Eléctricos,%				
2-3 aparatos	1180 (63,2)	626 (36,9)	1806 (50,7)	
0-1 aparatos	688 (36,8)	1069 (63,1)	1757 (49,3)	0,001
Características ambientales				
Hacinamiento, %				
<= 2 personas/dormitorio	490 (26,2)	548 (32,3)	1038 (29,1)	
> 2 personas/dormitorio	1378 (73,8)	1147 (67,7)	2525 (70,9)	0,14
Sitio de deposición, %				
Servicio Higiénico o letrina	1034 (55,4)	1177 (69,4)	2211 (62,1)	
Campo	834 (44,6)	518 (30,6)	1352 (37,9)	0,11
Recurso de Agua, %				
Otros (potable, entubada o lluvia)	289 (15,5)	30 (1,8)	319 (8,9)	
Pozo	569 (30,4)	14 (0,8)	583 (16,4)	
Río o estero	1010 (54,1)	1651 (97,4)	2661 (74,7)	<0,001
Otros tratamientos				
Tratamiento antihelmíntico reciente,%*				
Si	1453 (77,8)	1232 (72,7)	2685 (75,4)	
No	286 (15,3)	333 (19,6)	619 (17,4)	
No sabe	129 (6,9)	130 (7,7)	259 (7,3)	0,52

[†]p<0,05 ; X² ajustado por el efecto de cluster

*Tratamiento antihelmíntico reciente (en los últimos 6 meses)

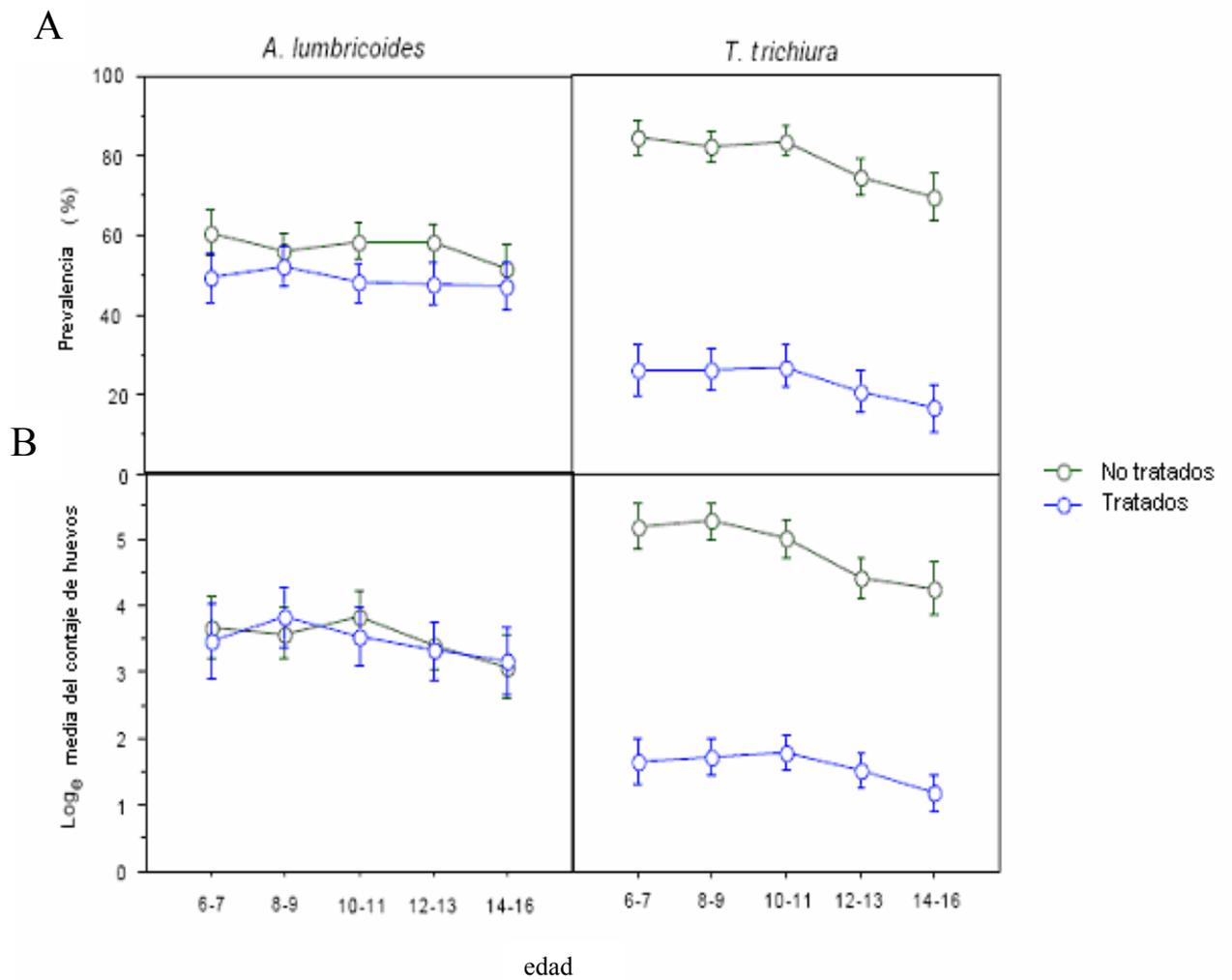


Figura 2. A. Prevalencia específica por edad de la infección por *Ascaris* y *Trichuris* de acuerdo al tratamiento. B. Intensidad de la infección por *Ascaris* y *Trichuris* de acuerdo al tratamiento. Puntos estimados e intervalos de confianza al 95%.

Tabla 2. Odds ratios y sus respectivos intervalos de confianza al 95% obtenidos con los parámetros de regresión logística para la relación entre tratamiento con ivermectina y prevalencia de geohelmintos.

	No-Tratamiento 1868 (52,4%)	Ivermectina 1695 (47,6 %)	Total 3563 (100%)	Análisis Univariado		Análisis Multivariado	
				Odds ratio (IC 95%)	p	Odds ratio* (IC 95%)	p
Infecciones por geohelmintos							
Cualquier helminto, %							
Negativo	259 (13,9)	632 (37,3)	891 (25,0)	1,0		1,0	
Positivo	1609 (86,1)	1063 (62,7)	2672 (75,0)	0,24 (0,12-0,45)	<0,001	0,27 (0,15-0,47)	<0,001
<i>A. lumbricoides</i>, %							
Negativo	800 (42,8)	862 (50,9)	1662 (46,7)	1,0		1,0	
Positivo	1068 (57,2)	833 (49,1)	1901 (53,3)	0,81 (0,42-1,53)	0,512	0,96 (0,45-2,05)	0,916
<i>T. trichiura</i>, %							
Negativo	348 (18,6)	1167 (68,9)	1515 (42,5)	1,0		1,0	
Positivo	1520 (81,4)	528 (31,1)	2048 (57,5)	0,09 (0,04-0,18)	<0,001	0,06 (0,03-0,14)	<0,001
Uncinarias, %							
Negativo	1797 (96,2)	1448 (85,4)	3245 (91,1)	1,0		1,0	
Positivo	71 (3,8)	247 (14,6)	318 (8,9)	5,71 (2,26-14,43)	<0,001	5,53 (1,81-16,86)	0,003
<i>S. stercoralis</i>, %							
Negativo	1856 (99,4)	1693 (99,9)	3549 (99,6)	
Positivo	12 (0,6)	2 (0,1)	14 (0,4)	**		**	

* ORs ajustados por edad, sexo, instrucción materna, ingreso mensual, aparatos eléctricos, sitio de defecación, recursos de agua y cobertura de tratamiento con ivermectina en los últimos 5 años.

**No fue posible estimar medidas confiables debido a la presencia de números pequeños.

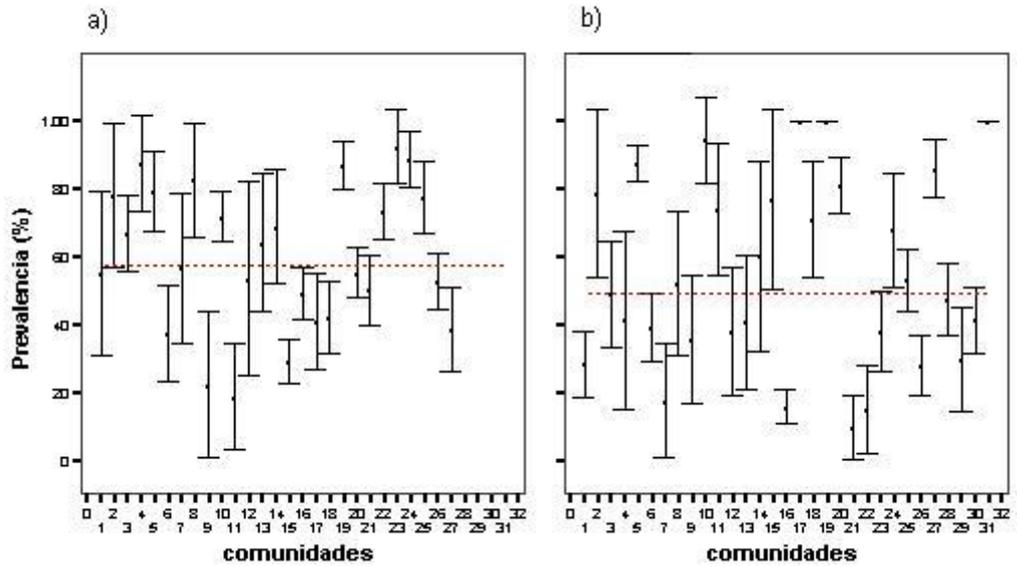


Figura 3. Prevalencia de infección por *Ascaris lumbricoides* de acuerdo al tratamiento: a) comunidades no tratadas b) comunidades tratadas con ivermectina. Puntos estimados e intervalos de confianza al 95%. Las líneas entrecortadas representa la media para cada grupo.

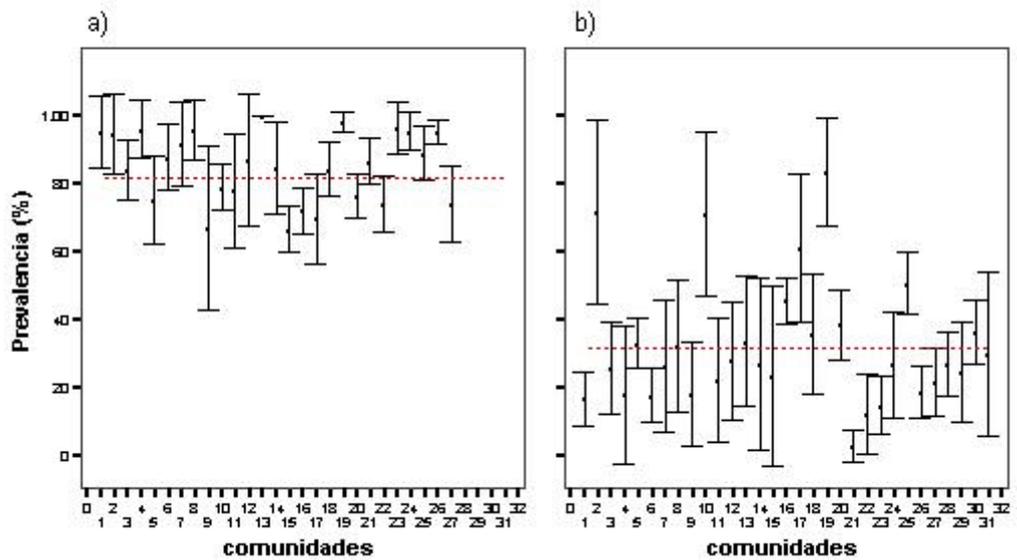


Figura 4. Prevalencia de infección por *Trichuris trichiura* de acuerdo al tratamiento : a) comunidades no tratadas b) comunidades tratadas con ivermectina. Puntos estimados e intervalos de confianza al 95%. Las líneas entrecortadas representa la media para cada grupo.

Tabla 3. Razón de Prevalencia y sus respectivos intervalos de confianza a 95% obtenidos con los parámetros de regresión binomial negativa con inflación de ceros para la relación entre tratamiento con ivermectina e intensidad de infección por geohelminetos.

	No Tratamiento n=1868	Ivermectina n=1695	Análisis Univariado		Análisis Multivariado	
			RP (IC 95%)	p	RP* (IC 95%)	p
<i>A. lumbricoides</i> , MGI	33,50	31,65	1,98 (1,11-3,56)	0,022	1,51 (0,81-2,82)	0,190
<i>T. trichiura</i> , MGI	130,37	3,96	0,28 (0,18-0,43)	<0,001	0,28 (0,11-0,70)	0,007
<i>A. duodenale</i> , MGI	0,11	0,69	**		**	

MGI, media geométrica de la intensidad de infección

*RPs ajustadas por edad, sexo, instrucción materna, ingreso mensual, hacinamiento, aparatos eléctricos, sitio de defecación, recursos de agua y cobertura de tratamiento con ivermectina en los últimos 5 años en el componente de contaje y por sexo e instrucción materna en el componente de inflación de ceros.

**No fue posible estimar medidas confiables debido a la presencia de números pequeños.

Referencias Bibliográficas

1. Brooker, S., A.C. Clements, and D.A. Bundy, *Global epidemiology, ecology and control of soil-transmitted helminth infections*. Adv Parasitol, 2006. **62**: p. 221-61.
2. de Silva, N.R., et al., *Soil-transmitted helminth infections: updating the global picture*. Trends Parasitol, 2003. **19**(12): p. 547-51.
3. Stephenson, L.S., M.C. Latham, and E.A. Ottesen, *Malnutrition and parasitic helminth infections*. Parasitology, 2000. **121 Suppl**: p. S23-38.
4. de Silva, N.R., *Impact of mass chemotherapy on the morbidity due to soil-transmitted nematodes*. Acta Trop, 2003. **86**(2-3): p. 197-214.
5. Urbani, C. and K. Palmer, *Drug-based helminth control in Western Pacific countries: a general perspective*. Trop Med Int Health, 2001. **6**(11): p. 935-44.
6. Savioli, L., et al., *Schistosomiasis and soil-transmitted helminth infections: forging control efforts*. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2002. **96**(6): p. 577-9.
7. W.H.O., *Essential Medicines: WHO model list*. 2007, WHO: Geneva.
8. Moon, T.D. and R.A. Oberhelman, *Antiparasitic therapy in children*. Pediatr Clin North Am, 2005. **52**(3): p. 917-48, viii.
9. Stepek, G., et al., *Human gastrointestinal nematode infections: are new control methods required?* Int J Exp Pathol, 2006. **87**(5): p. 325-41.
10. Fox, L.M., *Ivermectin: uses and impact 20 years on*. Curr Opin Infect Dis, 2006. **19**(6): p. 588-93.
11. Geary, T.G., *Ivermectin 20 years on: maturation of a wonder drug*. Trends Parasitol, 2005. **21**(11): p. 530-2.
12. Belizario, V.Y., et al., *A comparison of the efficacy of single doses of albendazole, ivermectin, and diethylcarbamazine alone or in combinations against Ascaris and Trichuris spp.* Bull World Health Organ, 2003. **81**(1): p. 35-42.
13. Marti, H., et al., *A comparative trial of a single-dose ivermectin versus three days of albendazole for treatment of Strongyloides stercoralis and other soil-transmitted helminth infections in children*. Am J Trop Med Hyg, 1996. **55**(5): p. 477-81.
14. Naquira, C., et al., *Ivermectin for human strongyloidiasis and other intestinal helminths*. Am J Trop Med Hyg, 1989. **40**(3): p. 304-9.
15. Freedman, D.O., et al., *The efficacy of ivermectin in the chemotherapy of gastrointestinal helminthiasis in humans*. J Infect Dis, 1989. **159**(6): p. 1151-3.
16. Vieira, J.C., et al., *Impact of long-term treatment of onchocerciasis with ivermectin in Ecuador: potential for elimination of infection*. BMC Med, 2007. **5**: p. 9.

17. Cooper, P.J., et al., *Human onchocerciasis and tetanus vaccination: impact on the postvaccination antitetanus antibody response*. *Infect Immun*, 1999. **67**(11): p. 5951-7.
18. Guderian, J.R., et al., *Onchocerciasis in Ecuador: prevalence of infection on the Ecuador-Colombia border in the Province of Esmeraldas*. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 1997. **92**(2): p. 157-62.
19. Cooper, P.J., et al., *Risk factors for asthma and allergy associated with urban migration: background and methodology of a cross-sectional study in Afro-Ecuadorian school children in Northeastern Ecuador (Esmeraldas-SCAALA Study)*. *BMC Pulm Med*, 2006. **6**: p. 24.
20. WHO, *Diagnostic techniques for intestinal parasitic infections (IPI) applicable to primary health care (PHC) services*, in *WHO/PDP/85.2*. 1985, WHO: Geneva.
21. Naish, S., J. McCarthy, and G.M. Williams, *Prevalence, intensity and risk factors for soil-transmitted helminth infection in a South Indian fishing village*. *Acta Trop*, 2004. **91**(2): p. 177-87.
22. Hilbe, J., *Negative Binomial Regression*. 2007, Cambridge: Cambridge University Press. 251.
23. Awasthi, S., D.A. Bundy, and L. Savioli, *Helminthic infections*. *Bmj*, 2003. **327**(7412): p. 431-3.
24. Albonico, M., et al., *Rate of reinfection with intestinal nematodes after treatment of children with mebendazole or albendazole in a highly endemic area*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1995. **89**(5): p. 538-41.
25. Thein, H., S. Than, and K. Myat Lay, *The impact of three-monthly age-targetted chemotherapy on *Ascaris lumbricoides* infection*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1991. **85**(4): p. 519-22.
26. Idris, M.A., M.A. Shaban, and M. Fatahallah, *Effective control of hookworm infection in school children from Dhofar, Sultanate of Oman: a four-year experience with albendazole mass chemotherapy*. *Acta Trop*, 2001. **80**(2): p. 139-43.
27. Ranque, S., et al., *Follow-up of *Ascaris lumbricoides* and *Trichuris trichiura* infections in children living in a community treated with ivermectin at 3-monthly intervals*. *Ann Trop Med Parasitol*, 2001. **95**(4): p. 389-93.
28. Njoo, F.L., et al., *Concurrent parasitic infections in onchocerciasis and the occurrence of adverse reactions after ivermectin treatment*. *Am J Trop Med Hyg*, 1993. **48**(5): p. 652-7.
29. Tatischeff, S., et al., *Effect of ivermectin (Mectizan) on intestinal nematodes*. *Ethiop Med J*, 1994. **32**(1): p. 7-15.

30. Maegga, B., *Impact of ivermectin mass distribution for onchocerciasis control on Ascaris lumbricoides among schoolchildren in Rungwe and Kyela Districts, southwest Tanzania*. Tanzania Health Research Bulletin, 2006. **8**(2): p. 70-74.
31. Shield, J., et al., *Reinfection with intestinal helminths after treatment with mebendazole and fluctuations in individual Ascaris lumbricoides infections with time*. PNG Med J, 1984. **27**(2): p. 89-94.
32. Luoba, A.I., et al., *Earth-eating and reinfection with intestinal helminths among pregnant and lactating women in western Kenya*. Trop Med Int Health, 2005. **10**(3): p. 220-7.
33. Behnke, J.M., et al., *Effect of ivermectin on infection with gastro-intestinal nematodes in Sierra Leone*. J Helminthol, 1994. **68**(3): p. 187-95.
34. Hotez, P., et al., *Helminth infections: Soil-Transmitted Helminth Infections and Schistosomiasis*, in *Disease control parasites in developing countries*. 2004, Oxford University Press: Oxford. p. 467-482.
35. Anderson, R.M. and G.F. Medley, *Community control of helminth infections of man by mass and selective chemotherapy*. Parasitology, 1985. **90** (Pt 4): p. 629-60.
36. Anderson, R.M., *The population dynamics and epidemiology of intestinal nematode infections*. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1986. **80**(5): p. 686-96.
37. Sam-Wobo, S., *MONRATE, a descriptive tool for calculation and prediction of re-infection of Ascaris lumbricoides*. Tanzania Health Research Bulletin, 2006. **8**(2): p. 75-79.
38. Zani, L.C., et al., *Impact of antihelminthic treatment on infection by Ascaris lumbricoides, Trichuris trichiura and hookworms in Covas, a rural community of Pernambuco, Brazil*. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 2004. **46**(2): p. 63-71.
39. Geerts, S. and B. Gryseels, *Drug resistance in human helminths: current situation and lessons from livestock*. Clin Microbiol Rev, 2000. **13**(2): p. 207-22.
40. De Clercq, D., et al., *Failure of mebendazole in treatment of human hookworm infections in the southern region of Mali*. Am J Trop Med Hyg, 1997. **57**(1): p. 25-30.
41. Albonico, M., et al., *Efficacy of mebendazole and levamisole alone or in combination against intestinal nematode infections after repeated targeted mebendazole treatment in Zanzibar*. Bull World Health Organ, 2003. **81**(5): p. 343-52.
42. Reynoldson, J.A., et al., *Failure of pyrantel in treatment of human hookworm infections (Ancylostoma duodenale) in the Kimberley region of north west Australia*. Acta Trop, 1997. **68**(3): p. 301-12.
43. Brooker, S., et al., *Spatial analysis of the distribution of intestinal nematode infections in Uganda*. Epidemiol Infect, 2004. **132**(6): p. 1065-71.

44. Olsen, A., *Efficacy and safety of drug combinations in the treatment of schistosomiasis, soil-transmitted helminthiasis, lymphatic filariasis and onchocerciasis*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2007. **101**(8): p. 747-58.

ARTICULO 2

IMPACTO DEL TRATAMIENTO EN MASA A LARGO PLAZO CON IVERMECTINA EN LA TRANSMISIÓN DE LA INFECCIÓN POR GEOHELMINTOS EN EL NOROESTE DE ECUADOR

RESUMEN

Introducción: Programas de desparasitación en las escuelas logran reducir la prevalencia y la intensidad de infección por geohelmintos en niños en edad escolar y adicionalmente se pueden observar beneficios indirectos de este tratamiento selectivo en pre-escolares y adultos que residen en la comunidad pero que no son tratados por medio de una reducción de la intensidad de transmisión.

Objetivo: El presente estudio investigó el impacto de 17 años de tratamiento en masa con un antihelmíntico de amplio espectro, la ivermectina, usada para el control de la oncocercosis, en la transmisión de la infección por geohelmintos en niños pre-escolares no tratados.

Métodos: Un estudio transversal fue conducido en las comunidades que han recibido tratamientos anuales o bianuales y comunidades adyacentes que no han recibido dicho tratamiento en dos cantones de la Provincia de Esmeraldas en Ecuador. Una única muestra de heces fue colectada de cada niño y examinada para la infección por geohelmintos usando la técnica de concentración con formol-éter.

Resultados: Un total de 1701 niños pre-escolares (0-5 años) de 18 comunidades tratadas y 18 comunidades no tratadas fueron investigados. El tratamiento con ivermectina tuvo un efecto significativo en la prevalencia ($OR_{ajustado} = 0,12$; IC 95%: 0,07-0,21) y en la intensidad de la infección por *Trichuris trichiura* ($RP_{ajustado} = 0,32$; IC 95%: 0,19-0,54). No se observó dicho efecto en la infección por *A. lumbricoides* o uncinarias.

Conclusión: Tratamientos en masa con ivermectina anuales y bianuales por un periodo de alrededor de 17 años tuvieron un efecto significativo en la transmisión de la infección por *T. trichiura* concordando con las observaciones del grupo de escolares. El efecto del tratamiento con ivermectina en el potencial de transmisión en los grupos no tratados dependerá del impacto que este tratamiento haya presentado en la población de niños escolares que son los principales contribuidores de los estadíos infectivos en el medio ambiente.

Palabras claves: ivermectina, geohelmintos, oncocercosis, niños pre-escolares, Ecuador.

ABSTRACT

Background: School-based helminth control programmes are undertaken to reduce the prevalence and intensity of soil-transmitted helminth infections (STH). Additionally, an indirect effect of this treatment could be observed in non treated pre-school children and adults through the reduction of the intensity of transmission.

Objective: The current study investigated the impact of up to 17 years of mass treatment with the broad-spectrum anthelmintic, ivermectin, used for the control of onchocerciasis, on STH transmission in non-treated pre-school children.

Methods: A cross sectional study was conducted in communities that had received annual or twice-annual ivermectin treatments and geographically adjacent communities that had not in two districts of Esmeraldas Province in Ecuador. Single stool samples were collected from pre-school-age children and examined for STH infection using formol-ether concentration method.

Results: A total of 1701 pre-school children aged from 18 treated and 18 non-treated communities were investigated. Ivermectin treatment had significant effects on the prevalence ($OR_{adj}= 0,12$; 95% CI: 0,07-0,21) and intensity of *Trichuris trichiura* infection ($PR_{adj}=0,32$; 95% CI: 0,19-0,54). The same effect was not observed for *A. lumbricoides* and hookworm infections.

Conclusion: Annual and twice-annual mass treatments with ivermectin over a period of up to 17 years had a significant effect on *T. trichiura* infection in agreement with the results in school age children. The effect of the mass treatment in the potential of transmission in non-treated groups could depend on the impact that this treatment had shown in schoolchildren because this group would be the main contributor of infective stages in the environment.

Key words: ivermectin, geohelminths, onchocerciasis, pre-school children, Ecuador.

Introducción

Ascaris lumbricoides, *Trichuris trichiura*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus* y *Strongyloides stercoralis* son los principales geohelminos que infectan al hombre. Las enfermedades ocasionadas por estos parásitos son ahora reconocidas como importantes problemas de salud pública en lugares donde apropiadas condiciones medio ambientales co-existen con un inadecuado saneamiento e higiene^[1]. En tales condiciones, infecciones por geohelminos son altamente prevalentes con 2 billones de personas infectadas alrededor del mundo y algunos millones sufriendo de morbilidad crónica^[2].

Actuales esfuerzos para el control de las infecciones causadas por geohelminos usando drogas antihelmínticas han sido dirigidos a poblaciones de niños escolares, debido a que la mayoría de infecciones severas y enfermedades relacionadas ocurren en este grupo de edad, consiguiendo así reducir la morbilidad causada por estas infecciones^[3]. Adicionalmente, se pueden observar los beneficios indirectos de este tratamiento selectivo en pre-escolares y adultos que residen en la comunidad pero que no son tratados a través de la reducción de la intensidad de transmisión y de la infección en la comunidad como un todo^[4, 5]. Se ha observado que únicamente tratando los niños en edad escolar se puede reducir la carga total de la enfermedad debido a infecciones por helmintos intestinales en un 70% en la comunidad^[4].

En el Ecuador, el Programa Nacional para la Eliminación de la Oncocercosis, lleva a cabo un programa de tratamiento en masa con ivermectina en 119 comunidades endémicas por alrededor de 17 años (1990-2006) alcanzando altas tasas de cobertura^[6]. El área endémica de oncocercosis en el Ecuador está conformada por poblaciones rurales pobres con una inadecuada infraestructura de saneamiento y disponibilidad de agua, convirtiéndose también en un foco de infección para parásitos intestinales como mostrado por Cooper, *et al* (1999)^[7, 8]. La ivermectina, además de ser la droga de elección para el tratamiento de algunas enfermedades causadas por filarias, ha demostrado también ser efectiva para una variedad de infecciones parasitarias en el hombre, entre las que se destacan las infecciones por geohelminos^[9-11].

La droga es distribuida a toda la población elegible dos veces por año, siendo no elegibles para el tratamiento los niños con menos de 15 Kg de peso, mujeres embarazadas e individuos con enfermedades graves^[6], por tanto datos sobre el grupo de niños pre-escolares en la comunidad podrían ser un indicador de los niveles de transmisión en esta área.

Así, el objetivo de esta investigación fue evaluar el impacto a largo plazo del tratamiento con ivermectina en la transmisión de infección por geohelminthos a través del estudio de niños pre-escolares no tratados en el área donde esta droga está siendo distribuida para el control de la oncocercosis.

Materiales y Métodos

Área de estudio

El estudio fue realizado en la principal área endémica de oncocercosis y en comunidades adyacentes ubicadas en los cantones Eloy Alfaro y San Lorenzo de la provincia de Esmeraldas, en la costa nor-occidental del Ecuador. Esta provincia, latitud de 1°96'S a 1°43'N y longitud de 78°48'W a 80° 9'W, se encuentra ubicada a una altura de 4 mt. sobre el nivel del mar, presentando un clima tropical húmedo con una temperatura promedio de 25°C^[12].

La provincia de Esmeraldas cubre un área de 15.237 Km² y tiene una población de aproximadamente 429.000 habitantes. La ciudad de Esmeraldas, con una población de 250.566 habitantes, es la capital provincial y alberga al 80% de la población Afro-Ecuatoriana del Ecuador^[13]. Las principales actividades económicas son la industria del petróleo, el turismo, la extracción de madera y el aceite de palma africana^[13].

Esta provincia es considerada como una de las regiones más pobres del país con un ingreso per capita por debajo de las tendencias nacionales. Adicionalmente, aproximadamente entre el 68% y el 73% de la población económicamente activa está desempleada o sub-empleada y un 60% de la población no tiene acceso a servicios básicos como electricidad, agua potable y alcantarillado^[13].

Diseño de Estudio

Se llevó a cabo un estudio transversal con el fin de comparar la prevalencia y la intensidad de infección con geohelminthos entre niños pre-escolares que no son elegibles para el tratamiento (con menos de 15 Kg. de peso) y que viven en comunidades oncocercóticas y pre-escolares que residen en comunidades libres de oncocercosis.

Para investigar el grupo de pre-escolares se seleccionaron 36 comunidades de un total de 58 en las que se estudió a los niños en edad escolar (artículo 1). Diez y ocho de las comunidades investigadas en este estudio fueron tratadas con ivermectina entre 1990 y 2006 debido a que fueron afectadas por la oncocercosis y que se encuentran ubicadas próximas a

los sitios de alimentación del vector. Las otras 18 comunidades, las cuales sirvieron como controles, nunca han sido tratadas con ivermectina porque aparecen libres de oncocercosis. Sin embargo, estas comunidades fueron similares a las comunidades tratadas en cuanto a tamaño, etnia (solo comunidades afro-ecuatorianas fueron visitadas) y actividades económicas y sociales (ej. agricultura, caza, etc).

Tamaño de la muestra

Se procedió a calcular el tamaño de la muestra tomando en cuenta una prevalencia de 57,1% para cualquier geohelminto en el grupo expuesto para el grupo de edad de 0 a 5 años, dato derivado de un estudio en 443 individuos en una comunidad que no recibió tratamiento dentro de la misma área geográfica de las comunidades que recibieron ivermectina (Cooper et al, datos no publicados). Asumiéndose que la ivermectina conseguiría reducir en un 20% la prevalencia de infección por geohelminetos ($OR=0,8$) se estimó una prevalencia para cualquier helminto de 45,6% en el grupo tratado. Con un nivel de significancia del 5% (alfa) y un poder ($1-\beta$) del 90%, se estimó un tamaño de muestra de 420 niños en el grupo tratado y 420 niños control, sin embargo se decidió doblar el número debido a la posible pérdida de poder causada por los efectos de agrupamiento por comunidad.

Colecta de datos

El presente estudio fue conducido entre marzo del 2005 y mayo del 2007, siendo que en las comunidades tratadas fue realizado antes de la primera distribución del 2005 hasta antes de la segunda distribución del 2006. Censos actualizados fueron usados para identificar los niños elegibles para el estudio. El reclutamiento se realizó a través de una reunión con los padres o representantes de los niños en cada comunidad incluyendo en el estudio solo aquellos niños cuyos padres dieron su consentimiento verbal de participación en el mismo.

Adicionalmente se llenó una hoja de registro por comunidad para obtener información sobre variables físicas que indiquen el nivel de urbanización, como: presencia de establecimientos educativos, establecimientos de salud, servicios básicos y presencia de agua entubada.

Análisis parasitológico

Un frasco plástico marcado con el nombre del niño y el número de identificación fue entregado a los padres y fue explicado el procedimiento de recolección. Al siguiente día las muestras fueron colectadas, siendo que en las comunidades tratadas la recolección fue

efectuado justo antes que una nueva ronda de tratamiento sería distribuida. Las muestras eran transferidas al laboratorio donde eran procesadas por personal capacitado y los huevos eran contados hasta una hora después de la preparación de las láminas. Fue realizado un control de calidad de forma que eran seleccionadas al azar 10% de las láminas que ya fueron leídas, para que un supervisor independiente realice una nueva lectura, quien era ciego a los resultado de la primera lectura.

Las muestras de heces fueron procesadas mediante el examen al fresco con solución salina y por concentración con formol-acetato de etilo^[14, 15]. Se clasificó a cada individuo como infectado y no infectado para cada uno de los geohelminos (*Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Ancylostoma duodenale* y *Strongyloides stercoralis*) y la estimativa del número de huevos por gramo de heces fue obtenido por la media de la multiplicación del número de huevos en cada lámina de concentrado por la constante 25.

Todos los niños infectados con helmintos intestinales recibieron apropiados tratamientos con albendazol (400 mg) con excepción de los niños menores de 2 años.

Distribución de la ivermectina

El Programa Nacional de Eliminación de la Oncocercosis ha usado la distribución en masa de la ivermectina como la principal estrategia para el control de la infección por *Onchocerca volvulus* desde 1990^[6]. El tratamiento con ivermectina fue gradualmente introducido durante el periodo de 1990-1997 en un total de 119 comunidades endémicas con un estimado de 19.420 habitantes en dos provincias del Ecuador. El número de tratamientos y el inicio de la distribución varían de acuerdo a cada foco endémico. Inicialmente, la ivermectina fue distribuida anualmente pero se incrementó a dos veces por año en todas las comunidades endémicas desde 2001. La cobertura del tratamiento con ivermectina ha sido alta siendo que en el periodo de 1990 a 2003 el promedio de cobertura por ronda de tratamiento fue de 85,2% (rango de 54,9%-979%). El promedio de cobertura de tratamiento en los años 2005-2006 fue de 98%^[6].

Los criterios de elegibilidad para el tratamiento son: peso mayor a 15 Kg y libres de enfermedades graves (ej. tuberculosis, cáncer terminal, etc) y para las mujeres, no embarazadas ni con lactantes hasta los 3 meses de edad. La ivermectina es distribuida por trabajadores de atención primaria en salud especialmente entrenados en una dosis de 150 µg/mg. Un censo poblacional es usado como base para la distribución de la droga.

Análisis de datos

Los datos fueron ingresados en el programa File Maker Pro (versión 8.0) y en Microsoft Excel (Excel, 2002) en doble entrada y luego transferidos a STATA (versión 9.0) para el análisis. Las prueba de chi² para proporciones y t de student para medias, fueron usadas para observar diferencias en relación a las variables de estudio entre las comunidades tratadas y control, ajustado por el efecto de agrupamiento por comunidad.

El impacto del tratamiento en la prevalencia de geohelminos fue evaluado mediante análisis de regresión multinivel (comando, xtlogit) debido a la presencia de datos correlacionados ya que las observaciones individuales de los niños se encuentran anidadas en unidades mayores que serían las comunidades, haciendo con que las observaciones individuales no sean independientes. En este estudio se encontraron altos coeficientes de correlación intra-clase para la infección por *Ascaris* y *Trichuris* para los 1701 niños viviendo en 36 comunidades, siendo de 0,10 (IC 95%: 0,05-0,20) y 0,13 (IC 95%: 0,06-0,29) respectivamente, justificando el uso de un modelo multinivel. ORs y sus respectivos intervalos de confianza a 95% fueron estimados. Las variables fueron incluidas en el modelo de regresión multinivel si en el análisis bivariado presentaban un valor de $p < 0,05$.

Con respecto a la intensidad de infección con geohelminos, un análisis descriptivo inicial indicó que la distribución del contaje de huevos era altamente dispersa con una predominancia de ceros y valores bajos, tal que la media del contaje de huevos para *Ascaris* fue de 554,8 huevos/gramo y la variación de 4'110.549, mientras que para *Trichuris* la media fue de 109,6 huevos/gramo y la variación de 169.222. Por lo tanto se realizó una transformación logarítmica del número de huevos por gramo de heces ($\log X+1$) donde el valor 1 fue adicionado a cada contaje de huevos para permitir la transformación de los valores que se encuentran bajo el nivel de detección. Las medias basadas en la transformación del contaje de huevos fueron convertidas a media geométrica de la intensidad (MGI) por exponenciar y substraer 1.

Un análisis de regresión multivariado usando una distribución binomial negativa (para modelar datos altamente dispersos) fue empleado para determinar el efecto del tratamiento en la intensidad de infección por geohelminos. Al modelar los valores de ceros separadamente de los valores positivos usando un modelo binomial negativo con inflación de ceros^[16] con el modulo ZINB de Stata, se observó un mejor ajuste que con el modelo de regresión binomial negativo estándar en el caso de infección por *Trichuris*. El test de Vuong para modelos no anidados estimó un valor de $z = 10.87$, $p < 0.001$, justificando el uso de un modelo binomial

negativo con inflación de ceros, ajustado por el efecto de comunidad con errores estándar robustos. El parámetro de sobre dispersión ($\ln \alpha$) también fue significativo ($z = 9,12$; $p < 0,001$) demostrando que el modelo de Poisson con inflación de ceros (ZIP) sería inapropiado. En el caso de *Ascaris*, se observó un mejor ajuste con el modelo binomial negativo estándar (test de Vuong, $z = 0,54$; $p < 0,296$), usando un modelo multinivel debido a la presencia de datos correlacionados (comando, xtnbreg). Así se obtuvieron Razones de Prevalencia y sus respectivos intervalos de confianza ajustados para variables confundidoras.

Resultados

Población de estudio y tratamiento antihelmíntico

Fueron enrolados en el estudio un total de 1701 niños de 0-5 años que fueron quienes entregaron las muestras de heces. De estos, 925 residían en comunidades no tratadas con ivermectina y 776 residían en comunidades tratadas. Fueron seleccionadas para el estudio un total de 36 comunidades y el promedio del tamaño de la comunidad (cluster) fue de 26,6 (rango:5-81) niños en el grupo que residía en comunidades tratadas y 51,4 (rango:6-117) niños en el grupo control. De los 776 niños de las comunidades tratadas, 484 (62.8%) no recibieron ninguna dosis de ivermectina (debido al peso < 15 Kg), 139 (18.0%) recibieron 1-2 dosis, 96 (12.5%) 3-4 dosis, 42 (5.4%) 5-6 dosis y 10 (1.3%) 7-8 dosis.

La tabla 1 describe las características individuales y a nivel de comunidad de la población de estudio de acuerdo con el lugar de residencia, ya sea en comunidades tratadas o no tratadas con ivermectina. Los datos revelaron diferencias significativas en cuanto a las variables a nivel de comunidad siendo que una mayor proporción de comunidades tratadas tenían un o ningún servicio básico (agua, teléfono y electricidad) y carecían de agua entubada en comparación a las comunidades no tratadas. Por otro lado, una mayor proporción de comunidades tratadas poseían establecimientos educativos con primaria y secundaria y algún tipo de establecimientos de salud (ej. puestos de salud o subcentro) en comparación a las comunidades no tratadas.

Efecto de la ivermectina en la prevalencia e intensidad de infección por geohelmintos

Para visualizar en mayor detalle los resultados de la compleja relación entre la edad del niño, infección por geohelmintos y tratamiento, se elaboraron gráficos los cuales son presentados en el figuras 1 y 2. Estos gráficos muestran también la prevalencia de los niños escolares de las misma comunidades de los pre-escolares citados en este estudio. En el grupo

control la prevalencia específica por edad para *Ascaris* y *Trichuris* fue más alta a la edad de 6-7 años, alcanzando 58,1% y 87,1%, respectivamente, mientras que en el grupo tratado el pico de prevalencia fue en el rango de edad de 8-9 años, alcanzando 58,1% y 37,0%, respectivamente; sin embargo, en todas las curvas se observa que los niveles de infección decrecen conforme avanza la edad. Se observa que las curvas de prevalencia de infección por *Ascaris* por edad no muestran diferencias marcantes entre comunidades tratadas y no tratadas, mientras que en el caso de *Trichuris* la prevalencia fue significativamente mayor en los niños del grupo que no recibió tratamiento para todas las edades.

Asociaciones brutas y ajustadas entre tratamiento e infecciones por geohelminthos son presentados en la tablas 2 y 3. Se observaron reducciones significantes en la prevalencia para cualquier helminto (OR= 0,34; IC 95%: 0,21-0,56) y para la infección por *T. trichiura* (OR= 0,12; IC 95%: 0,07-0,21) pero no para la infección por *A. lumbricoides* (OR= 0,67; IC 95%: 0,38-1,19) entre niños tratados comparados a los no tratados, después del ajuste para variables como edad, sexo y tratamiento. En el modelo binomial negativo multivariado con inflación de ceros, los niños que fueron tratados con ivermectina presentaron intensidades de infección más bajas para *T. trichiura* (RP=0,32; IC 95%: 0,19-0,54) pero no para *A. lumbricoides* (RP= 1,51, IC 95%:0,76-3,00) en comparación a los niños de las comunidades no tratadas.

Debido a que 32,9% de los niños en el grupo tratado ha recibido al menos una dosis de ivermectina, el análisis fue repetido excluyendo todos los niños tratados (925 no tratados vs 471 tratados). Los resultados de esos análisis fueron similares a esos obtenidos para todos los niños escolares (ej. OR ajustado por edad y sexo para la prevalencia de *T. trichiura*, OR= 0.11; IC 95% 0.06-0.22, $p < 0.001$).

El efecto del tratamiento puede ser observado claramente en las figuras 3 y 4 cuando mostramos la prevalencia de *Ascaris* y *Trichuris* por comunidad. En cuanto a *Ascaris* (figura 3), se observa como las prevalencias varían entre comunidades no observándose diferencias significantes entre los dos grupos. Esta variabilidad intensificó la hipótesis de incluir a las comunidades como un efecto aleatorio en el modelo estadístico. En el caso de *Trichuris* (figura 4), en la mayor parte de las comunidades la prevalencia fue más alta y más homogénea en las comunidades no tratadas con ivermectina cuando comparadas al grupo tratado.

Discusión

Una importante característica de la biología poblacional de estos helmintos es su distribución agregada, donde la mayoría de los individuos poseen pocos o ningún parásito mientras que un pequeño número de huéspedes presentan cargas parasitarias muy altas^[17]. Como es conocido, los geohelminthos son más prevalentes y presentan cargas parasitarias elevadas en los niños escolares, particularmente en las edades de 5-15 años. De hecho alrededor del 60-75% de estos parásitos en la comunidad podrían encontrarse en este grupo de edad^[18], por tanto tendrían un mayor riesgo en términos de morbilidad y actuarían como los principales contribuidores de los estadios infectivos en el medio ambiente. Por esta razón se ha sugerido que debe ser el grupo blanco para el tratamiento antihelmíntico como una alternativa al tratamiento en masa, con lo que se conseguiría reducir el potencial de transmisión dentro de la comunidad^[19].

Los resultados de este estudio revelan un efecto indirecto de la ivermectina en la infección por *Trichuris* en el grupo de niños pre-escolares no tratados que residen en comunidades endémicas para oncocercosis tratadas a largo plazo con ivermectina, observando que la prevalencia y la intensidad de infección fue considerablemente baja en este grupo comparado con el grupo control. En el análisis multivariado dicho efecto también pudo ser constatado, mostrando un efecto indirecto de la droga en niños pre-escolares que residen en comunidades tratadas, después de ajustar por variables de confusión.

Estas observaciones sugieren que el tratamiento en masa con ivermectina en las comunidades oncocercóticas a toda la población elegible con una frecuencia de 6 meses consiguió reducir la intensidad de transmisión de *Trichuris* en la comunidad como un todo y que aún personas no tratadas se beneficiaron del efecto de la droga. En parte estos resultados eran esperados considerando las observaciones de un estudio llevado a cabo en las mismas comunidades en el que se investigaron niños escolares entre 6 y 16 años y que fueron tratados con ivermectina. En este grupo de edad, también se encontró un efecto positivo de la droga para la reducción de infección por *Trichuris*, estimándose una prevalencia baja (31,1%) y una intensidad de infección leve (media geométrica de la intensidad: 3,96 ovos/gramo de heces) en las comunidades tratadas, contribuyendo así para una reducción de la transmisión en toda la comunidad (artículo 1).

No se evidenció ningún efecto indirecto de la ivermectina ni en la prevalencia ni en la intensidad de infección por *Ascaris* en el grupo de edad de 0 a 5 años. Estos resultados eran esperados debido a que se evidenció una falla del tratamiento en la prevalencia y en la

intensidad de infección por *Ascaris* en el grupo de escolares (artículo 1) que serían los mayores contribuidores de los estadios infectivos en el medio ambiente.

No se han encontrado estudios similares que investiguen el efecto de la ivermectina en la transmisión de la infección por geohelminetos, sin embargo varios estudios usando otras drogas antihelmínticas administradas a niños escolares han demostrado tener un impacto en la población no tratada. Por ejemplo, un estudio realizado en Uganda^[20] par evaluar el impacto de praziquantel y albendazol en las infecciones por geohelminetos en niños escolares y adultos en áreas endémicas también intentó evaluar el impacto en la transmisión en un grupo de niños de 6 años que nunca fueron tratados. Se observó que después de dos rondas de tratamiento la prevalencia y la intensidad de uncinarias y *S. mansoni* decrecieron significativamente, sugiriendo que el nivel de transmisión medio ambiental pudo haberse reducido. Otros estudio realizado por Bundy, *et al.* (1990)^[4] mostró que una sola dosis de albendazol administrada a todos lo niños escolares con edades entre 2-15 años en 4 ciclos secuenciales a intervalos de 4 meses, consiguió reducir la infección en la población de 16 a 25 años y de menores de 2 años no tratados con la droga, concluyendo que el declino de la infección en adultos podría ser consecuencia de una reducción en la transmisión de la infección por el tratamiento de los niños escolares. Finalmente, Thein-Hlaing, *et al* (1990)^[5] evaluó el impacto de 3 regimenes terapéuticos a intervalos de 3 meses en niños escolares y mostró también un decrecimiento en la tendencia de las tasas de re-infección en niños de 0-24 meses y una significativa reducción en la intensidad de infección por *Ascaris* en adultos no tratados.

Ciertamente los resultados encontrados en el estudio aquí presentado están sujetos a las limitaciones inherentes al diseño transversal, que no permite el análisis de asociaciones causales entre exposición y enfermedad y además por no abarcar todas las condiciones confundidoras de la relación en estudio, apuntando la necesidad de la realización de estudios de seguimiento para poder comprender mejor el problema. Se trató de seleccionar comunidades no tratadas comparables a las comunidades tratadas sin embargo fue posible evidenciar diferencias en algunas variables entre comunidades tratadas y no tratadas (tabla 1). A pesar de que se emplearon estrategias analíticas para controlar esos factores en el análisis, la presencia de confusión residual o bias sistemático no puede ser excluido.

Con la misma relevancia se resaltan posibles cuestiones relacionadas a la metodología adoptada, aunque se haya buscado la padronización de los instrumentos utilizados en la colecta de datos, algunos aspectos mínimos pueden contribuir para posibles alteraciones dos valores reales de las medidas de estudio. La prevalencia y la intensidad de infección por

geohelminthos, que fueron obtenidas usando protocolos parasitológicos estándar, fueron medidos objetivamente.

En conclusión, el impacto del tratamiento en masa a largo plazo con ivermectina en la reducción de prevalencia e intensidad de infección por *Trichuris* y *Ascaris* en el grupo de edad de 0-5 años fue comparable a la de los niños escolares de las mismas comunidades. En el caso de la infección por *Trichuris*, la transmisión de la infección decreció y aún personas no tratadas se beneficiaron del tratamiento. En el caso de *Ascaris*, la falla del tratamiento en el grupo de escolares también se evidenció en los menores de 5 años en cuanto a la prevalencia e intensidad de infección, no observándose un impacto en la transmisión.

Estos resultados sugieren que el efecto indirecto del tratamiento con ivermectina en los grupos no tratados dependerá del impacto del tratamiento en la población de 6-16 años que sería el grupo con más riesgo de infección por estos parásitos y que estaría contribuyendo con la mayor carga parasitaria. Se recomendaría la adición de tratamientos bi-anales con albendazol junto a la distribución de la ivermectina para obtener un impacto mayor en las infecciones por *A. lumbricoides* y para que de esta forma los grupos que no son atingidos por este tratamiento también sean beneficiados.

Tabla 1. Distribución de las características de la población de estudio de acuerdo con el tratamiento, Provincia de Esmeraldas-Ecuador, 2005-2007.

Variables	No tratamiento 925 (54,4%)	Ivermectina 776 (45,6%)	Total 1701 (100%)	p*
Nivel individual				
Edad, %				
0-1 años	217 (23,5)	218 (28,1)	435 (25,6)	
2-3 años	333 (36,0)	270 (34,8)	603 (35,4)	
4-5 años	375 (40,5)	288 (37,1)	663 (39,0)	0,563
Sexo,%				
Femenino	446 (48,2)	349 (45,0)	795 (46,7)	
Masculino	479 (51,8)	427 (55,0)	906 (53,3)	0,317
Nivel de comunidad				
Agua entubada,%				
Si	348 (37,6)	134 (17,3)	482 (28,3)	
No	577 (62,4)	642 (82,7)	1219 (71,7)	<0,001
Servicios básicos,%				
2-3	720 (77,8)	333 (42,9)	1053 (61,9)	
0-1	205 (22,2)	443 (57,1)	648 (38,1)	<0,001
Establecimientos educativos,%				
Primaria y Secundaria	315 (34,1)	356 (45,9)	671 (39,5)	
Solo primaria	610 (65,9)	420 (54,1)	1030 (60,5)	<0,001
Establecimientos de salud,%				
Subcentro	494 (53,4)	368 (47,4)	862 (50,7)	
Puesto de salud	95 (10,3)	269 (34,7)	364 (21,4)	
No existe	336 (36,3)	139 (17,9)	475 (27,9)	<0,001

*p<0,05, X² ajustado por el efecto de cluster

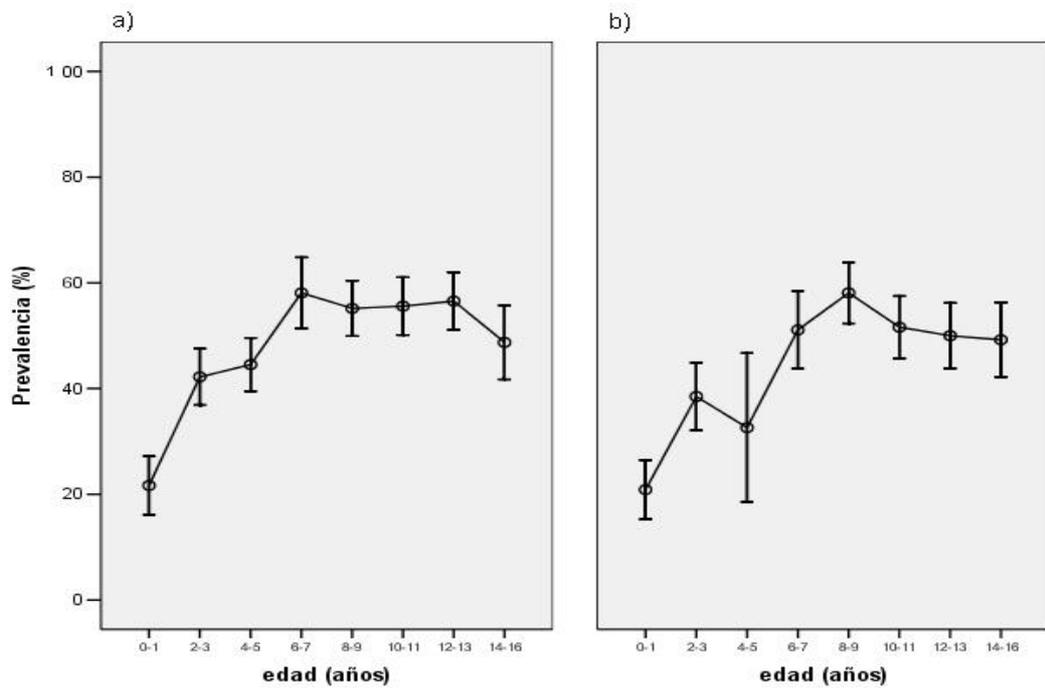


Figura 1. Prevalencia específica por edad de la infección por *Ascaris* de acuerdo al tratamiento: a) grupo control y b) grupo tratado con ivermectina. Puntos estimados e intervalos de confianza al 95%.

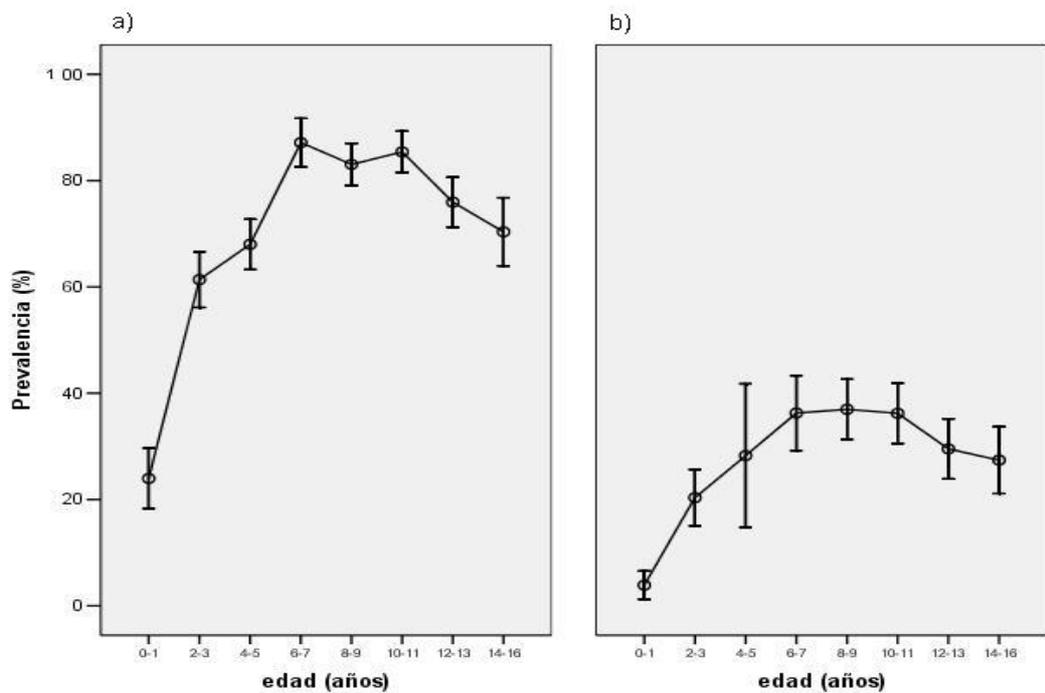


Figura 2. Prevalencia específica por edad de la infección por *Trichuris* de acuerdo al tratamiento: a) grupo control y b) grupo tratado con ivermectina. Puntos estimados e intervalos de confianza al 95%.

Tabla 2. Odds ratios y sus respectivos intervalos de confianza al 95% obtenidos con los parámetros de regresión logística para la relación entre tratamiento con ivermectina y prevalencia de geohelmintos en 1701 pre-escolares (0-5 años).

	No Tratamiento n=925	Ivermectina n=776	Análisis univariado		Análisis multivariado	
			Odds ratio (IC 95%)	p	Odds ratio* (IC 95%)	p
Infecciones por geohelmintos						
Cualquier helminto, %						
Negativo	326 (35.2)	460 (59.3)	1.0		1.0	
Positivo	599 (64.8)	316 (40.7)	0.33 (0.22-0.50)	<0.001	0.34 (0.21-0.56)	<0.001
A. lumbricoides, %						
Negativo	570 (61.6)	519 (66.9)	1.0		1.0	
Positivo	355 (38.4)	257 (33.1)	0.64 (0.38-1.09)	0.102	0.67 (0.38-1.19)	0.174
T. trichiura, %						
Negativo	413 (44.6)	654 (84.3)	1.0		1.0	
Positivo	512 (55.4)	122 (15.7)	0.12 (0.08-0.20)	<0.001	0.12 (0.07-0.21)	<0.001
Uncinarias, %						
Negativo	920 (99.5)	768 (99.0)	--
Positivo	5 (0.5)	8 (1.0)	**	...	**	...
S. stercoralis, %						
Negativo	904 (97.7)	775 (99.9)
Positivo	21 (2.3)	1 (0.1)	**	...	**	...

*ORs ajustados por edad, sexo, tratamientos con ivermectina, agua entubada, servicios básicos, establecimientos de salud y establecimientos educativos.

**No fue posible estimar medidas confiables debido a la presencia de números pequeños

Tabla 3. Razones de Prevalencia y sus respectivos intervalos de confianza a 95% obtenidos con los parámetros de regresión binomial negativa para la relación entre tratamiento con ivermectina e intensidad de infección por geohelmintos.

	No Tratamiento n=926	Ivermectina n=478	Análisis Univariado		Análisis Multivariado	
			RTI (95% IC)	p	RTI ^a (95% IC)	p
A. lumbricoides¹, MGI	8,57	6,38	1,30 (0,67-0,2,51)	0,438	1,51 (0,76-3,00)	0,241
T. trichiura², MGI	11,19	0,82	0,26 (0,17-0,39)	<0,001	0,32 (0,19-0,54)	<0,001
Uncinarias, MGI	0,02	0,03	**		**	

MGI, Media geométrica de la intensidad de infección

^{1a}RP ajustados por edad, sexo, tratamiento con ivermectina, agua entubada, servicios básicos, establecimientos de salud y establecimientos educativos.

^{2a}RP ajustado por edad, sexo, agua entubada, servicios básicos, establecimientos de salud y establecimientos educativos y tratamiento con ivermectina en el componente de contaje y por edad, servicios básicos y establecimientos educativos en el componente de inflación de ceros del modelo binomial negativo con inflación de ceros.

**No fue posible estimar medidas confiables debido a la presencia de números pequeños

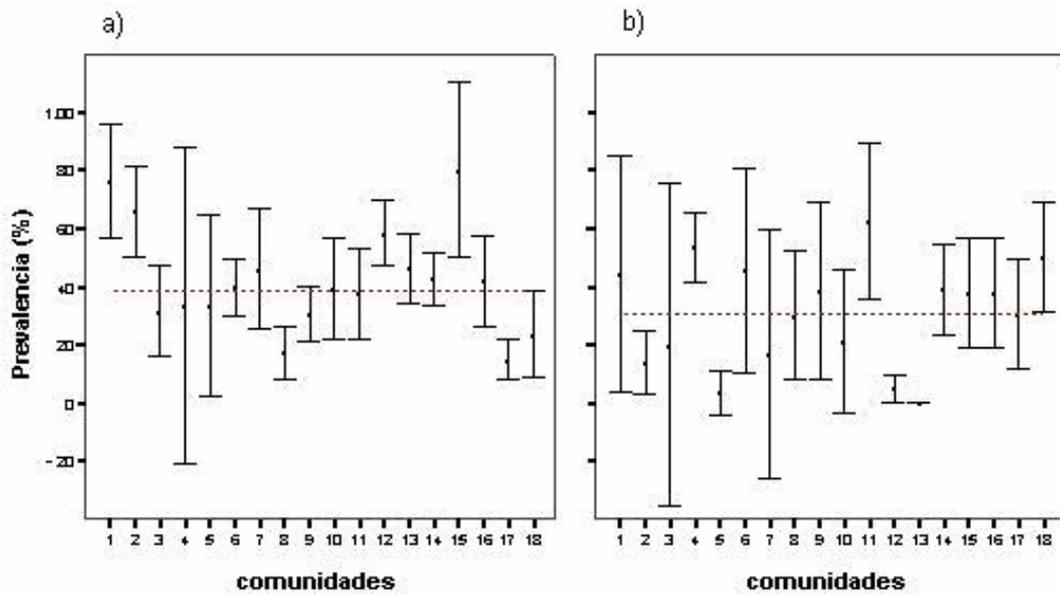


Fig 3. Prevalencia de infección por *Ascaris lumbricoides* de acuerdo al tratamiento a) comunidades no tratadas b) comunidades tratadas con ivermectina. Puntos estimados e intervalos de confianza al 95%. Las líneas entrecortadas representa la media para cada grupo.

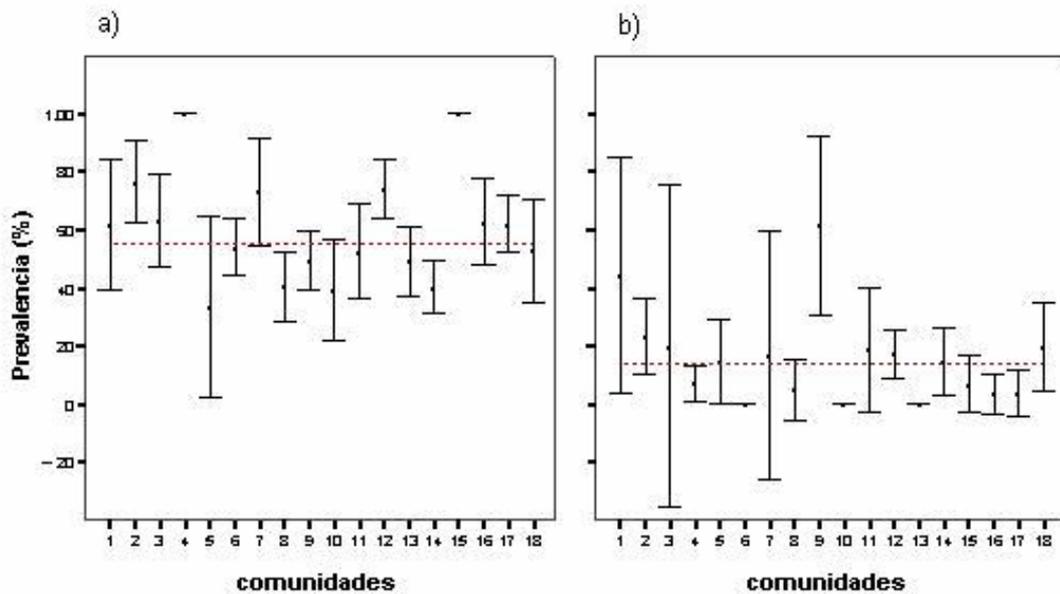


Fig 4. Prevalencia de infección por *Trichuris trichiura* de acuerdo al tratamiento a) comunidades no tratadas b) comunidades tratadas con ivermectina. Puntos estimados e intervalos de confianza al 95%. Las líneas entrecortadas representa la media para cada grupo.

Referencias Bibliográficas

1. Awasthi, S., D.A. Bundy, and L. Savioli, *Helminthic infections*. Bmj, 2003. **327**(7412): p. 431-3.
2. de Silva, N.R., et al., *Soil-transmitted helminth infections: updating the global picture*. Trends Parasitol, 2003. **19**(12): p. 547-51.
3. Brooker, S., A.C. Clements, and D.A. Bundy, *Global epidemiology, ecology and control of soil-transmitted helminth infections*. Adv Parasitol, 2006. **62**: p. 221-61.
4. Bundy, D.A., et al., *Control of geohelminths by delivery of targeted chemotherapy through schools*. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1990. **84**(1): p. 115-20.
5. Thein, H., S. Than, and K. Myat Lay, *The impact of three-monthly age-targetted chemotherapy on Ascaris lumbricoides infection*. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1991. **85**(4): p. 519-22.
6. Vieira, J.C., et al., *Impact of long-term treatment of onchocerciasis with ivermectin in Ecuador: potential for elimination of infection*. BMC Med, 2007. **5**: p. 9.
7. Cooper, P.J., et al., *Human onchocerciasis and tetanus vaccination: impact on the postvaccination antitetanus antibody response*. Infect Immun, 1999. **67**(11): p. 5951-7.
8. Cooper, P.J., A. Guevara, and R.H. Guderian, *Intestinal helminthiases in Ecuador: the relationship between prevalence, genetic, and socioeconomic factors*. Rev Soc Bras Med Trop, 1993. **26**(3): p. 175-80.
9. Geary, T.G., *Ivermectin 20 years on: maturation of a wonder drug*. Trends Parasitol, 2005. **21**(11): p. 530-2.
10. Stepek, G., et al., *Human gastrointestinal nematode infections: are new control methods required?* Int J Exp Pathol, 2006. **87**(5): p. 325-41.
11. Fox, L.M., *Ivermectin: uses and impact 20 years on*. Curr Opin Infect Dis, 2006. **19**(6): p. 588-93.
12. Guderian, J.R., et al., *Onchocerciasis in Ecuador: prevalence of infection on the Ecuador-Colombia border in the Province of Esmeraldas*. Mem Inst Oswaldo Cruz, 1997. **92**(2): p. 157-62.
13. Cooper, P.J., et al., *Risk factors for asthma and allergy associated with urban migration: background and methodology of a cross-sectional study in Afro-Ecuadorian school children in Northeastern Ecuador (Esmeraldas-SCAALA Study)*. BMC Pulm Med, 2006. **6**: p. 24.
14. WHO, *Diagnostic techniques for intestinal parasitic infections (IPI) applicable to primary health care (PHC) services*, in WHO/PDP/85.2. 1985, WHO: Geneva.

15. Naish, S., J. McCarthy, and G.M. Williams, *Prevalence, intensity and risk factors for soil-transmitted helminth infection in a South Indian fishing village*. *Acta Trop*, 2004. **91**(2): p. 177-87.
16. Hilbe, J., *Negative Binomial Regression*. 2007, Cambridge: Cambridge University Press. 251.
17. Anderson, R.M., *The population dynamics and epidemiology of intestinal nematode infections*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1986. **80**(5): p. 686-96.
18. Hotez, P., et al., *Helminth infections: Soil-Transmitted Helminth Infections and Schistosomiasis*, in *Disease control parasites in developing countries*. 2004, Oxford University Press: Oxford. p. 467-482.
19. Olsen, A., *Experience with school-based interventions against soil-transmitted helminths and extension of coverage to non-enrolled children*. *Acta Trop*, 2003. **86**(2-3): p. 255-66.
20. Zhang, Y., et al., *Parasitological impact of 2-year preventive chemotherapy on schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis in Uganda*. *BMC Med*, 2007. **5**: p. 27.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA-ISC
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA**

ANA LUCÍA MONCAYO BENALCÁZAR

**IMPACTO DEL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO CON
IVERMECTINA EN LA INFECCIÓN POR GEOHELMINTOS
EN EL NOROESTE DEL ECUADOR**

Salvador
2006

ANA LUCÍA MONCAYO BENALCÁZAR

**IMPACTO DEL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO CON
IVERMECTINA EN LA INFECCIÓN POR GEOHELMINTOS
EN EL NOROESTE DEL ECUADOR**

Projeto para exame de qualificação apresentado ao
Programa de Pós-graduação em Saúde
Coletiva, Instituto de Saúde Coletiva - ISC,
Universidade Federal da Bahia.

Orientador: Prof. Dr. Mauricio Lima Barreto

Salvador
2006

Sumario

	Pág.
Lista de Figuras	56
1. Introducción	57
2. Justificación	63
3. Pregunta de Investigación	64
4. Modelo teórico	64
5. Hipótesis	65
6. Objetivos	
6.1. Objetivo General	65
6.2. Objetivos Específicos	65
7. Metodología	
7.1. Área de estudio	65
7.2. Diseño del estudio	66
7.3. Tamaño de la muestra y cálculo del poder del estudio	67
7.4. Colectad de datos	67
7.4. Análisis Parasitológico	68
7.5. Distribución de la ivermectina	69
8. Análisis	70
8.1. Efecto de la ivermectina en la prevalencia de infección	70
8.2. Efecto de la ivermectina en la intensidad de infección	73
8.3. Variables de estudio	74
9. Aspectos éticos	78
10. Referencias Bibliográficas	80
ANEXOS	
Anexo 1. Questionario de factores de riesgo	87
Anexo 2. Hoja de registro de la comunidad	102
Anexo 3. Consentimiento informado	105

LISTA DE FIGURAS

<u>Figura 1</u>	Modelo del efecto del tratamiento antihelmíntico sobre la infección parasitaria por geohelminos y otros factores de riesgo relacionados.	<u>64</u>
------------------------	--	-----------

1. Introducción:

Las infecciones causadas por geohelminintos se encuentran entre las enfermedades más prevalentes que afectan a personas que viven en áreas de pobreza en los países en desarrollo y particularmente a niños de edad escolar¹.

Los geohelminintos que principalmente infectan a los humanos son: *Acaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Ancylostoma duodenale* o *Necator americanus* (uncinarias) y *Strongyloides stercoralis*, los mismos que tienden a causar infecciones crónicas y muchos de los individuos que viven en áreas endémicas son infectados continuamente desde la infancia hasta la edad adulta por medio de repetidas exposiciones a la infección. Estas infecciones son más prevalentes en regiones tropicales y sub-tropicales en países en desarrollo donde no existen adecuadas condiciones de saneamiento y disponibilidad de agua. Datos recientes sugieren que *A. lumbricoides* infecta 1.221 billones de personas, *T. trichiura* 795 millones, y uncinarias 740 millones de personas alrededor del mundo². Aproximadamente 300 millones de personas con cargas parasitarias altas sufren de morbilidad severa que anualmente resulta en más de 150.000 muertes³. Las regiones que presentan las tasas más altas de infecciones por geohelminintos son: la África subsarina, el este de Asia, China, India y Sudamérica.

Las infecciones por geohelminintos todavía se mantienen como uno de los principales problemas de salud en el Ecuador, principalmente debido a su relación con la malnutrición infantil, involucrando el desarrollo físico, psicosomático y social de los niños. En el año 2000, las infecciones intestinales causadas por parásitos, virus y bacterias, se ubicaron en la 7ma. causa de mortalidad infantil en el Ecuador⁴. Sin embargo, a pesar de la importancia para la salud pública, pocos estudios en diversas regiones del país han sido publicados documentando la prevalencia de las infecciones por parásitos intestinales^{5,6,7,8,9,10,11} res de éstos han caracterizado los factores de riesgo que estarían influenciando la transmisión de los geohelminintos^{5,8,11} y dos han investigado el impacto en el estado nutricional de los niños^{7,8}. Estos estudios mostraron prevalencias para *Ascaris* en el rango de 20,3% a 63%, para *Trichuris* de 6,4% a 46,4% y de uncinarias de 1,4% a 24,1%.

Los ciclos de vida de los geohelminintos siguen un mismo patrón. Los parásitos adultos habitan en alguna parte del intestino del huésped (*Ascaris lumbricoides* y uncinarias en el intestino delgado; *T. trichiura* en el cólon) se reproducen sexualmente y producen huevos, los cuales pasan a las heces fecales y se depositan en el medio ambiente externo. Los adultos sobreviven por algunos años y producen un gran número de huevos después de 4 a 6

semanas. Los huevos pueden permanecer viables en el suelo por algunos meses (*A. lumbricoides* y *T. trichiura*) y las larvas varias semanas (uncinarias), dependiendo de las condiciones ambientales. Las infecciones ocurren a través de la ingestión involuntaria de huevos (*A. lumbricoides* y *T. trichiura*) o por penetración en la piel (uncinarias)¹².

Las principales características epidemiológicas de las infecciones por geohelminthos son sus distribuciones altamente agregadas en las comunidades humanas, la predisposición de los individuos a infecciones graves (o leves), rápida re-infección después de la administración de una droga y perfiles de intensidad específica por edad que son altamente convexos (con excepción de uncinarias)¹.

Los geohelminthos exhiben una alta distribución agregada de tal modo que la mayoría de los individuos infectados en una comunidad presentan infecciones de intensidad leve o moderada, en cuanto que unos pocos presentan cuadros de infección graves^{1,13}. Los individuos con infecciones graves sufren las consecuencias clínicas de la infección y son el grande foco de infección para el resto de la comunidad. Como una regla, el 20% de los huéspedes alberga aproximadamente 80% de la población de parásitos. Una característica que puede ayudar a explicar esta alta dispersión es que los individuos tienden a estar predispuestos a infecciones graves (o leves).

La predisposición ha sido demostrada para todos los cuatro geohelminthos, sin embargo sus causas todavía permanecen poco entendidas. Algunos factores importantes que estarían involucrados sería la combinación de heterogeneidad en la exposición a la infección, diferencias en la susceptibilidad a la infección y la habilidad para establecer una inmunidad efectiva (factores genéticos o nutricionales)^{1,13}.

Personas de todas las edades readquieren la infección después del tratamiento. La tasa de re-infección es específica para ciertas especies de helmintos y depende de la esperanza de vida de las especies (helmintos de vida corta re-infectan más rápido), de la intensidad de transmisión dentro de una comunidad y en la eficacia del tratamiento y cobertura^{1,14}. La tasa básica reproductiva (R_0) describe el potencial de transmisión de un parásito, por tanto su habilidad para infectar al huésped^{13,14}. Se define como el número promedio de descendencia de hembras durante el tiempo de vida del parásito que sobreviven a la maduridad reproductiva en ausencia de densidad-dependencia. Los parásitos no llegan a establecerse a menos que R_0 sea más grande que la unidad. Por lo tanto, las tasas de re-infección permanecerán altas hasta que los adultos sean removidos con quimioterapia o hasta que los estadios infectivos, a través del tiempo, lleguen a ser no infectivos.

Teóricamente, R_0 es un dato útil para los programas de control siendo su objetivo romper el ciclo de transmisión reduciendo el R_0 a menos que la unidad. Por tanto, estimados pueden ser obtenidos para determinar por cuánto tiempo y cuántas rondas serían necesarias para tratar los helmintos intestinales. Por ejemplo, *A. lumbricoides* con un R_0 de tres y una esperanza de vida de un año necesitará ser tratado anualmente con una droga que tenga una eficacia del 95% y con una cobertura de más que el 91% de la población. Mientras que si el R_0 es cinco, que es en áreas de alta transmisión, el tratamiento debe ser dado más frecuentemente que una vez al año¹.

El padrón de prevalencia específica por edad es generalmente similar entre las principales especies de helmintos, exhibiendo un crecimiento en la niñez hasta mostrar una asíntota relativamente estable en la edad adulta. La máxima prevalencia de *A. lumbricoides* y *T. trichiura* ocurre usualmente antes de los cinco años de edad, y la máxima prevalencia de uncinarias se encuentra en la adolescencia o en la adultez temprana^{1,14}. La relación no lineal entre prevalencia e intensidad de infección tiene como consecuencia que los perfiles de prevalencia específicos por edad proveen poca indicación de los perfiles de intensidad de infección. Debido a que la intensidad de infección está relacionada a la morbilidad, los perfiles de intensidad específica por edad proveen un más claro entendimiento de cuáles poblaciones son vulnerables a los diferentes geohelmintos. Para *A. lumbricoides* y *T. trichiura*, los perfiles de intensidad específica por edad tienen una forma típicamente convexa, siendo que las intensidades más altas se encuentran en los niños de 5 a 15 años de edad¹. En contraste, los perfiles de intensidad para uncinarias exhiben una considerable variación, la intensidad tiende a crecer con la edad hasta la edad adulta y luego permanece constante¹⁵.

Debido a la dificultad de eliminar los factores que convierten a los individuos vulnerables a la infección con geohelmintos, como carencia de saneamiento y las prácticas inadecuadas de higiene, el tratamiento en masa con un antihelmíntico de amplio espectro es considerada la principal estrategia a corto-plazo para el control de la morbilidad en poblaciones pobres^{16,17}.

En 1987, la Organización Mundial de la Salud sugirió algunas recomendaciones, proponiendo el uso de infraestructura existente con el fin de controlar las infecciones causadas por geohelmintos¹⁸. El objetivo fue integrar el control de estos parásitos con los principales componentes de atención primaria en salud, como por ejemplo con el control de la madre y niño, control de enfermedades diarreicas, nutrición, educación en salud, disponibilidad de agua segura y saneamiento. Posteriormente, un foco mayor fue otorgado a las escuelas como

la infraestructura en la cual el control de las helmintiasis podría ser implementado costo-efectivamente.

Infecciones con helmintos intestinales adversamente afectan los niveles de hemoglobina, crecimiento y desarrollo del niño, el estado nutricional y su capacidad cognitiva. Esta morbilidad está directamente relacionada a la carga parasitaria. Mientras más grande es la carga parasitaria de la persona infectada, más grande será la morbilidad causada por estos parásitos. Por tanto, el primer objetivo del programa de control es reducir la intensidad a través de la reducción de los individuos altamente infectados. Debido a la naturaleza no lineal de la relación entre prevalencia e intensidad de infección, cuando las tasas de prevalencia son muy altas, el impacto inicial de la quimioterapia es en la reducción en la intensidad de infección más que una reducción en la prevalencia¹⁹.

Otro importante aspecto de las infecciones por geohelmintos es que existe un estado de equilibrio entre las poblaciones de parásitos, las poblaciones del huésped y el medioambiente. Esto significa que si no existe cambios en el medio ambiente o comportamentales, la prevalencia y la intensidad de infección retornarán a los niveles pre-tratamiento a través de la reinfección. Por tanto para asegurar un control a largo plazo y sostenido se necesitara incluir educación en salud y saneamiento a los programas de control para geohelmintiasis¹⁹.

Programas de desparasitación en las escuelas logran reducir la morbilidad de éstas infecciones en niños en edad escolar, que sería el grupo que actuaría como los principales contribuidores de los estadios infectivos en el medio ambiente, y adicionalmente se pueden observar beneficios indirectos de este tratamiento selectivo en pre-escolares y adultos que residen en la comunidad pero que no son tratados, ya que se estaría reduciendo la intensidad de transmisión y de esta manera disminuiría la infección en la comunidad como un todo^{20,21}. Se ha observado que únicamente tratando los niños en edad escolar se puede reducir la carga total de la enfermedad debido a infecciones por helmintos intestinales en un 70% en la comunidad²⁰.

La resolución de 54va. Asamblea Mundial de Salud, realizada en el año 2001, estableció como un objetivo global, el control de parásitos intestinales mediante la realización de intervenciones para tratar regularmente el 75% de niños escolares en riesgo (398 millones) para el 2010. Para lograr este objetivo, resolvieron movilizar recursos y promover colaboración entre instituciones públicas y privadas para el control de las helmintiasis tanto a nivel mundial como nacional²².

La OMS recomienda cuatro drogas para el tratamiento de las infecciones causadas por helmintos intestinales: albendazol, mebendazol, levamisol y pyrantel²³. Estos antihelmínticos son relativamente seguros y presentan muy pocos efectos secundarios. Sin embargo, ninguno es recomendado para el uso en mujeres embarazadas, particularmente las que se encuentran en el primer semestre. Estas drogas presentan variable eficacia en el tratamiento de las infecciones causadas por las diferentes especies de geohelmintos, siendo que ninguna droga es 100% efectiva en contra de todas las especies de nemátodos. Por ejemplo, el albendazol ha presentado tasas de cura de 95% para ascariasis, 78% para uncinariasis y 48% para trichuriasis²⁴. Adicionalmente, para estas drogas ser altamente efectivas deben ser administradas en múltiples dosis²⁵.

La ivermectina, un agente antihelmíntico de amplio espectro ampliamente usado por muchos años en la industria veterinaria, ha demostrado también ser efectivo en bajas dosis para el tratamiento de las infecciones causadas por nemátodos del hombre²⁶. La ivermectina es una lactona macrolítica y el químico es naturalmente producido en el suelo por *Streptomyces avermitilis*. Farmacológicamente, la ivermectina causa una parálisis del nemátodo a través del bloqueo de la transmisión de señales nerviosas mediadas por el ácido α -aminobutírico²⁷.

Ha sido bien documentado el éxito de la ivermectina en reducir la transmisión de *Onchocerca volvulus* y *Wuchereria bancrofti* a través del tratamiento universal desarrollado por los programas de control en África y América del Sur. En animales y humanos la ivermectina ha mostrado tener una actividad antiparasitaria en contra de un amplio rango de nemátodos y artrópodos incluyendo *Dirofilaria immitis*, *Strongyloides stercoralis*, nemátodos intestinales, larva migrans y ectoparásitos tales como piojos, escabies y ácaros²⁸.

Pocos estudios han investigado el uso de la ivermectina para el tratamiento de helmintiasis en humanos y han demostrado que esta droga no trabaja con la misma eficacia frente a las diferentes infecciones con geohelmintos. Se han encontrado tasas de cura de 14% a 100% para ascariasis^{29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39} y de 82 a 100% para strongyloidiasis con una sola administración en dosis de 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ^{31,33,34,36,37,38,40,41,42}. En el caso de trichuriasis se encontraron tasas de cura de 3% a 88% cuando una sola dosis de 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ fue administrada^{29,31,32,33,35,36,37,39} y 100% cuando se administraron dos dosis de 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ³⁷. Para el tratamiento de uncinariasis, la ivermectina presentó tasas de cura de 0-40%^{33,35,36,37} cuando una única dosis de 150 a 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ fue administrada. Algunos estudios sugieren que utilizando una sola dosis combinada de ivermectina y albendazole se consiguen tasas de cura superiores que cualquiera de las dos drogas usadas por separado^{32,43,44}. En cuanto a la

reducción de la carga parasitaria, para *Ascaris* se encontró un porcentaje de reducción de la media del número de huevos/gramo de heces entre 83% y 100%, para *Trichuris* de 5% a 100% y para uncinarias de 0 a 93%, después de una única dosis de tratamiento de 150 µg/kg a 200 µg/kg^{29,30,33,36,39,45}. La ivermectina es una droga comparativamente barata, y algunos autores han sugerido que podría ser usada para el tratamiento de individuos infectados por un sin número de parásitos en situaciones donde es difícil de establecer diagnósticos específicos debido a la carencia de una adecuada infraestructura en salud⁴⁶.

En el Ecuador, la distribución en masa de ivermectina es la principal estrategia empleada por el Programa de Control de la Oncocercosis, gracias a una donación de la Merck & Co.⁴⁷. Esta enfermedad fue altamente endémica en el foco de Esmeraldas-Ecuador antes de la fase de introducción del programa de control con ivermectina en 1990⁴⁸. Una estrategia de tratamientos anuales a bi-anuales con ivermectina han sido usados en la comunidades endémicas para Oncocercosis, tratando a toda la población elegible (aproximadamente 19420) de 119 comunidades por alrededor de 17 años (1990-2006), siendo que a partir del año 2001 todas las comunidades han sido tratadas dos veces por año, alcanzando altas tasas de cobertura⁴⁷. En los años 2005 y 2006 la media del porcentaje de cobertura del tratamiento fue de 98%⁴⁹. Únicamente no son elegibles para el tratamiento niños con un peso menor a 15 kg, mujeres embarazadas e personas con enfermedades graves (ej. tuberculosis, cáncer Terminal, etc)

La área endémica de oncocercosis en el Ecuador corresponde a poblaciones rurales pobres con una inadecuada infraestructura básica de saneamiento y disponibilidad de agua, convirtiéndose también en un foco de infección por parásitos intestinales. En un estudio transversal realizado por Cooper, *et al* (1999)⁵⁰ en 278 individuos de las comunidades oncocercóticas endémicas antes de la introducción de ivermectina, se encontró que todos los individuos estuvieron infectados con al menos un geohelminto y más aún el 100% estuvieron infectados con *Ascaris*. Significativamente, otros geohelminos fueron también altamente endémicos; hasta el 99% estuvieron infectados con *Trichuris*, 81% con uncinarias, y el 49% con *Strongyloides*.

A pesar de que la ivermectina esta solo siendo distribuida en esta área para el control de oncocercosis, se hace necesario evaluar sus adicionales beneficios para la Salud Pública debido a sus conocidas propiedades antihelmínticas.

2. Justificación:

Las inusuales altas prevalencias pre-tratamiento con todas las cuatro especies importantes de geohelminos (ascariasis, trichuriasis, uncinariasis, y stroglyloidiasis) convierten a la población oncocercótica endémica en un modelo ideal para determinar el impacto a largo plazo de un tratamiento antihelmíntico de amplio espectro, como la ivermectina, en la epidemiología de éstas infecciones.

La OMS considera la monitorización como un componente integral de cualquier programa de control de geohelminos, esencial para la operación eficaz y eficiente del programa, generalmente a través de dos indicadores básicos el parasitológico y la morbilidad⁵¹. En el Ecuador, la intervención en masa con ivermectina es realizada por alrededor de 17 años y no se tienen estudios para monitorear el impacto de este tratamiento en la epidemiología de infecciones con geohelminos en el área endémica del cantón Eloy Alfaro-Provincia de Esmeraldas. A pesar de que en Ecuador las infecciones parasitarias se encuentran entre las diez primeras causas de mortalidad infantil, existen pocos estudios publicados que documenten la prevalencia de estas infecciones en niños escolares.

Por lo menos dos años de intervención repetida son normalmente necesarios antes de que sea posible medir mejorías en la salud de los niños por medio de indicadores parasitológicos, igualmente se requiere mucho tiempo para detectar mejorías en los indicadores de morbilidad⁵¹. La mayoría de estudios de intervención que se han realizado para evaluar el impacto del tratamiento con ivermectina en la epidemiología de infecciones parasitarias han sido estudios de corto plazo (menos de 2 años), estudios a largo plazo no se han realizado hasta la actualidad.

Los resultados de este estudio podrán ser comunicados al Programa de Eliminación de la Oncocercosis en el Ecuador y al Ministerio de Salud Pública y será posible realizar recomendaciones acerca de la urgencia o no de integrar a este programa otras medidas preventivas y de control como, educación en salud y saneamiento. Así como nos permitirá conocer si sería necesario la adición de otras drogas antihelmínticas al programa de control de oncocercosis con ivermectina con el fin de obtener beneficios adicionales para la salud de la población.

3. Pregunta de Investigación:

¿Cuál es el impacto del tratamiento a largo plazo (aprox. 17 años) con ivermectina, un antihelmíntico de amplio espectro, en la prevalencia e intensidad de infección con geohelminos en niños escolares y pré escolares de una zona rural del Ecuador?

4. Modelo Teórico:

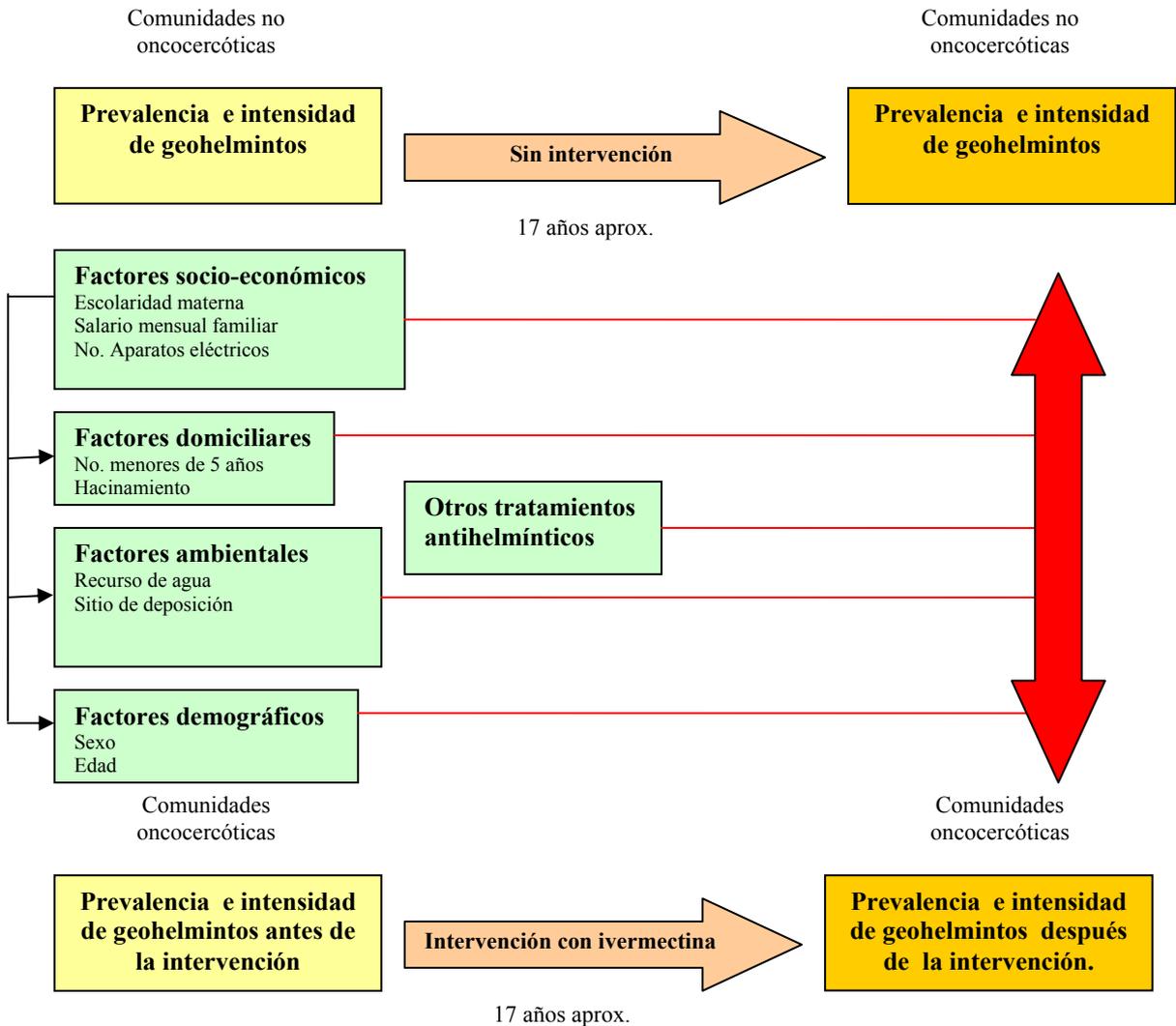


Fig. 1. Modelo del efecto del tratamiento antihelmíntico sobre la infección parasitaria por geohelminos y otros factores de riesgo relacionados.

5. Hipótesis:

- El control a largo plazo con un antihelmíntico de amplio espectro como la ivermectina, distribuida dos veces por año en comunidades endémicas, tendrá un impacto tanto en la prevalencia como en la intensidad de infección. El tratamiento repetido reducirá, de manera significativa, el número de infecciones graves a pesar de no existir importantes cambios a nivel socio-económico, en la infraestructura básica de saneamiento y provisión de agua desde que inició la distribución de ivermectina en la zona.

6. Objetivos:

6.1. Principal:

- Evaluar el impacto de la intervención con ivermectina realizado por el Programa de Control de la Oncocercosis en Ecuador, por un periodo de aproximadamente 17 años, sobre la prevalencia e intensidad de infección por geohelmintos en escolares y pre-escolares del cantón Eloy Alfaro, Provincia de Esmeraldas.

6.2. Secundarios:

1. Estimar la prevalencia de parasitosis intestinales entre escolares y pre-escolares del cantón Eloy Alfaro, provincia de Esmeraldas.
2. Comparar la prevalencia e intensidad de infección por geohelmintos entre los escolares que están recibiendo ivermectina y los que no reciben dicho tratamiento.
3. Comparar la prevalencia e intensidad de infección entre pre-escolares no elegibles para el tratamiento (peso menor que 15 Kg) que habitan en comunidades oncocercóticas tratadas con ivermectina y en comunidades no oncocercóticas que no reciben ivermectina.

7. Metodología:

7.1. Área de estudio:

El estudio fue realizado en la principal área endémica de Oncocercosis y en comunidades adyacentes ubicadas en los cantones Eloy Alfaro y San Lorenzo de la provincia de Esmeraldas, en la costa nor-occidental del Ecuador. Esta provincia, latitud de 1°96'S a 1°43'N y longitud de 78°48'W a 80° 9'W⁵², se encuentra ubicada a una altura de 4 mt. sobre el

nivel del mar, presentando un clima tropical húmedo con una temperatura promedio de 25°C⁵³.

La provincia de Esmeraldas cubre un área de 15.237 Km² y tiene una población de aproximadamente 429.000 habitantes. La ciudad de Esmeraldas, con una población de 250.566 habitantes, es la capital provincial y alberga al 80% de la población Afro-Ecuatoriana del Ecuador⁵⁴. Las principales actividades económicas son la industria del petróleo, el turismo, la extracción de madera y el aceite de palma africana⁵⁴.

Esta provincia es considerada como una de las regiones más pobres del país con un ingreso per capita por debajo de las tendencias nacionales. Adicionalmente, aproximadamente entre el 68% y el 73% de la población económicamente activa está desempleada o subempleada y un 60% de la población no tiene acceso a servicios básicos como electricidad, agua potable y alcantarillado⁵⁴.

7.2 Diseño del Estudio:

Se llevó a cabo un estudio transversal con el fin de comparar la prevalencia y la intensidad de infección con geohelminos entre niños escolares que han recibido el control a largo plazo con ivermectina (grupo tratado) y los que no han recibido dicho tratamiento (grupo control) y entre niños pre-escolares no tratados que residen en comunidades tratadas y no tratadas. Este estudio está integrado a un estudio mayor denominado “Factores asociados con cambios en la prevalencia de atopia y asma entre niños viviendo en áreas urbanas y rurales del Ecuador” (SCAALA-Ecuador) que está examinando el impacto de los cambios en los factores de riesgo para alergia en poblaciones migrantes en el Ecuador⁵⁴.

Treinta y un de las comunidades investigadas en este estudio fueron seleccionadas por conveniencia de un total de 117 de comunidades que han sido tratadas con ivermectina entre 1990 y 2006 debido a que fueron afectadas por la oncocercosis y se encuentran ubicadas próximas a los sitios de alimentación del vector. Las otras 27 comunidades, las cuales sirvieron como controles se encuentran adyacentes a las comunidades endémicas para oncocercosis pero nunca han sido tratadas con ivermectina porque aparecen libres de esta enfermedad y distantes de los sitios de alimentación de los simúlidos. Sin embargo, estas comunidades fueron similares a las comunidades tratadas en cuanto a tamaño poblacional, etnia, actividades económicas y sociales.

En el caso de los niños pre-escolares, se seleccionó una muestra de 36 comunidades a partir de las comunidades en las que se trabajó con los niños de 6 a 16 años de edad, siendo que 18 eran comunidades tratadas y 18 comunidades pertenecían al grupo control. Cabe

señalar que se intentó trabajar con todos los niños en los rangos de 0-5 y de 6-16 en cada comunidad.

7.3 Tamaño de la muestra y cálculo del poder del estudio

La muestra de este estudio transversal está constituida por 3563 niños escolares entre 6 y 16 años originaria de otro estudio transversal denominado “Factores asociados con cambios en la prevalencia de atopia y asma entre niños viviendo en áreas urbanas y rurales del Ecuador”⁵⁴, por tanto el tamaño de la muestra no fue calculado para evaluar el impacto de la ivermectina sobre la prevalencia e intensidad de infección por geohelminfos. Así, se procedió a calcular el poder (1- β) para esta muestra de niños, mediante la comparación de proporciones conforme descrito por Rosner (1995) usando el software STATA (versión 9.0). Asumiéndose la proporción de parasitados para cada uno de los geohelminfos entre los niños tratados y no tratados con ivermectina, la muestra de 3563 escolares presentó un alto poder para todos los geohelminfos, siendo de 99,8% para *A. lumbricoides* y de 100% para *T. trichiura* y *A. duodenale* (apéndice A).

En el caso de los niños pre-escolares, se procedió a calcular el tamaño de la muestra tomando en cuenta una prevalencia de 57,1% para cualquier geohelminto en el grupo expuesto para el grupo de edad de 0 a 5 años, dato derivado de un estudio en 443 individuos en una comunidad que no recibió tratamiento dentro de la misma área geográfica de las comunidades que recibieron ivermectina (Cooper et al, datos no publicados). Asumiéndose que la ivermectina conseguiría reducir en un 20% la prevalencia de infección por geohelminfos (OR=0,8) se estimó una prevalencia para cualquier helminto de 45.6% en el grupo tratado. Con un nivel de significancia del 5% (alfa) y un poder (1- β) del 90%, se estimó un tamaño de muestra de 420 niños en el grupo tratado y 420 niños control, sin embargo se decidió doblar el número debido a la posible pérdida de poder causada por los efectos de agrupamiento por comunidad.

7.4 Colecta de datos

El presente estudio fue conducido entre marzo del 2005 y mayo del 2007, siendo que en las comunidades tratadas fue realizado antes de la primera distribución de ivermectina del año 2005 hasta antes de la segunda distribución del 2006.

Información acerca de las comunidades oncocercóticas fue obtenida del censo por comunidad del Programa Nacional de Eliminación de la Oncocercosis en el Ecuador (PNEO-E), en el que consta los integrantes de cada familia de la comunidad pudiendo conocer el

número de niños escolares de cada casa, así como también detallada información sobre la edad, sexo y etnia. Un registro completo del número de tratamientos que cada niño recibió hasta el momento del estudio fue obtenido del banco de datos del PNEO-E. En cuanto a la información de las comunidades no tratadas, esta fue obtenida de los censos proporcionados por otros programas de salud que trabajan en el área. Fue realizada una reunión con los padres para reclutar a los niños con edades entre 0 y 16 años en comunidades afro-ecuatorianas, y solo eran incluidos en el estudio después de que padres y niños firmen un consentimiento escrito de participación en el mismo.

Usando como instrumento el cuestionario modificado del estudio de ISAAC fase II, traducido al español y extensivamente validado, construido para la identificación de factores de riesgo para alergia y asma (anexo 1), se obtuvo información sobre los factores de riesgo para las infecciones por geohelminths, incluyendo edad y sexo de los niños, así como también información sobre educación de la madre, ingreso familiar, posesión de aparatos eléctricos, hacinamiento, recursos de agua, sitio de defecación y reciente tratamiento antihelmíntico diferente de ivermectina. Este cuestionario fue aplicado a los padres o responsables de cada niño por trabajadores de campo previamente entrenados luego de firmar un consentimiento informado.

Adicionalmente como parte del proyecto mayor se llenó una hoja de observación por comunidad para obtener información sobre variables físicas que indiquen el nivel de urbanización de cada comunidad. De esta manera se pudieron obtener datos como presencia de establecimientos educativos, establecimientos de salud, servicios básicos y presencia de agua entubada, variables que fueron usadas en este estudio (anexo 2).

7.5 Análisis Parasitológico

Después de la administración de los cuestionarios, un frasco plástico marcado con el nombre del niño y el número de identificación fue entregado a los padres y fue explicado el procedimiento de recolección. Al siguiente día las muestras fueron colectadas, siendo que en las comunidades tratadas la recolección fue efectuada justo antes que una nueva ronda de tratamiento sería distribuida. Las muestras eran transferidas al laboratorio donde eran procesadas por personal capacitado y los huevos eran contados hasta una hora después de la preparación de las láminas. Fue realizado un control de calidad de forma que eran seleccionadas al azar 10% de las láminas que ya fueron leídas para que un supervisor independiente realice una nueva lectura, quien era ciego a los resultado de la primera lectura.

Las muestras de heces fueron procesadas usando las técnicas de Kato- Katz y por concentración con formol-etil acetato⁵⁵. Se clasificó a cada individuo como infectado y no infectado para cada uno de los geohelminthos (*Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichura*, *Ancylostoma duodenale* y *Strongyloides stercoralis*) y la estimativa del número de huevos por gramo de heces fue obtenido por la multiplicación del número de huevos en la lámina de Kato Katz por la constante 70.

Las muestras de los niños pre-escolares fueron analizadas mediante la técnica de preparación en fresco y por concentración con formol-etil acetato⁵⁵ y la estimativa del número de huevos por gramo de heces fue obtenido por la media de la multiplicación del número de huevos en cada lámina de concentrado por la constante 25.

Todos los niños infectados con helmintos intestinales recibieron apropiados tratamientos con albendazol (400 mg).

7.6 Distribución de la ivermectina

El Programa Nacional de Eliminación de la Oncocercosis del Ecuador decidió usar la ivermectina como la estrategia de eliminación de la enfermedad a través de la distribución en masa de la droga en las comunidades endémicas sobre el período de 1990-1993, a pesar de que el tratamiento se retrasó en unas pocas comunidades hasta 1997⁴⁷. Todos los habitantes elegibles (aproximadamente 19.420) de las 119 comunidades endémicas han sido tratadas por alrededor de 17 años (1990-2006).

El foco endémico del Santiago está formado por la unión de tres ríos, el río Santiago, río Cayapas y río Onzole y sus respectivos tributarios, formando un sub-foco cada uno (figura 1). El inicio de distribución en masa de la ivermectina y el número de tratamientos varía entre cada sub-foco y también de acuerdo al nivel de endemidad de la infección de cada comunidad (hiper-endémicas, meso-endémicas e hipo-endémicas). Inicialmente, la ivermectina fue distribuida anualmente en todas las comunidades endémicas, sin embargo debido a los hallados de que la distribución de tratamiento dos veces por año podía suprimir la transmisión de la oncocercosis en el sub-foco del río Santiago, la estrategia de tratamiento dos veces por año en algunas comunidades hiper-endémicas, por ejemplo en el sub-foco del río Cayapa, fue reiniciada en el año de 1998. Todas las comunidades endémicas han sido tratadas dos veces por año desde el 2001 hasta la actualidad, alcanzando tasas de cobertura mayores al 85% de la población elegible⁴⁷. Es importante señalar que en los años 2005 y 2006 la media del porcentaje de cobertura del tratamiento fue del 98%.

Los criterios de elegibilidad para el tratamiento son: peso mayor que 15 Kg, mujeres que no se encuentren embarazadas y personas libres de enfermedades graves (ej. tuberculosis, cáncer terminal, etc). La ivermectina es distribuida por trabajadores de atención primaria en salud especialmente entrenados en una dosis de 150 µg/mg usando criterios de exclusión estándar. Un censo poblacional es usado como base para la distribución de la droga. Los trabajadores de salud también son responsables por la educación en salud, actualización de los censos, identificación de las personas no elegibles para el tratamiento y el tratamiento de toda la población elegible⁴⁷.

8. Análisis de datos:

Los datos fueron ingresados en el programa File Maker Pro (versión ..) y en Microsoft Excel (Excel, 2002) en doble entrada y luego transferidos a STATA (versión 9.0) para el análisis.

Inicialmente fueron calculadas y analizadas las estadísticas descriptivas de todas las asociaciones en estudio. Las prueba de chi-cuadrado para proporciones y t de student para medias fueron usadas para observar diferencias en relación a las variables demográficas, socioeconómicas, ambientales e infecciones por geohelminos entre las comunidades tratadas y control. Se calcularon valores de t y chi-cuadrado ajustados, basados en los efectos de agrupamiento por comunidad.

8.1 Efecto del tratamiento en la prevalencia de infección por geohelminos:

El impacto del tratamiento en la prevalencia de geohelminos será evaluado mediante análisis de regresión multi-nivel^{56,57,58}. Es importante señalar que para la estimación de los modelos se utilizará el paquete estadístico STATA versión 9.0⁵⁹, procedimiento “xtlogit”, el cual tiene la capacidad de manejar modelos multinivel y producir estimaciones robustas de los errores estándar de los parámetros de la regresión. Este modelo será usado debido a la presencia de datos correlacionados ya que las observaciones individuales de los niños se encuentran anidadas en unidades mayores que serían las comunidades, haciendo con que las observaciones individuales no sean independientes.

La diferencia clave entre los modelos convencional (un nivel) y multinivel está en la estructura de la parte aleatoria del modelo, la cual es también llamada variación residual o error. En el modelo convencional solo hay un nivel y la estructura de la variación residual está reducida a un valor: la varianza residual del nivel individual. En el modelo multinivel, la

estructura de la parte aleatoria es más compleja y dividida entre niveles de los datos jerárquicos. Aquí la parte aleatoria del modelo logístico está dividida entre la variancia a nivel individual (la cual está establecida para ser binomial) y la variancia a nivel de comunidad⁶⁰. Desde un punto de vista computacional, el modelaje multinivel puede ser visto como un proceso realizado en dos etapas⁶¹. Primero, una regresión a nivel individual que es definida para cada comunidad. Después, cada uno de los coeficientes específicos para las comunidades son modelados como una función de las variables a nivel de comunidad. Por tanto, el análisis multinivel permite la división de los coeficientes específicos para las comunidades: una parte fija que es común a través de las comunidades y una parte randómica que varía entre comunidades.

Se estableció un modelo con efectos randómicos en donde el intercepto (β_0) y los coeficientes asociados con todas las covariables son la parte fija del modelo. Esta parte es usada para estimar la fuerza de asociación entre la prevalencia de geohelminos y la exposición. Esta fuerza, es idéntica (fija) sobre toda la población. Por otro lado, la variancia a nivel de comunidad define la parte aleatoria del nivel de comunidad del modelo o sea la variabilidad entre comunidades no explicada por los efectos fijos.

La parte aleatoria del nivel de comunidad invalida la independencia entre individuos y confirma la actual organización de los datos establecidos en más que un solo nivel. Los efectos fijos representan los efectos “del promedio del área de estudio” mientras que la variancia de la parte aleatoria provee un estimado de lo que podría ser explicado por cada nivel.

El modelo básico de regresión multinivel que se va a estimar para cada variable explicada sigue a continuación⁵⁶:

$$\text{logit}(Y_{ij}) = \alpha + x_{ij} \beta_1 + z_i \beta_2 + c_{ij} \beta_3 + v_i + \epsilon_{ij}$$

Y_{ij} = la variable respuesta (prevalencia de geohelminos), medida a nivel del individuo (ej. para el individuo j en la comunidad i).

α = constante, estimada por regresión;

i = es la comunidad i ésima;

j = es el individuo j ésimo en el contexto i;

x_{ij} = determinantes a nivel de individuo;
 z_i = determinantes a nivel de contexto i ;
 c_{ij} = variables de control del individuo;
 v_i = residuo o erro específico del individuo;
 ε_{ij} = residuo o erro del individuo ij ; y
 β = parámetros a estimar,

La ecuación refiere que prevalencia de geohelminos para el niño i ($i= 1,2, \dots, N_j$) de la comunidad j ($j= 1,2, \dots, J$) está en función de x , un conjunto de características individuales; z , las cuales representan variables del contexto como disponibilidad de servicios de salud en la comunidad; y dos variables no observadas. El residuo v representa valores no observados al nivel de comunidad (conocida también como heterogeneidad no observada) que afectan la prevalencia de geohelminos. La ε representa factores no observados a nivel del individuo.

Para determinar si la prevalencia fue más similiar entre niños viviendo en la misma comunidad que entre niños de diferentes comunidades, calculamos el Coeficiente de Correlación Intraclase (ICC)⁶¹, el cual es el porcentaje de variación total entre comunidades, como sigue:

$ICC = [V_n] / [V_n + V_i] \times 100$, donde V_n = varianza de la comunidad y V_i = varianza individual

Todas las variables de exposición serán evaluadas como potenciales modificadores de efecto o confundidores. Variables modificadoras de efecto fueron las que presentaron resultados estadísticamente significantes basándose en la prueba de razón de máxima verosimilitud, correspondiendo a las comparaciones entre los modelos saturados y reducidos, en los cuales términos de interacción relativos a cada co-variable fueron retirados^{62,63}. Variables de confusión serán aquellas que cuando retiradas del modelo causaron alteraciones iguales o superiores al 10% en la medida puntual de asociación entre tratamiento e infección parasitaria. El procedimiento de eliminación progresiva (backward) fue el método adoptado para la realización de esas estadísticas^{62,63}. Además, con el fin de no despreciar la importancia de una variable confundidora que dejase de ser incluida en el modelo, serán también consideradas confundidoras las variables significativamente asociadas ($p < 0.05$) con tratamiento o infección parasitaria con cada parásito investigado en el análisis bivariado.

8.2 Efecto del tratamiento en la intensidad de infección por geohelmintos:

Es conocido que la distribución del contejo de huevos de geohelmintos es altamente dispersa con una predominancia de ceros y valores bajos. Por lo tanto se realizará una transformación logarítmica del número de huevos por gramo de heces ($\log(\text{hph}+1)$) donde el valor 1 fue adicionado a cada contejo de huevos para permitir la transformación de los valores que se encuentran bajo el nivel de detección. Las medias basadas en la transformación del contejo de huevos serán convertidas en media geométrica de la intensidad (IMG) por exponenciar y substraer 1⁶⁴.

Un análisis de regresión multivariado usando una distribución binomial negativa (para modelar datos altamente dispersos) será empleado para determinar el efecto del tratamiento en la intensidad de infección por geohelmintos. Se probará un modelo binomial negativo con ceros inflados con el módulo ZINB de Stata y un modelo de regresión binomial negativo estándar para observar cuál modelo se ajusta mejor a los datos. De esta forma serán estimadas Razones de Tazas de Incidencia y sus respectivos intervalos de confianza a 95%.

Los modelos de contejo con ceros inflados fueron introducidos por Lambert (1992)⁶⁵ para proveer otro método de llevar en consideración el contejo excesivo de ceros. Otros modelos específicamente para datos de contejo con ceros inflados han sido desarrollados por algunos autores^{66,67,68}.

Mientras el modelo binomial negativo toma en cuenta la sobre-dispersión, este no puede trabajar adecuadamente con el gran número de ceros presentes en el contejo de huevos de geohelmintos. El modelo binomial negativo con inflación de ceros es un modelo binomial negativo que permite trabajar con la sobre-dispersión por medio de un proceso que modela la probabilidad de un resultado ser cero por regresión logística, mientras que el resultado continuo del contejo es modelado usando una estructura de erro binomial negativo⁶⁹.

Así el modelo inflado de ceros será definido de la siguiente manera⁷⁰:

$$\Pr(y_i | x_i) = \begin{cases} \pi_i + (1 - \pi_i)\exp(-\mu_i) & y_i = 0 \\ (1 - \pi_i) \frac{\exp(-\mu_i)\mu_i^{y_i}}{y_i!} & y_i > 0 \end{cases}$$

Este modelo fue definido como una mezcla de dos distribuciones para incorporar extra ceros; donde, π_i es la probabilidad de ser un extra cero y μ_i puede ser modelado como $\exp(x_i\beta)$ y π_i como $g(z_i\xi)$ donde x_i y z_i son el vector de las covariables que pueden ser diferentes y

$g(\cdot)$ es una función logito. En el presente estudio, se definió π_i de tal modo que sea diferente en las dos distribuciones.

Un test para poder comparar y elegir entre adoptar un modelo binomial negativo con zeros inflados (ZINB) y un modelo tradicional fue propuesto por Vuong (1989)⁷¹. Básicamente consiste en comparar la bondad del ajuste de un modelo binomial negativo respecto a un modelo ZINB. El test calcula, para cada observación, el logaritmo de la relación entre el valor previsto en un modelo inflado de ceros y el valor previsto en un modelo tradicional. A esta nueva variable que se le denomina m se le calcula el estadístico:

$$V = \frac{\sqrt{n}(\bar{m})}{S_m} \sim Z_{\alpha},$$

Donde n es el número de observaciones, \bar{m} es la media y S_m es la desviación típica. Dicho estadístico se distribuye como una normal estandarizada $Z = N(0,1)$. Valores positivos altos (superiores al valor de la distribución para un nivel α de significación) son un argumento a favor de un modelo inflado de ceros mientras que valores negativos altos son un argumento a favor de los modelos tradicionales. Para un nivel de significación del 95%. Un valor de V superior a 1.96 favorece el modelo inflado de ceros.

Todas las covariables serán probadas tanto en la parte logística como en la parte binomial negativa del modelo. El modelo ZINB será ajustado manualmente, probando factores que han sido identificados como significantes predictores a través del proceso de eliminación progresiva (“backward”). Una variable predictora podía entrar y permanecer en la ecuación multivariada si el valor de p asociado con su coeficiente de regresión multivariado fue menos de 0,05. Sin embargo, en el modelo de conteo se mantuvieron aquellas variables significativamente asociadas ($p < 0,05$) con tratamiento o infección parasitaria con cada parásito investigado en el análisis bivariado.

8.3 Variables de estudio:

Variable dependiente:

En este estudio se trabajó con dos variables respuesta, por un lado la prevalencia de infección por cada uno de los geohelmintos (*Ascaris*, *Trichuris* y univarias) y por otro lado la intensidad de infección, indicadores comprobados por medio de exámenes parasitológicos. Debido a que los programas de control de geohelmintos están diseñados para reducir la carga parasitaria y por consiguiente la morbilidad en la población, la OMS recomienda que para

evaluar el impacto de estos programas es necesario que tanto la prevalencia como la intensidad de infección sean medidos. En el caso de que solo la prevalencia sea estimada, el mayor impacto visto en la reducción del grupo más infectado se podría perder³.

La prevalencia de infección fue calculada dividiendo el número de niños positivos para cada geohelminto para el número total de niños investigados en el área de intervención, igual cálculo fue realizado en el grupo control. Para el modelaje la variable fue categorizada: 0-negativo y 1-positivo para cada uno de los geohelminetos.

En cuanto a la intensidad de infección, si el conteo de huevos muestra una alta dispersión se procederá a la transformación logarítmica ($\log(\text{epg}+1)$). La media basada en esta medida será convertida a intensidad de media geométrica (IMG) por exponenciar y substraer 1⁶⁴. Esta variable de intensidad de infección entrará en el modelo como una variable continua.

Variables independientes:

Independiente principal: Tratamiento

La variable independiente principal en el estudio se refiere a la condición de tratamiento con ivermectina, representada por los niños tratados que fueron codificados en el banco como tratados (1) y los niños no tratados (0).

Covariables para los modelos logístico y binomial negativo para los niños entre 6 y 16 años (Posibles confundidoras o modificadoras de efecto):

Condiciones demográficas:

Este bloque de variables se refiere a las características individuales de los niños como: Edad del niño: representa la edad del niño en años. Fue categorizada en cinco grupos de edad: 6-7, 8-9, 10-11, 12-13 y 14 a 16 años. Siendo considerado el grupo de 6-7 años como el de menor riesgo de infección por parásitos intestinales.

Sexo del niño: se utilizó el sexo femenino como la categoría de referencia.

Características socioeconómicas:

Este bloque puede ser representado como un *proxy* de las condiciones socio-económicas de los niños y su familia:

Ingreso mensual familiar: corresponde a la suma total o aproximada de ingresos económicos que aportan las personas que viven permanentemente en la casa del niño. Esta variable fue categorizada como “menos de un salario mínimo vital” y “más de un salario mínimo”. El salario mínimo vital que se tomó como base para la categorización fue el correspondiente al 2005 que fue el año de inicio del estudio, fijado en 150 dólares.

Instrucción materna: se refiere al nivel de educación que haya aprobado la madre biológica o substituta del niño. Fue categorizada en tres niveles: “analfabeta o primaria incompleta”, cuando no realizó ningún estudio o no completó el séptimo año de educación básica; “primaria completa o secundaria incompleta”, cuando completó todos los años de educación básica pero no los tres años de bachillerato y “secundaria completa o más”, cuando completó el tercer año de bachillerato y quienes empezaron una carrera universitaria desconsiderando si la completaron o no. Si la educación fue por programas de alfabetización se les ubicó en la categoría de primaria incompleta.

Número de aparatos eléctricos: considera el número de aparatos eléctricos que poseen las familias, entre ellos: televisión, refrigeradora, equipo de sonido y radio. La categorización de la variable fue: ningún o 1 aparato eléctrico y más de 1 aparato eléctrico.

Características ambientales:

Las variables sobre recurso de agua, el sitio que utilizan los niños para defecación y hacinamiento representan las condiciones domiciliarias y peridomiciliarias donde viven los niños.

Hacinamiento: esta variable representa el número de personas que viven y duermen permanentemente en la casa dividido para el número de cuartos que las personas en la casa utilizan para dormir. Para el análisis fue categorizada como: “menor o igual a dos personas por dormitorio” y “más de dos personas por dormitorio”.

Recurso de agua: corresponde a las fuentes de agua más importantes que la familia del niño utiliza para consumo diario, ya sea para beberla o para cocinar. Las tres categorías usadas en el análisis fueron: “potable, entubada o lluvia” clasificadas como adecuadas, “pozo” y “río o estero” clasificadas como inadecuadas para el consumo.

Sitio de defecación: indica el sitio en donde el niño o los miembros permanentes del hogar depositan las heces fecales. Fue clasificada en dos niveles: “servicio higiénico y letrina”

considerado como adecuado y “campo” cuando utilizan el patio o cualquier terreno para hacer sus necesidades biológicas, considerado como inadecuado.

Condiciones de tratamiento:

Cobertura con ivermectina: debido a que el tratamiento con ivermectina estaba relacionado a la edad y al peso del niño, siendo elegibles para el tratamiento solo los niños con un peso mayor a 15 kg., cada niño tendría diferentes número de tratamientos. Por esta razón se decidió incluir en el modelo la variable cobertura de tratamiento calculada como el número de dosis observadas en cada niño en los últimos cinco años dividido para el número de dosis esperadas, expresado en porcentaje. El número de dosis esperadas fue estimado tomando en consideración la edad de inicio del tratamiento en cada niño y el esquema de tratamiento de cada comunidad, debido a que dependiendo del sub-foco endémico para oncocercosis en el que se encuentre cada comunidad podrían presentar esquemas de tratamientos diferentes. Esta variable de cobertura fue incluida en el modelo como una variable continua.

Otros tratamientos antihelmínticos: se refiere a cuando fue la última vez que el niño tomó medicamentos para los parásitos intestinales, sean éstos naturales o químicos, excluyendo la ivermectina. La variable fue clasificada en tres niveles: “menos de 6 meses” y “más de 6 meses o nunca”. Existió un número considerable de personas que respondieron “no sabe” que fueron considerados como datos perdidos, por tanto esta variable no fue incluida en el análisis final.

Covariables para los modelos logístico y binomial negativo para los niños entre 0 y 5 años (Posibles confundidoras o modificadoras de efecto)

Variables a nivel individual

Edad del niño: representa la edad del niño en años. Fue categorizada en tres grupos de edad: 0-1, 2-3 y 4-5. Siendo considerado el grupo de 0-1 años como el de menor riesgo de infección por parásitos intestinales.

Sexo del niño: se utilizó el sexo femenino como la categoría de referencia.

Variables a nivel de comunidad

Este bloque de variables solo fue incluida en los modelos que evaluaron el impacto del tratamiento con ivermectina en las infecciones con geohelminos en niños de 0-5 años debido a que no se tenían datos sobre otras variables individuales diferentes a edad y sexo.

Presencia de Agua entubada:

Esta variable se refiere a si las comunidades poseen o no servicio de agua entubada. Fue categorizada como: “si poseen agua entubada” como adecuado y “no poseen agua entubada” como inadecuado.

Servicios Básicos:

Se refiere a si la comunidad posee servicio de luz eléctrica, teléfono y servicio de agua entubada. Fue categorizada de la siguiente forma: “ninguno o un servicio básico” o “dos o tres servicios”

Establecimientos educativos:

Se refiere a si la comunidad posee establecimientos educativos como guarderías, escuelas o colegios. Esta variable fue clasificada en dos niveles: “primaria” y “primaria y secundaria”.

Establecimientos de salud:

Esta variable está definida por el tipo de establecimiento de salud que posee la comunidad y fue clasificada en tres niveles: “ninguno”, “puesto de salud” y “subcentro de salud”.

9. Aspectos éticos:

El protocolo de estudio fue sometido y aprobado por el Comité de Ética del Hospital Pedro Vicente Maldonado, Provincia de Pichincha, Ecuador⁵⁴.

Después de la información detallada del proyecto y de la explicación de los procedimientos a los que los niños fueron sometidos, fue solicitado a los padres o representantes de cada niño e inclusive a los niños que firmen un consentimiento informado de participación en el estudio (anexo 3), especificando que la participación es voluntaria, que se mantendrá la confidencialidad de la información y que podrán retirarse del estudio en cualquier momento sin que resulten perjudicados.

Los padres de los niños recibirán una copia de todos los resultados de los exámenes a los que serán sometidos y si es apropiado, un médico entrenado que revisará cada caso realizará recomendaciones sobre tratamiento.

10. Referencias bibliográficas:

- 1) Hotez PJ, Bundy DA, Beegle K, Brooker S, Drake L, de Silva N, Montresor A, Engels D, Jukes M, Chitsulo L, Chow J, Laxminaray R, Michaud CM, Bethony J, Correa-Oliveira R, Shua-Hua X, Fenwick A, Savioli L. Helminth Infections: Soil-Transmitted Helminth Infections and Schistosomiasis. In: Hotez PJ, Bundy DA, et al. **Disease control parasites in developing countries**. Oxford: Oxford University Press. 2004:467-482.
- 2) De Silva NR, Brooker S, Hotez PJ, Montresor A, Engels D, Savioli L. Soil-Transmitted Helminth Infections: Updating the Global Picture. **Trends in Parasitology**. 2003; 19:547-51.
- 3) Montresor A, Crompton DW, Gyorkos TW, Savioli L. **Helminth control in school age children: a guide for managers of control programmes**. 2002. Geneva: World Health Organization.
- 4) Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC). **División Político-Administrativa de la República del Ecuador. Ecuador**. Ecuador: INEC, 2005.
- 5) Cooper PJ, Guevara A, Guderian RH. Intestinal helminthiases in Ecuador: the relationship between prevalence, genetic and socioeconomic factors. **Rev Soc Bras Med Trop**. 1993; 26:175-180.
- 6) Sebastian MS, Santi S. Control of intestinal helminthiases in school children in Low-Napo, Ecuador: impact of a two-year chemotherapy program. **Rev Soc Bras Med Trop**. 2000; 33:69-73.
- 7) Andrade C, Alava T, Lapacio ID, Poggio TD, Jamoletti C, Gulleta M, Montresor A. Prevalence and intensity of soil-transmitted helminthiasis in the city of Portoviejo (Ecuador). **Mem Inst Oswaldo Cruz**. 2001; 96:1075-1079.
- 8) Sackey M, Weigel M, Armijos R. Predictors and nutritional consequences of intestinal parasitic Infections in rural ecuadorian children. **Journal of Tropical Pediatrics**. 2003; 49:422-430.
- 9) Cooper PJ, Chico ME, Bland M, Griffin GE, Nutman TB. Allergic symptoms, atopy, and geohelminth infections in a rural area of Ecuador. **Am J Respir Crit Care Med**. 2003; 168:313-317.
- 10) Cooper PJ, Chico ME, Rodriguez LC, Ordoñez M, Strachan D, Griffin GE, Nutman TB. Reduced risk of atopy among school-age children infected with geohelminth parasites in a rural area of the tropics. **J Allergy Clin Immunol**. 2003; 111:995-1000.
- 11) Rinne S, Rodas E, Galer-Unti R, Glickman N, Glickman LT. Prevalence and risk factors for protozoan and nematode infections among children in a Ecuadorian highland community. **Trans R Soc Trop Med Hyg**. 2005; 99:585-592.

- 12) Brooker S, Clement ACA, Bundy DAP. Global epidemiology, ecology and control soil-transmitted helminthes. **Adv Parasitol.** 2006; 62:221-261.
- 13) Anderson RM. The population dynamics and epidemiology of intestinal nematode infections. **Trans R Soc Trop Med Hyg.** 1986; 80:686-696.
- 14) Anderson RM & Medley GF. Community control of helminth infections of man by mass and selective chemotherapy. **Parasitology.** 1985; 90:629-660.
- 15) Brooker S, Bethony J, Hotez PJ. Human hookworm infection in the 21st century. **Advances in Parasitology.** 2004; 58:197-288.
- 16) Urbani C, Palmer K. Drug-based helminth control in Western Pacific countries: a general perspective. **Tropical Medicine and International Health.** 2001; 6:935-44.
- 17) Savioli L, Stansfield S, Bundy DA, Mitchell A, Bhatia R, Engels D, et al. Schistosomiasis and soil-transmitted helminth infections: forging control efforts. **Trans Roy Soc Trop Med Hyg.** 2002; 96:577-79.
- 18) World Health Organization (WHO). **Prevention and control of intestinal parasitic infections.** WHO Tech. Rep. Ser. No. 749. Geneva: WHO, 1987.
- 19) World Health Organization (WHO). **Monitoring helminth control programmes. Guidelines for monitoring the impact of control programmes aimed at reducing morbidity caused by soil-transmitted helminthes and schistosomes, with particular reference to school-age children.** WHO/CDS/CPC/SIP/99.3. Geneva: WHO, 1999.
- 20) Bundy DAP, Wong MS, Lewis LL, Horton J. Control of geohelminths by delivery of targeted chemotherapy through schools. **Trans R Soc Trop Med Hyg.** 1990; 84:115–120.
- 21) Thein-Hlaing, Than-Saw, Myat-Lay-Kyin. The impact of three-monthly age-targetted chemotherapy on *Ascaris lumbricoides* infection. **Trans R Soc Trop Med Hyg.** 1991; 85:519-522.
- 22) Awasthi S, Bundy DA, Savioli L. Helminth infections. **British Medical Journal.** 2003; 327:431-433.
- 23) World Health Organization. **Essential medicines: WHO model list.** 13th ed. Geneva: World Health Organization, 2003.
- 24) Horton J. Albendazol: a review of anthelmintic efficacy and safety in humans. **Parasitology.** 2003; 121:S113-S132.
- 25) Stepek G, Buttle DJ, Duce IR, Behnke JM. Human gastrointestinal nematode infections: are new control methods required?. **Int J Exp Path.** 2006; 87:325-341.
- 26) Elgart GW, Meinking TL. Ivermectin. **Dermatologic Clinic.** 2003; 21:277-282.

- 27) Geary TG. Ivermectin 20 years on: maturation of a wonder drug. *Trends in Parasitology*. 2005; 21(11):530-532.
- 28) Fox LM. Ivermectin: uses and impact 20 years on. **Current Opinion in Infectious Diseases**. 2006; 19:588-593.
- 29) Ranque S, Chippaux JP, Garcia A, Boussinesq M. Follow-up of *Ascaris lumbricoides* and *Trichuris trichiura* infections in children living in a community treated with ivermectin at 3-monthly intervals. **Ann Trop Med Parasitology**. 2001; 95(4):389-93.
- 30) Maega BTA, Malley KD, Mwiwula V. Impact of ivermectin mass distribution for onchocerciasis control on *Ascaris lumbricoides* among schoolchildren in Rungwe and Kyela Districts, southwest Tanzania. **Tanzania Health Research Bulletin**. 2006; 8(2):70-74.
- 31) Heukelbach J, *et al.* Selective mass treatment with ivermectin to control intestinal helminthiasis and parasitic skin diseases in severely affected population. **Bulletin of World Health Organization**. 2004; 82:563-571.
- 32) Belizario VY, Amarillo ME, de Leon WU, de los Reyes AE, Bugayong MG, Macatangay BJ. A comparison of the efficacy of single doses of albendazole, ivermectin, and diethylcarbamazine alone or in combinations against *Ascaris* and *Trichuris spp.* **Bull World Health Organization**. 2003; 81: 35-42.
- 33) Marti H, Haji HJ, Savioli L, Chwaya HM, Mgeni AF, Ameir JS, Hatz C. A comparative trial of a single-dose ivermectin versus three days of albendazole for treatment of *Strongyloides stercoralis* and other soil-transmitted helminth infections in children. **Am J Trop Med Hyg**. 1996; 55(5):477-81.
- 34) Tattichef S, Kebede A, Bulto T, Werkeneh W, Tilahun D. Effect of ivermectin (Mectizan) on intestinal nematodes. **Ethiop Medical Journal**. 1994;32(1):7-15.
- 35) Whitworth JA, Morgan D, Maude GH, McNicholas AM; Taylor DW. A field study of the effect of ivermectin on intestinal helminths in man. **Trans R Soc Trop Med Hyg**. 1991; 85(2):232-4.
- 36) Freedman, DO, Zierdt WS, Lujan, A., Nutman, TB. The efficacy of ivermectin in the chemotherapy of gastrointestinal helminthiasis in humans. **Journal of Infectious Diseases**. 1989; 159 (6):1151-3.
- 37) Naquira C, Jimenez G, Guerra JG, Bernal R, Nalin DR, Neu D, Aziz M. Ivermectin for human strongyloidiasis and other intestinal helminths. **Am J Trop Med Hyg**. 1989; 40(3):303-9.
- 38) Xia ZH, Su YL, Yao SY, Shen BR, Wen LY, Song CC, Wu Zk, Zou YC, Meng JC, Yang HZ. Clinical observation on the efficacy of ivermectin in the treatment of intestinal nematode infections. **Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi**. 1992; 10(4):279-82.

- 39) Behnke JM, Pritchard DI, Wakelin D, Park JR, McNicholas AM, Gilbert FS. Effect of ivermectin on infection with gastro-intestinal nematodes in Sierra Leone. **Journal of Helminthology**. 1994; 68:187-195.
- 40) Datry A, Hilmarsdottir I, Mayorga-Sagastume R, Lyagoubi M, Gaxotte P, Biligui S, Chodakewitz J, Neu D, Danis M, Gentilini M. Treatment of *Strongyloides stercoralis* infection with ivermectin compared with albendazol: results of an open study of 60 cases. **Trans R Soc Trop Med Hyg**. 1994; 88(3):344-345.
- 41) Toma H, Sato Y, Shiroma Y, Kobayashi J, Shimabukuro I, Takara M. Comparative studies on the efficacy of three anthelmintics on treatment of human strongyloidiasis in Okinawa, Japan. **Southeast Asian J Trop Med Public Health**. 2000; 31(1):147-151.
- 42) Nontasut P, Muennoo C, Sa-nguankiat S, Fongsri S, Vichit A. Prevalence of strongyloidiasis in Northern Thailand and treatment with ivermectin vs. albendazol. **Southeast Asian J Trop Med Public Health**. 2005; 36(2):442-444.
- 43) Beach MJ, Streit TG, Addiss DG, Prospere R, Roberts JM, Lammie PJ. Assessment of combined ivermectin and albendazole for treatment of intestinal helminth and *Wuchereria bancrofti* infections in Haitian schoolchildren. **Am J Trop Med Hyg**. 1999; 60: 479-86.
- 44) Ismai MM & Jayakodi RI. Efficacy of albendazol and its combinations with ivermectin or diethylcarbamazine (DEC) in the treatment of *Trichuris trichiura* infection in Sri Lanka. **Ann Trop Med Parasitol**. 93:501-504.
- 45) Njoo FL, Belling GA, Oosting J, Vetter JC, Stilma JS, Kijlstra A. Concurrent parasitic infections in onchocerciasis and the occurrence of adverse reactions after ivermectin treatment. **Am J Trop Med Hyg**. 1993; 48(5):652-7.
- 46) Heukelbach J, Feldmeier H. Ectoparasites-the underestimated realm. **Lancet**. 2004; 363:889-91.
- 47) Vieira JC, Cooper PJ, Lovato R, Mancero T, Rivera J, Proaño R, Lopez AA, Guderian RH, Rumbia J. Impact of long-term treatment of onchocerciasis with ivermectin in Ecuador: potencial for elimination of infection. **BMC Medicine**. 2007; 5:9.
- 48) Guderian RH, Anselmi M, Espinel M, Mancero T, Rivadeneira G, Cooper PJ. Successful control of onchocerciasis with ivermectin in Ecuador. **Trop Med Int Health**. 1997; 10: 982-988.
- 49) Programa para la Eliminación de la Oncocercosis en las Américas (OEPA). Relatoria de la XVI Conferencia Interamericana sobre Oncocercosis La Eliminación de la Morbilidad Ocular para el año 2007: estamos preparados?.Guatemala:OEPA, 2006.
- 50) Cooper PJ, Espinel I, Weiseman M, Espinel M, Paredes W, Guderian RH, Nutman TB. Human onchocerciasis and tetanus vaccination: impact on the antitetanus antibody response. **Infection and Immunity**. 1999; 26:175-180.

- 51) World Health Organization. **Controle de helmintos nas crianças em idade escolar: uma guia para os gerentes dos programas de controle.** Geneva: WHO, 2002.
- 52) Guderian JR, Anselmi M, Espinel M, Sandoval C, Cooper PJ, Rivadeneira G, Guderian RH. Onchocerciasis in Ecuador: Prevalence of Infection on the Ecuador-Colombia border in the Province of Esmeraldas. **Mem Inst Oswaldo Cruz.** 1997; 92(2):157-162.
- 53) Edufuturo. <http://www.edufuturo.com/educacion.php?c=2327>
- 54) Cooper PJ, Chico ME, Vaca MG, Rodriguez A, Alcantara-Neves NM, Genser B, Pontes de Carvalho L, Stein RT, Cruz AA, Rodrigues LC, Marreto ML. Risk factors of asthma and allergy associated with urban migration: background and methodology of across-sectional study in Afro-Ecuadorian school children in Northeastern Ecuador (Esmeraldas-SCAALA Study). **BMC Pulmonary Medicine.** 2006; 6:24.
- 55) World Health Organization. Diagnostic techniques for intestinal parasitic infections (IPI) applicable to primary health care (PHC) services. WHO/PDP/85.2 Geneva:WHO, 1985.
- 56) Diez-Roux AV, Aiello AE. Multilevel Analysis of Infectious Diseases. **The Journal of Infectious Disease.** 2005; 191(Suppl 1):S25-S33.
- 57) Duncan C, Jones K, Moon G. Context, composition and heterogeneity: using multilevel models in health research. **Soc Sci Med.** 1998; 47:97-117.
- 58) Wong GY, Manson WM. The hierarchical logistic regression model for multilevel analysis. **J Am Stat Assoc.** 1985; 80:513-524.
- 59) StataCorp: Stata Statistical Software: Release 9.0. College Station, TX, StataCorp LP, 2005.
- 60) Mauny F, Viel JF, Hanschumacher P, Sellin B. Multilevel modeling and malaria: a new method for an old disease. **International Journal of Epidemiology.** 2004; 33:1337-1344.
- 61) Diez-Roux AV. A glossary of multilevel analysis. **J Epidemiol Community Health.** 2002; 56:588-594.
- 62) Kleinbaum D, Kupper L, Morgestern H. Epidemiologic Research. California: Lifetime Learning Publications, 1982.
- 63) Rothman KJ & Greenland S. Modern Epidemiology. Philadelphia: Lippincott-Raven Publications, 1998.
- 64) Naish S, McCarthy J, Williams GM. Prevalence, intensity and risk factors for soil-transmitted helminth infections in a South Indian fishing village. **Acta Tropica.** 2004; 91:177-187.

- 65) Lambert, D. Zero inflated Poisson regression with an application to defects in manufacturing. **Technometrics**. 1992; 34:1-14.
- 66) Barry SC, Welsh AH. Generalized additive modeling and zero inflated count data. **Ecol Modell**. 2002;157:179-188.
- 67) Wang P. A bivariate zero-inflated negative binomial regression model for count data with excess zeros. **Econom Lett**. 2003; 78:373-378.
- 68) Fletcher D, Mackenzie DI, Villouta E. Modelling skewed data with many zeros: a simple approach combining ordinary and logistic regression. **Environ Ecol Stat**. 2005; 12:45-54.
- 69) Nórdvedt A, Dohoo I, Sanchez J, Conboy G, DesCoteaux, Keefe G, Leslie K, Campbell J. The use of negative binomial modeling in a longitudinal study of gastrointestinal parasite burdens in Canadian dairy cows. **The Canadian Journal of Veterinary Research**. 2002; 66:249-257.
- 70) Bulsara MK, Holman CDJ, Davis EA, Jones TW. Evaluating risk factors associated with severe hypoglycaemia in epidemiology studies-what method should we use?. **Diabetic Medicine**. 2004; 21:914-919.
- 71) Vuong Q. Likelihood ratio test for model selection and non-nested hypothesis. **Econometrics**. 1989; 57:307-334.

ANEXOS

ANEXO 1
FACTORES DE RIESGO PARA ALERGIAS Y ASMA

2. Fecha...../...../200
3. Apellidos/Nombres del Jefe de la casa.....
4. Número de casa por Censo de Oncocercosis.....
5. Apellidos y Nombres del entrevistador.....

A. Datos personales

6. Apellidos y Nombres (del niño).....
7. Edad.....años 8. Fecha de nacimiento...../...../..... No Sabe
9. Raza: Afro-ecuatoriana 1 Mestiza 2 Indígena 3
10. Localidad donde vive el niño..... 11. Provincia.....
12. Escuela..... No estudia
13. Paralelo:de EB No sabe 99
14. Sexo: F 2 M 1

B. Datos Socio-Económicos

19. La relación entre el niño y el JEFE de la casa es: Ausente 0
- Padre 1 Padraastro 2 Abuelo 3 Tío 4 Otro5.....19A.....

20. Ocupación del JEFE de la casa (especificar):

- | | | | | | | | | |
|------------|--------------------------|---|-------------|--------------------------|----|---------------------|--------------------------|-----------|
| Jornalero | <input type="checkbox"/> | 1 | Comerciante | <input type="checkbox"/> | 6 | Chofer | <input type="checkbox"/> | 11 |
| Agricultor | <input type="checkbox"/> | 2 | Profesor | <input type="checkbox"/> | 7 | Desempleado | <input type="checkbox"/> | 12 |
| Ganadero | <input type="checkbox"/> | 3 | Carpintero | <input type="checkbox"/> | 8 | No sabe | <input type="checkbox"/> | 99 |
| Motorista | <input type="checkbox"/> | 4 | Albañil | <input type="checkbox"/> | 9 | | | |
| Maderero | <input type="checkbox"/> | 5 | Mecánico | <input type="checkbox"/> | 10 | Otros (especifique) | <input type="checkbox"/> | 13 20A |

21. Instrucción del JEFE de la casa:

- | | | | |
|---------------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| primaria completa | <input type="checkbox"/> 1 | primaria incompleta | <input type="checkbox"/> 5 |
| secundaria completa | <input type="checkbox"/> 2 | secundaria incompleta | <input type="checkbox"/> 6 |
| superior completa | <input type="checkbox"/> 3 | superior incompleta | <input type="checkbox"/> 7 |
| analfabeto | <input type="checkbox"/> 4 | No sabe | <input type="checkbox"/> 99 |

22. Lugar de nacimiento del jefe de la casa:

.....(localidad/ ciudad/ provincia)

23. El jefe de la casa se crió en zona: urbana 1 rural 2 No sabe 99

24. ¿Actualmente el jefe de la casa vive en una zona (rural o urbana) distinta a la que se crió?

Si 1 No 0 No sabe 99

☛ **Si la respuesta a la pregunta 24 es SI, indique si el jefe de la casa ha migrado de:**

25. Zona rural a urbana Si 1 No 0 **26. Zona urbana a rural** Si 1 No 0

☛ **Si el jefe de la casa ha migrado especificar la ocupación que tuvo antes de migrar:**

27. (De zona rural a urbana) _____

28. (De zona urbana a rural) _____

29. La relación entre el niño y la SEÑORA de la casa es: Ausente 0

Madre 1 Madrastra 2 Abuela 3 Tía 4 Otro5.....29A.....

30. Ocupación de la SEÑORA de la casa (especificar):

- | | | | | | |
|-----------------------|----------------------------|-------------|----------------------------|-------------|-----------------------------|
| Quehaceres domésticos | <input type="checkbox"/> 1 | Profesora | <input type="checkbox"/> 6 | Desempleada | <input type="checkbox"/> 11 |
| Empleada doméstica | <input type="checkbox"/> 2 | Comerciante | <input type="checkbox"/> 7 | No sabe | <input type="checkbox"/> 99 |
| Jornalera | <input type="checkbox"/> 3 | Cocinera | <input type="checkbox"/> 8 | | |
| Agricultora | <input type="checkbox"/> 4 | Partera | <input type="checkbox"/> 9 | | |

Lavandera 5 Costurera 10
 Otros (especifique) 12 30A

31. Instrucción de la SEÑORA de la casa:

primaria completa 1 primaria incompleta 5
 secundaria completa 2 secundaria incompleta 6
 superior completa 3 superior incompleta 7
 analfabeta 4 No sabe 99

32. Lugar de nacimiento de la señora de la casa?

.....(localidad/ ciudad/ provincia)

33. La señora de la casa se crió en zona: urbana 1 rural 2 No sabe 99

34. ¿Actualmente si la señora de la casa vive en una zona (rural o urbana) distinta a la que se crió?

Si 1 No 0 No sabe 99

☛ **Si la respuesta a la pregunta 34 es SI, indique si la señora de la casa ha migrado de:**

35. Zona rural a urbana Si 1 No 0
36. Zona urbana a rural Si 1 No 0

☛ **Si la señora de la casa ha migrado especificar la ocupación que tuvo antes de migrar:**

37. (De zona rural a urbana) _____

38. (De zona urbana a rural) _____

39. ¿Cuánto es el ingreso mensual familiar? \$.....
 (suma total del dinero que aportan todas las personas que viven en la casa)

40. Vive en casa: propia 0 arrendada 1 prestada 2

41. ¿Qué tipo de construcción tienen las paredes de la casa en la que vive el niño?

Caña 3 Otro (especifique) 6 4A
 Madera 1 Ladrillo/ bloque/ cemento 4
 Mixta (madera/ caña) 2 Mixta (madera /cemento) 5

42. ¿C

¿Cuántos cuartos (no se incluye los baños) existen en la casa?

43. ¿Cuántos dormitorios existen en la casa?

44. ¿Cuántas personas viven/ duermen permanentemente en la casa?

45. Usted utiliza:

Letrina 1 Servicio higiénico 2 Campo 3 Otro (especifique)4 45A

46. ¿El baño lo comparte con otras familias? : Si 1 No 0

47. ¿Usted tiene Luz? Si 1 No 0

☛ ¿Qué artefactos eléctricos hay en la casa?

48. Refrigeradora Si 1 No 0 49. Televisión Si 1 No 0

50. Equipo de sonido Si 1 No 0 51. Radio Si 1 No 0

☛ ¿Qué material utiliza para cocinar?

52. Gas Si 1 No 0 53. Carbón Si 1 No 0

54. Leña Si 1 No 0 55. Otro (especifique) _____ ☛ ¿En su casa

tiene?

56. Carro Si 1 No 0

57. Canoa a motor Si 1 No 0

☛ ¿Cuáles son las fuentes principales de recolección de agua?

58. Potable Si 1 No 0 59. Entubada Si 1 No 0 60. Pozo Si 1 No 0

61. Río Si 1 No 0 62. Lluvia Si 1 No 0 63. Estero Si 1 No 0

64. Otras (especifique).....

65. ¿Uno de los padres /representantes/ familiares, se dedica a la agricultura o cría de animales domésticos para consumo de la casa?

Si 1 No 0

☛ Si la respuesta a la pregunta 65 fue SI indicar el lugar en que se lo hace:

66. En la casa donde vive el niño o sus alrededores Si 1 No 0

67. En una finca o terreno alejado de la casa en la
que vive el niño Si 1 No 0

C. Datos Generales

68. ¿Cuántos hijos son en la familia?

69. ¿Cuántos hermanos mayores tiene el niño?

70. ¿Cuántos hermanos menores tiene el niño?

71. ¿Qué lugar ocupa el niño?
(llena el entrevistador, en relación a todos los hijos nacidos vivos de la madre)

72. ¿Cuántos niños (r. nacidos < 15 años) viven permanentemente en la casa?

73. ¿Cuántos de los niños que viven en la casa permanentemente, son mayores
que el niño?
.....

74. ¿Cuántos de los niños que viven permanentemente en la casa, son menores
que el niño?
.....

75. ¿Qué lugar ocupa el niño en relación a los niños que viven permanentemente
en la casa?
.....

76. ¿El niño recibió lactancia materna? Si 1 No 0 No sabe 99

77. Si la respuesta anterior fue SI, hasta qué edad lo hizo?

menos de 6 meses	<input type="checkbox"/> 1	mas de 24 meses	<input type="checkbox"/> 4
De los 6 a los 12 meses	<input type="checkbox"/> 2	No sabe	<input type="checkbox"/> 99
De los 13 a los 24 meses	<input type="checkbox"/> 3		

78. ¿Trajo el niño o su representante el CARNET DE VACUNACIÓN?

Si 1 No 0

☛ Si la respuesta anterior fue SI, señale las dosis que se indica en el carnet:

Vacunas que ha recibido el niño	<i>Número de dosis de vacunas</i>			
	1	2	3	4
79. BCG:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
80. DTP:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
81. SARAMPION:	<input type="checkbox"/>			
82. POLIO:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

☛ Si la respuesta anterior fue NO, señale las vacunas (cualquier número de dosis) que indica la madre o su representante:

83. BCG: Si 1 No 0 No sabe 99

84. DTP: Si 1 No 0 No sabe 99

85. SARAMPION: Si 1 No 0 No sabe 99

86. POLIO: Si 1 No 0 No sabe 99

87. Tiene el niño la cicatriz de la vacuna BCG? Si 1 No 0

88. ¿Su niño fue a la guardería?: Si 1 No 0 No sabe 99

89. A qué edad fue su niño a la guardería por primera vez.....meses

90. Si la respuesta anterior fue SI, por cuánto tiempo?.....meses No sabe

➤ **Vamos a hablar sobre la frecuencia con que el niño come o bebe los siguientes productos:**

Productos	Nunca 0	A veces 1	1 vez al mes 2	1-4 veces por semana 3	mas de 4 veces por semana (diario) 4
91. CARNES (res, cerdo, pollo)					
92. PESCADO					
93. CAMARONES					
94. FRUTAS					
95. ENSALADAS					
96. ARROZ					
97. PLATANO					
98. YUCA					
99. PAN					
100. MANI					
101. PAPAS					
102. HUEVOS					
103. LECHE					
104. COLAS					
105. HAMBURGUESAS					

106. ¿El niño consume leche cruda / ordeñada por lo menos 1 vez a la semana?

Si 1 No 0

107. ¿Durante el día cuántas horas mira la televisión el niño?

Nunca 0 A veces 1 1-3 h 2 4-5 h 3 más de 5 h 4

108. ¿Con que frecuencia el niño hace ejercicios para que le falte el aire o la respiración?

a diario 1 cada 15 días 4
 3 veces por semana 2 1 vez al mes 5
 1 vez a la semana 3

¿Alguno de estos animales pasa dentro de la casa en la que vive el niño?

(anotar si el animal pasa durante el día y/o la noche dentro de la casa en la que vive el niño)

109 Perro Si 1 No 0

110. Gato: Si 1 No 0

☛ **¿Alguno de estos animales pasa alrededor de la casa en la que vive el niño?**

(anotar si los animales están la mayor parte del tiempo en el patio o jardín, así estos animales ingresen a la casa en forma esporádica).

111. Perro Si 1 No 0

112. Gato: Si 1 No 0

113. Cerdos Si 1 No 0

114. Gallinas Si 1 No 0

115. Otro Si 1 No 0

116. ¿El niño tiene contacto con animales en fincas por lo menos una vez por semana?

Si 1 No 0

☛ **¿Alguna vez en la vida del niño, alguno de estos animales pasó /vivió dentro de la casa?**

117. Perro Si 1 No 0

118. Gato Si 1 No 0

☛ **¿La madre del niño ha presentado?**

119. Asma Si 1 No 0 No sabe 99

(algún médico le diagnosticó de ASMA o tuvo ataques de silbido al pecho 3 o más veces y por un lapso de 3 días)

120. Rinitis Si 1 No 0 No sabe 99

(algún médico le diagnosticó de rinitis alérgica, o tuvo estornudos, moqueo, picazón de la nariz o lagrimeo/ picazón de los ojos, sin estar con gripe, más de una vez)

121. Eczema Si 1 No 0 No sabe 99

(algún médico le diagnosticó de eczema o tuvo granos o ronchas que piquen, localizados en cuello, parte anterior del codo, posterior de la rodilla, tobillos y /o nalgas que aparecen y desaparecen y que duren por lo menos 6 meses)

☛ **¿El padre del niño ha presentado?**

122. Asma Si 1 No 0 No sabe 99

(algún médico le diagnosticó de ASMA o tuvo ataques de silbido al pecho 3 o más veces y por un lapso de 3 días)

123. Rinitis Si 1 No 0 No sabe 99

(algún médico le diagnosticó de rinitis alérgica, o tuvo estornudos, moqueo, picazón de la nariz o lagrimeo/picazón de los ojos, sin estar con gripe, más de una vez)

124. Eczema Si 1 No 0 No sabe 99

(algún médico le diagnosticó de eczema o tuvo granos o ronchas que piquen, localizados en cuello, parte anterior del codo, posterior de la rodilla, tobillos y/o nalgas que aparecen y desaparecen y que duren por lo menos 6 meses)

☛ **¿Fuma o fumaba la madre del niño?**

125. En la actualidad Si 1 No 0 No sabe 99

126. Durante el embarazo Si 1 No 0 No sabe 99

127. En el primer año de vida del niño Si 1 No 0 No sabe 99

128. ¿Actualmente fuma alguien en la casa? Si 1 No

D. Migración

129. ¿Su niño ha vivido en este lugar toda su vida? Si 1 No 0

☛ **Si la respuesta anterior fue NO conteste la siguiente.**

(Para contestar esta pregunta el niño tiene que haber pasado en el lugar 3 o más meses de su vida)

	SITIOS	TIEMPO	Rural	Urbano
--	--------	--------	-------	--------

	(localidad/ciudad/ provincia)	(meses)	
Primer año de vida	130.	174.	175. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Primer año de vida	131.	176.	177. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
De los 2 a los 5 años	132.	178.	179. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
De los 2 a los 5 años	133.	180.	181. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Mayor que 5 años	134.	182.	183. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Mayor que 5 años	135.	184.	185. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

136. ¿Usted tiene familiares viviendo en Guayaquil? Si 1 No 0

137. Si la respuesta anterior fue SI, sabe la dirección (localidad/ barrio)?

Relación Familiar	Dirección (localidad/ barrio)
186.	187.
188.	189.
190.	191.
192.	193.
194.	195.

138. ¿El niño tiene familiares viviendo en la ciudad de Esmeraldas?

Si 1 No 0

139. Si la respuesta es SI, sabe la dirección (localidad/ barrio)?

Relación Familiar	Dirección (localidad/ barrio)
196.	197.
198.	199.
200.	201.
202.	203.
204.	205.
206.	207.

E. Tratamiento antiparasitario

140. ¿Cuándo fue la última vez que el niño tomó purgante?meses

141. ¿Sabe el nombre del medicamento? _____

F. Silbido

142. ¿Alguna vez en la vida, el niño tuvo silbido al pecho, (en cualquier época del pasado)?

Si 1 No 0 No sabe 99

143. ¿El niño ha tenido silbido al pecho en los últimos 12 meses (último año)?

Si 1 No 0 No sabe 99

144. ¿Cuántos ataques o crisis de silbido al pecho, ha tenido el niño en estos últimos 12 meses (último año)?

Ninguno 0 1 a 3 1 4 a 12 2 más de 12 3

145. ¿En estos últimos 12 meses (último año) cuántas veces el niño se ha despertado en la noche debido al silbido al pecho?

Nunca ha despertado con silbido 0

Menos de una noche por semana 1

Una o más noches por semana 2

146. ¿En estos últimos 12 meses (último año) ha sido el silbido al pecho tan severo (o tan fuerte) como para no dejarlo hablar más de una o dos palabras entre cada respiración?

Si 1 No 0 No sabe 99

147. ¿En estos últimos 12 meses (último año), el niño ha tenido silbido al pecho durante o después de hacer ejercicio (correr, trabajar, etc.)?

Si 1 No 0 No sabe 99

148. ¿Alguna vez en la vida el niño fue diagnosticado de asma o bronquitis por un médico?

Si 1 No 0 No sabe 99

149. ¿En estos últimos 12 meses (último año), el niño, ha tenido tos seca en la noche? (aparte de la asociada con resfríos, gripes, o a infecciones respiratorias)

Si 1 No 0 No sabe 99

G. Rinitis

150. ¿Alguna vez en su vida, el niño, ha tenido problemas de estornudo, goteo de la nariz (moqueo), o que se le tape la nariz? (cuando no tenía resfrío común ni gripe)

Si 1 No 0 No sabe 99

151. ¿En los últimos 12 meses, el niño, tuvo problemas de estornudo, goteo de la nariz (moqueo), o que se le tape la nariz? (cuando no tenía resfrío común ni gripe)

Si 1 No 0 No sabe 99

152. ¿En los últimos 12 meses, el niño, junto con el problema de la nariz ¿le picaban y lloraban los ojos?

Si 1 No 0 No sabe 99

153. ¿En los últimos 12 meses (último año) en que cantidad interfirieron estos problemas nasales con las actividades diarias del niño?

En nada 0 Un poco 1 Moderadamente 2 Mucho 3

154. ¿Alguna vez en la vida el niño fue diagnosticado por un médico de rinitis alérgica?

Si 1 No 0 No sabe 99

H. Eczema

155. ¿El niño ha tenido alguna vez en la vida granos o ronchas acompañados de picazón, que aparezcan y desaparezcan durante por lo menos 6 meses?

Si 1 No 0 No sabe 99

156. ¿El niño ha tenido éstas ronchas o granos con picazón en algún momento de estos últimos 12 meses ?

Si 1 No 0 No sabe 99

☛ ¿Los granos o ronchas con picazón le han salido en alguno de los siguientes lugares?

	SI	NO
157. Alrededor de los ojos.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
158. Alrededor o parte frontal del cuello.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
159. En las orejas.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
160. Parte frontal de los codos.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
161. Detrás de las rodillas.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
162. Parte frontal de los tobillos.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
163. Nalgas.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0

164. ¿A qué edad aparecieron los granos o ronchas por primera vez en el niño?

165. ¿Ha estado completamente sano de este problema de la piel (granos o ronchas con picazón) en algún momento en los últimos 12 meses (último año)?

Si 1 No 0

166. ¿Cuántas veces en los últimos 12 meses (último año) (en promedio) se ha mantenido despierto el niño durante la noche debido a la picazón con granos o ronchas?

Ninguna vez en los últimos 12 meses 0

Menos de una noche por semana 1

Una o más noches por semana 2

167. ¿Alguna vez un médico le ha diagnosticado al niño de eczema o dermatitis atópica?

Si 1

No 0

No sabe 99

I. Fuente de información:

168. Niño Si 1 No 0 169. Hermana(o) Si 1 No 0

170. Madre Si 1 No 0 171. Tía(o) Si 1 No 0

172. Padre Si 1 No 0 173. Representante Si 1 No 0

☛ **El niño(a) a quien corresponde éste cuestionario, qué relación de parentesco tiene con los niños que viven en la casa (corresponde al número que se ingresa en la pregunta 72):**

No. de Cuestionario	Apellido y Nombre	Parentesco
208.	209.	210.
211.	212.	213.
214.	215.	216.
217.	218.	219.
220.	221.	222.
223.	224.	225.
226.	227.	228.
229.	230.	231.
232.	233.	234.
235.	236.	237.
238.	239.	240.

241.	242.	243.
------	------	------

244. ¿Cuál es el número de la casa del censo?

245. Lugar de nacimiento del niño:

..... (localidad / ciudad/ provincia)

ANEXO2
HOJA DE REGISTRO DE LAS COMUNIDADES

Datos Generales

- 1.- Número
- 2.- Localidad
- 3.- Cantón: Eloy Alfaro () San Lorenzo () Otro
- 4.- Río Cayapas ()
 Santiago ()
 Onzole ()
 Otro
- 5.- Grado Político Parroquia () Comunidad () Otra ()
- 6.- Número de Habitantes
- 7.- Número de niños atendidos
- 8.- Distancia en Km. desde Borbón
- 9.- Vías de acceso Fluvial ()
 Terrestre ()
 Otros
- 10.- Tiempo en minutos desde Borbón
- 11.- Turnos de transporte
- 12.- Costo de pasajes \$.....
- 13.- Organización Espacial
- Lineal () Dispersa () En manzanas ()
- Barrios () Otras

Economía

- 14.- Número de establecimientos comerciales
- 15.- Tipo de establecimientos:
- Abarrotes () Panaderías () Cantinas () Bar discotecas ()
- Hostales () Comedores () Agroquímicos () Cabinas Telf. ()

Otros

Servicios básicos

- 16.- Energía eléctrica SI () NO ()
- 17.- Servicio telefónico SI () NO ()
- 18.- Servicio de Agua entubada SI () NO ()

Establecimientos Educativos

- 19.- Guardería SI () NO ()
- 20.- Escuelas SI () NO ()
- 21.- Colegios SI () NO ()

Instituciones de Salud

22.- Establecimiento de Salud

- Puesto de salud () Subcentro () Centro Hospital ()
- Otro No existe ()

23.- Tiempo en minutos del centro de salud más cercano
(Anotar comunidad y tiempo)

Personal Médico

- 24.- Médico () 27.- Enfermera/o () 30.- Otro.....
- 25.- Obstetrix () 28.- Promotor de salud ()
- 26.- Odontólogo () 29.- Auxiliar de enfermería ()

31.- Equipamiento del centro de salud:

- () Infraestructura () Sala de partos
- () Departamento Médico () Refrigeradora
- () Departamento Odontológico () Esterilizadora
- () Obstetricia () Instrumentación
- () Departamento de enfermería () Servicios Básicos
- () Farmacia () Materiales y Equipamiento
- () Estadística () Inmobiliaria
- () Vacunación

ANEXO 3 **CONSENTIMIENTO**

PROYECTO SOBRE: "FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON CAMBIOS EN ATOPIA Y ASMA ENTRE NIÑOS QUE VIVEN EN AREAS URBANAS Y RURALES DEL ECUADOR

Se invita a su niño[a] a participar en un proyecto de investigación que esta bajo la responsabilidad del Laboratorio de Investigaciones Clínicas HCJB-Programa Nacional de Eliminación de la Oncocercosis-Ecuador (PNEO-E). Es muy importante que usted lea y entienda los principios básicos generales a aplicarse en todos los que participen en el estudio: (a) la participación en este estudio es completamente voluntaria; (b) tal vez no haya beneficios personales en su participación en el estudio, pero el conocimiento adquirido beneficiará a otras personas; (c) si usted desea, podrá retirarse en cualquier momento del estudio, no se presentarán acciones penales ni perderá los beneficios que le fueron concedidos Si usted tiene inconvenientes o creencias personales, religiosas o éticas que limiten algún tipo de intervención médica (por ejemplo transfusiones sanguíneas) que su niño podrían recibir, usted deberá discutirlo ampliamente con su médico (o con un miembro autorizado del equipo de investigación) antes de ingresar al estudio. Usted podrá solicitar el discutir y preguntar y solicitar explicación con respecto al estudio a cualquier miembro que forme parte del grupo de investigación.

La razón por la cual su niño fue invitado a participar en este estudio es por que vive en una zona en donde existen las condiciones y los factores para que se presenten enfermedades alérgicas, e igualmente infecciones parasitarias. El proyecto incluye: (1) se llenará un cuestionario (usted y/o su niño) sobre diferentes factores personales y familiares que nos indiquen factores de riesgo para que se presenten problemas alérgicos y parasitarios; (2) se realizarán exámenes de laboratorio como: recolección de heces para la observación de parásitos intestinales; se tomará una muestra de sangre de 5cc (que es igual a 1 cucharilla), que se utilizará para determinar la respuesta básica de su sistema inmune y también para conocer la sustancia que le causa alergia (parte de ésta sangre deberá ser congelada y guardada para análisis futuros que pueden incluir análisis genéticos o lo que sea indicado por los resultados de este estudio u otros estudios similares); (3) se realizará una prueba dérmica para observar problemas de alergia a sustancias presentes en el medio ambiente que lo rodea y que son las que podrían estar causándole problemas; (4) su niño será medido y pesado para

conocer su estado nutricional; (5) se le realizará una prueba de ejercicio que servirá para evaluar el funcionamiento pulmonar,

Todos los niños que necesiten recibirán tratamiento antiparasitario, 400 mg de Zentel o Albendazol que son efectivos contra parásitos intestinales, al igual que tratamiento para anemia.

RIESGOS

Los riesgos asociados al estudio son mínimos. Durante la extracción de la sangre hay la posibilidad de malestar en el sitio de la introducción de la aguja, ocasionalmente puede ocurrir hematomas y raramente puede ocurrir desmayos.

La prueba dérmica para alergia es muy segura y ha sido utilizada en muchos estudios grandes alrededor del mundo (éste examen consiste en el raspado o pinchazo en la piel con diferentes sustancia, para luego observar si ha nivel local se desarrolla una área roja o de inflamación o hinchazón; para ésta prueba se utilizará un aparato que raspa levemente la piel del antebrazo, y en 15 minutos la reacción será leída y medida); ésta prueba puede causar molestia local en el sitio del raspado, y picazón o hinchazón de la parte raspada.

El albendazol, tomado por vía oral, es aceptado y se indica para la terapia de parásitos intestinales, los efectos colaterales del albendazol como tratamiento a estas dosis es muy raro pero ocasionalmente puede ocurrir: dolor abdominal, diarrea, náusea, vómito, mareo y dolor de cabeza. La prueba de ejercicio es muy segura y no posee riesgo alguno.

Cada una de las etapas del proyecto será vigilada por el medico responsable del proyecto.

BENEFICIOS

A cada individuo que participe en el proyecto se le realizará exámenes de laboratorio (sangre y heces) y de ser necesario recibirá tratamiento para los parásitos intestinales y anemia. También se realizará una evaluación para enfermedades alérgicas, que incluirá la identificación de sustancias a las que tendría alergia y que podrían ser evitadas. Las enfermedades alérgicas requieren de un tratamiento con una adecuada identificación de las sustancias alergénicas. De ser necesario el niño podría ser referido a un centro de salud local para su manejo y seguimiento a largo plazo. De igual manera será evaluada su función pulmonar a través de una prueba de ejercicio.

Todos los exámenes y evaluaciones son completamente gratuitos. Resultados de todas las pruebas serán entregados a cada uno de los padres o representantes para que puedan ser evaluadas por profesionales de salud si ellos lo soliciten.

1.- **Confidencial.** Su privacidad y los datos de su historia clínica son estrictamente confidenciales. Sin embargo, el grupo de investigadores y personal de salud que está involucrado en su cuidado tendrán acceso a la historia clínica de su niño. Cuando los resultados del estudio estén listos podrán ser publicados únicamente en revistas científicas o presentados en reuniones científicas, en éstos no se incluyen su nombre ni ningún otro dato relacionado con su identidad, estos serán mantenidos en absoluta reserva.

2.- **Política a seguirse con respecto a los daños y perjuicios relacionados con la investigación.** Ninguno de los organismos responsables del proyecto Laboratorio de Investigaciones Clínicas HCJB– Programa Nacional de Eliminación de la Oncocercosis-Ecuador, proveerá, por largo tiempo, cuidado médico o compensación financiera por daños resultantes de su participación en el estudio.

3.- **Pago.** No se dará compensación financiera por la participación en el estudio.

4.- **Problemas o Preguntas.** Si hubiera algún problema o pregunta que surgiera con respecto al estudio, usted puede contactarse con los médicos del estudio Dra. Maritza Vaca o Dr. Philip Cooper en el Departamento de Investigaciones Clínicas HCJB-PNEO-E al teléfono (02) 2262-142 Ext. 3612

COMPLETE LO SIGUIENTE:

Consentimiento en menores de edad.

Apellidos y Nombres del niño: _____

Yo he leído o me ha sido leído bien las explicaciones acerca del estudio, al igual que tengo la oportunidad de discutir y hacer preguntas sobre el proyecto. Con estas palabras doy mi consentimiento o mi permiso para que mi hijo o representado tome parte en este estudio.

Firma del padre (s) o representante y fecha
(Si es representante por favor explicar la relación con el paciente-----)

Firma del Presidente de Padres de Familia de la escuela, fecha

Firma del investigador, fecha

Firma del testigo (Sr.(a) profesor de la escuela), fecha.

ASENTIMIENTO DEL MENOR

Usted está invitado a participar en un estudio de investigación sobre las causas de alergia. Usted tiene todo el derecho de escoger el NO participar ya que es un estudio voluntario y se puede retirar el momento que usted lo decida. Para el proyecto vamos a pedir que nos entregue una muestra de heces para ver si tiene parásitos; vamos a tomar una muestra pequeña (como una cucharita pequeña) de sangre para estudiar; vamos a pedir a sus padres o representantes preguntas sobre usted y la familia que pueden relacionarse con alergia y vamos a realizarle una prueba de ejercicio que es para ver el funcionamiento de sus pulmones. Si usted está dispuesto a participar en este estudio firme en la línea correspondiente,

Yo..... estoy de acuerdo en participar en el estudio

Fecha:.....

APENDICE

APENDICE A- Cálculo del poder para una muestra de 3563 escolares, según condición coprológica y de tratamiento con ivermectina.

<i>A. lumbricoides</i>		<i>T.trichiura</i>	
n1 (parasitado)	1991	n1 (parasitado)	2048
n2 (no parasitado)	1662	n2 (no parasitado)	1515
alfa	0,05	alfa	0,05
z (1-alfa/2)	1,96	z (1-alfa/2)	1,96
p1	0,438	p1	0,258
q1	0,562	q1	0,742
p2	0,519	p2	0,770
q2	0,481	q2	0,230
p2-p1	0,081	p2-p1	0,512
pbar	0,4795	pbar	0,514
qbar	0,5215	qbar	0,486
Poder	99,7%	Poder	100%

p1= parasitado y con tratamiento, p2= parasitado y sin tratamiento, q1= no parasitado y con tratamiento, q2= no parasitado y sin tratamiento

<i>A. duodenale</i>	
n1 (parasitado)	318
n2 (no parasitado)	3245
alfa	0,05
z (1-alfa/2)	1,96
p1	0,777
q1	0,223
p2	0,446
q2	0,554
p2-p1	0,331
pbar	0,6115
Qbar	0,3885
Poder	100%