



EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE LOS MEDICAMENTOS ANTIHELMÍNTICOS CONTRA LA ESQUISTOSOMIASIS Y LAS GEOHELMINTIASIS



Organización
Panamericana
de la Salud



OFICINA REGIONAL PARA LAS

Organización
Mundial de la Salud
Américas



EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE LOS MEDICAMENTOS ANTIHELMÍNTICOS CONTRA LA ESQUISTOSOMIASIS Y LAS GEOHELMINTIASIS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud

OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

Versión oficial en español de la obra original en inglés
Assessing the efficacy of anthelmintic drugs against schistosomiasis and soil-transmitted helminthiases
© World Health Organization 2013
ISBN 978-92-4-156455-7

Evaluación de la eficacia de los medicamentos antihelmínticos contra la esquistosomiasis y las geohelmintiasis

ISBN: 978-92-75-32046-4

© Organización Panamericana de la Salud 2018

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia 3.0 OIG Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual de Creative Commons (CC BY-NC-SA 3.0 IGO); <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>.

Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra para fines no comerciales, siempre que se cite correctamente, como se indica a continuación. En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) refrenda una organización, productos o servicios específicos. No está permitido utilizar el logotipo de la OPS. En caso de adaptación, debe concederse a la obra resultante la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons. Si se hace una adaptación de la obra, incluso traducciones, debe añadirse la siguiente nota de descargo junto con la forma de cita propuesta: “La presente adaptación no es obra de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). La OPS no se hace responsable del contenido ni de la exactitud de la adaptación. La edición original en inglés será el texto auténtico y vinculante”.

Toda mediación relativa a las controversias que se deriven con respecto a la licencia se llevará a cabo de conformidad con las Reglas de Mediación de la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual.

Forma de cita propuesta. Evaluación de la eficacia de los medicamentos antihelmínticos contra la esquistosomiasis y las geohelmintiasis. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2018. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Catalogación (CIP): Puede consultarse en <http://iris.paho.org>.

Ventas, derechos y licencias. Para comprar publicaciones de la OPS, véase www.publications.paho.org. Para presentar solicitudes de uso comercial y consultas sobre derechos y licencias, véase www.paho.org/permissions.

Materiales de terceros. Si se desea reutilizar material contenido en esta obra que sea propiedad de terceros, por ejemplo cuadros, figuras o imágenes, corresponde al usuario determinar si se necesita autorización para tal reutilización y obtener la autorización del titular del derecho de autor. Recae exclusivamente sobre el usuario el riesgo de que se deriven reclamaciones de la infracción de los derechos de uso de un elemento que sea propiedad de terceros.

Notas de descargo generales. Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la OPS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La OPS ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la OPS podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	v
1. ANTECEDENTES Y OBJETIVOS	1
2. CUÁNDO EVALUAR LA EFICACIA DE LOS MEDICAMENTOS ANTIHELMÍNTICOS	3
3. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE LOS MEDICAMENTOS ANTIHELMÍNTICOS	4
3.1 Selección de la escuela y comunicación con el personal escolar y las familias	4
3.2 Tamaño de la muestra y selección de los niños	4
3.3 Estudio de línea de base	6
3.4 Administración de medicamentos	7
3.5 Examen parasitológico	7
3.6 Estudio de seguimiento	8
4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	10
4.1 Cálculo de la tasa de reducción de huevos	10
4.2 Evaluación de los resultados	10
5. INSTITUCIONES A LAS QUE DIRIGIRSE SI LA EFICACIA DEL MEDICAMENTO ES BAJA	11
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	12
ANEXIDADES	14
Anexo1. Posible factores de confusión en la evaluación de la eficacia de los medicamentos antihelmínticos	14
Anexo2. Dosis recomendada y eficacia medicamentosa de referencia (tasa de reducción de huevos) de los antihelmínticos seleccionados	17
Anexo 3. Modelo de carta informativa para las escuelas	21
Anexo 4. Modelo de declaración de consentimiento informado	22
Anexo 5. Direcciones útiles	23
Anexo 6. Formulario de recopilación de datos personales e información sobre parásitos	24
Anexo 7. Procedimientos normalizados de trabajo para el frotis en capa gruesa (técnica de Kato Katz), la técnica de McMaster de recuento de huevos, la filtración de orina y la muestra combinada para el repositorio de muestras	25



AGRADECIMIENTOS

La Organización Mundial de la Salud (OMS) expresa su especial agradecimiento a todos los que han contribuido en la elaboración de este manual. El comité de redacción formado por Antonio Montresor, de la OMS, Ginebra, Suiza; Bruno Levecke, de la Universidad de Gante, Bélgica; Marco Albonico, de la Fundación Ivo de Carneri, Milán, Italia; Piero Olliaro, de la OMS, Ginebra, Suiza; y Jozef Vercruyse, de la Universidad de Gante, Bélgica.

Se agradece también a las siguientes personas su contribución, sugerencias y apoyo: David Addis, Children Without Worms, Atlanta, Georgia, EUA; Nilanthi De Silva, Universidad de Kelaniya, Sri Lanka; Jean Tenena Coulibaly, Swiss Tropical and Public Health Institute, Basilea, Suiza; Dirk Engels, OMS, Ginebra, Suiza; Albis Gabrielli, OMS, Ginebra, Suiza; Dr. Jiagang Guo, OMS, Ginebra, Suiza; Theresa Gyorkos, Universidad McGill, Montreal, Canadá; Stefanie Knopp, Swiss Tropical and Public Health Institute, Basilea, Suiza; Simone Magnino, OMS, Ginebra, Suiza; Pamela Mbabazi, OMS, Ginebra, Suiza; Lester Chitsulo, OMS, Ginebra, Suiza; María Rebollo, Escuela de Medicina Tropical de Liverpool, Liverpool, Reino Unido; Valerio Reggi, OMS, Ginebra, Suiza; Mussa Sacko, Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública, Bamako, Malí; Russell Stothard, Universidad de Liverpool, Liverpool, Reino Unido; Juerg Utzinger, Swiss Tropical and Public Health Institute, Basilea, Suiza; y Aya Yajima, OMS, Ginebra, Suiza.

1. ANTECEDENTES Y OBJETIVOS

Antecedentes

La esquistosomiasis originada por distintas especies del género *Schistosoma* (*S. haematobium*, *S. mansoni*, *S. japonicum* y *S. mekongi*) y las geohelmintiasis causadas, entre otros, por *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*-*Ancylostoma duodenale* (anquilostomas) y *Trichuris trichiura* son las enfermedades tropicales desatendidas de mayor prevalencia (Berthony et al., 2006; Hall et al., 2008; Brooker, 2010). La principal estrategia para controlar la morbilidad causada por estas enfermedades es la quimioterapia preventiva mediante la administración periódica de una dosis única de medicamentos antihelmínticos: prazicuantel en dosis de 40 mg/kg en caso de esquistosomas y albendazol en dosis de 400 mg o mebendazol en dosis de 500 mg en caso de geohelminthos (Gabrielli et al., 2011; OMS, 2006).

En los últimos decenios se han logrado avances significativos en el control de la esquistosomiasis así como de las geohelmintiasis, y la OMS ha trazado una hoja de ruta para guiar la aplicación de las políticas y las estrategias planteadas en *Accelerating work to overcome the global impact of neglected tropical diseases* (Actuar más rápido para contrarrestar el impacto mundial de las enfermedades tropicales desatendidas) (OMS, 2012a). A su vez, más de 70 gobiernos, ONG y empresas farmacéuticas se comprometieron el 31 enero del 2012 a apoyar la aplicación de la hoja de ruta al adoptar la Declaración de Londres sobre las Enfermedades Tropicales Desatendidas.¹

Se espera un aumento considerable del número de personas tratadas con quimioterapia preventiva en los próximos años (OMS, 2012b, 2012c); lo que puede dar lugar a la aparición de resistencia a los antihelmínticos en los parásitos destinatarios de esta quimioterapia preventiva. El reducido número de estudios realizados en el ámbito público que han presentado informes sobre la disminución de la eficacia de los antihelmínticos fueron desconcertantes por las fallas metodológicas (De Clercq et al., 1997; Reynoldson et al., 1997; Sacko et al., 1999; Flohr et al., 2007; Humpries et al., 2011; Soukhathammavong et al., 2012) y todavía no han aportado pruebas concluyentes de la resistencia antihelmíntica en los helmintos que parasitan a los seres humanos. Los factores de confusión más importantes hallados en los estudios sobre la eficacia de los antihelmínticos figuran en el anexo 1.

La OMS hizo públicas las directrices sobre seguimiento de la eficacia de los antihelmínticos (OMS, 1999). Desde la publicación de esas directrices, los estudios han arrojado nueva luz sobre los indicadores de la eficacia medicamentosa (Montresor, 2011), los umbrales de disminución de la eficacia (Vercruysse et al., 2011; Levecke et al., 2012a), el tamaño de la muestra (Levecke et al., 2011a, 2012b), la duración del seguimiento (Scherrer et al., 2009) y el análisis estadístico de los datos sobre la eficacia medicamentosa (2009 de Dobson et al.; Vercruysse et al., 2011; Levecke et al., 2011b), lo que indica que la revisión de las directrices actuales está justificada.

¹ Uniting to combat neglected tropical diseases. Ending the neglect and reaching 2020 goals. <http://www.unitingtocombatntds.org/>.

Objetivos

El objetivo del presente documento es proporcionar directrices actualizadas sobre el seguimiento de la eficacia de los antihelmínticos administrados en los programas de quimioterapia preventiva contra la esquistosomiasis y las geohelmintiasis. Se ofrece orientación sobre cómo y cuándo evaluar la eficacia de los antihelmínticos, incluidas recomendaciones detalladas sobre indicadores de la eficacia, tamaño de la muestra, período de seguimiento, técnicas de laboratorio, análisis estadísticos y análisis final de los datos recogidos, así como sobre la forma de responder cuando la eficacia del medicamento no es satisfactoria. Además, se dan ejemplos de lo siguiente: carta informativa para las escuelas, declaración de consentimiento informado, procedimientos normalizados de trabajo para todas las técnicas de laboratorio recomendadas y formulario de recogida de datos.

El método que se describe en las próximas páginas sirve para evaluar la eficacia de un antihelmíntico en monoterapia contra un grupo de parásitos. No está recomendado para asociaciones medicamentosas (albendazol + prazicuantel o albendazol + ivermectina, por ejemplo).



2. CUÁNDO EVALUAR LA EFICACIA DE LOS MEDICAMENTOS ANTIHELMÍNTICOS

Recomendamos que la eficacia de los antihelmínticos utilizados en la quimioterapia preventiva se evalúe en una de estas dos situaciones. Se llevará a cabo una evaluación siempre que el director del programa sospeche que los resultados del tratamiento están empeorando, a pesar de que la cobertura de la quimioterapia preventiva y el cumplimiento sean satisfactorios. Por ejemplo, en el caso de:

- persistencia inesperada de morbilidad atribuible a los parásitos (por ejemplo, hematuria, desnutrición, anemia) en la población destinataria tras varias tandas de tratamiento;
- persistencia inesperada de esquistosomiasis o geohelmintiasis de alta intensidad en la población destinataria; o
- una disminución insuficiente de la prevalencia e intensidad de las infestaciones en la población destinataria.

Independientemente de la sospecha de fracaso medicamentoso, se evaluará la eficacia de un antihelmíntico cuando haya sido administrado en un programa de quimioterapia preventiva durante tres o cuatro años.

3. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE LOS MEDICAMENTOS ANTIHELMÍNTICOS

La evaluación de la eficacia de los antihelmínticos consta de cinco pasos consecutivos, que se presentan de forma esquemática en la figura 1. A continuación se describen los pasos en detalle.

3.1 Selección de la escuela y comunicación con el personal escolar y las familias

Dado que el objetivo del estudio no es presentar la situación epidemiológica de la esquistosomiasis o las geohelmintiasis en una zona, no es necesario seleccionar al azar una muestra de escuelas. Se seleccionará una o más escuelas en una zona en la que se ha informado que la eficacia del medicamento es baja (o sospecha esto) o donde se prevé que la prevalencia de las helmintiasis es mayor. Otros criterios para seleccionar las escuelas son la distancia del laboratorio y la cooperación del personal escolar.

Debe enviarse una carta informativa (en el *anexo 3* figura un modelo) con suficiente antelación a las escuelas seleccionadas a fin de: a) explicar la finalidad y los detalles del estudio, b) informar a los directores de la fecha propuesta para recoger las muestras de heces, y c) dar instrucciones a los profesores para que obtengan el consentimiento de los padres de los niños que participan en el estudio (en el *anexo 4* figura un modelo de una declaración de consentimiento informado).

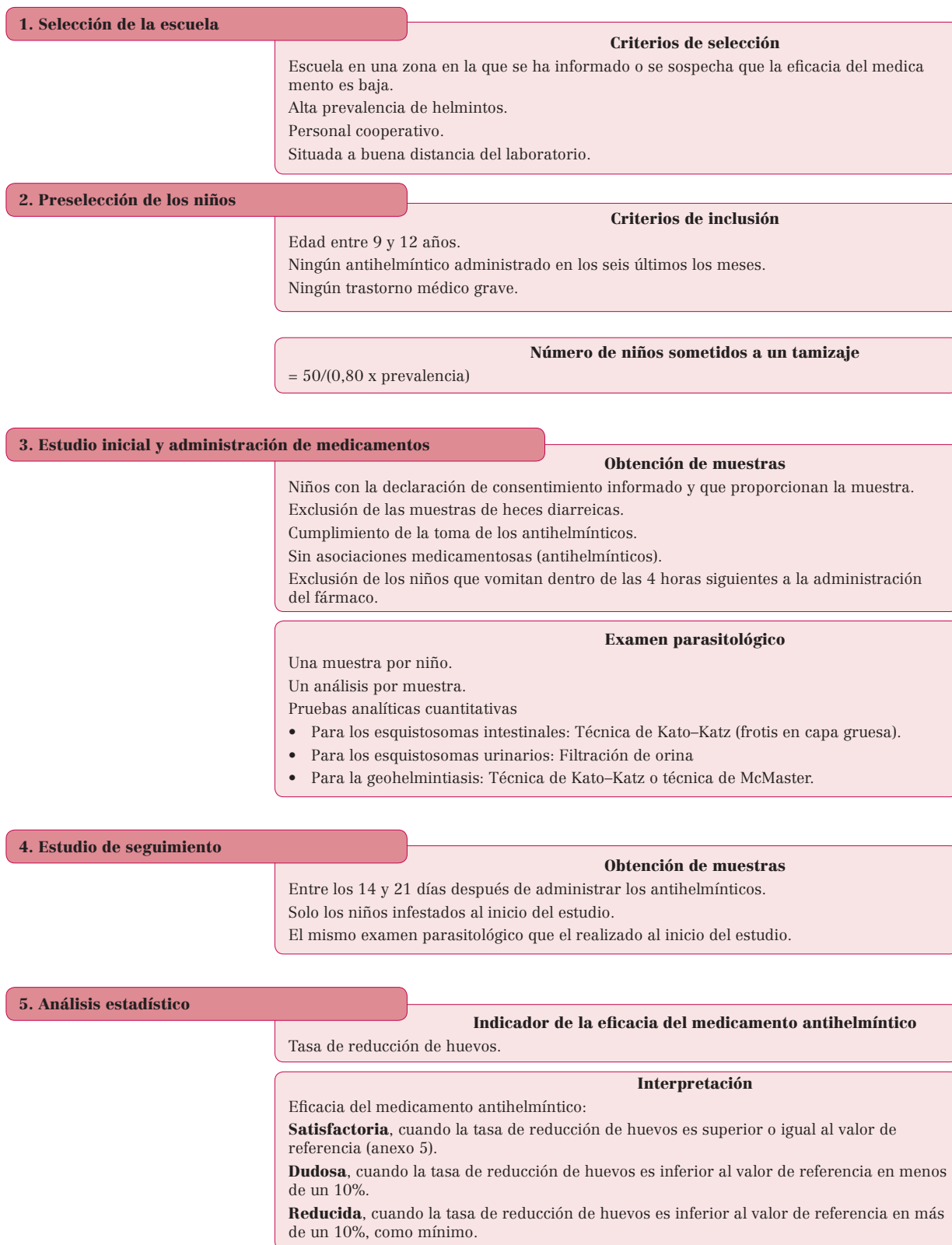
3.2 Tamaño de la muestra y selección de los niños

Con el fin de aumentar las posibilidades de encontrar niños infestados, se seleccionarán aquellos que tengan entre 9 y 12 años y se realizará un estudio inicial al menos seis meses después de la administración de la última tanda de antihelmínticos.

Es suficiente con una muestra de 50 niños que dé resultados positivos para cada uno de los parásitos objeto de la investigación (Levecke et al., 2011a, 2012b). En los programas organizados por varios años en los que la mayoría de los niños no están infestados, habrá que someter a un gran número de niños a tamizaje para obtener al menos 50 casos positivos por cada parásito.

En el cuadro 1 se muestra el número de niños que se someterán a tamizaje teniendo en cuenta la prevalencia en la zona, con un porcentaje de cumplimiento de 80%, calculando por lo bajo.

Si la prevalencia de un parásito es baja (por ejemplo, menos de 10%), no se considera de importancia para la salud pública y probablemente no sea necesario evaluar la eficacia del antihelmíntico contra ese parásito.

FIGURA 1. Presentación visual de los cinco pasos consecutivos para evaluar la eficacia de los antihelmínticos

Un equipo integrado por un director y tres o cuatro técnicos de laboratorio con experiencia normalmente puede recoger y analizar más de 65 muestras en un día, por lo que los estudios iniciales y de seguimiento se terminarán según la programación mostrada en la *figura 2*. Un responsable de la enseñanza a nivel local (de distrito) podría hacer la presentación del equipo de salud al personal escolar y los profesores podrían ayudar en el registro de datos y la gestión del flujo de niños. Si no hay personal experimentado disponible en el país, puede solicitarse asistencia del departamento para el control de enfermedades tropicales desatendidas de la OMS (véase el anexo 5 para el contacto directo).

CUADRO 1. Número de niños que se someten a tamizaje para obtener 50 muestras positivas, según la prevalencia*

Prevalencia (%)	No. de niños sometidos a tamizaje
80	78
70	90
60	104
50	125
40	156
30	208
20	314
10	625

* La cantidad de niños que se someterán a las pruebas de selección se calcula a partir de la fórmula:

$$\text{No. de niños que se someten a tamizaje} = \frac{\text{No. de niños infestados}}{\text{Tasa de cumplimiento} \times \text{Prevalencia}}$$

La tasa de cumplimiento es el porcentaje de niños cuyos resultados son positivos al inicio del estudio y que aportan una muestra de heces en el seguimiento. En este cuadro, se hace una estimación conservadora del 80%.

3.3 Estudio inicial

Cada día se da un recipiente plástico a 80 escolares y se les pide que recojan una muestra de heces o de orina. El objetivo es recibir al menos 65 muestras por día. La muestra consistirá en aproximadamente 10 g de heces y 50 ml de orina.

Los recipientes para la muestra fecal se entregarán a los niños el día en que deben recoger la muestra o el día anterior. El número obtenido de muestras generalmente es mayor si los recipientes se entregan el día anterior, aunque la primera opción simplifica la cuestión organizativa.

Los recipientes para la muestra de orina deben entregarse a los niños el día en que recogerán la muestra. Las muestras deben recogerse entre las 10:00 y las 14:00 ya que la excreción urinaria de los huevos sigue un ritmo diario con un valor máximo alrededor del mediodía. Se ha demostrado que el ejercicio físico y la ingestión de líquido aumentan la producción de huevos considerablemente; por lo tanto, es conveniente que los niños hagan algún ejercicio físico breve antes de tomar la muestra de orina (Doehring, Feldmeier y Daffalla, 1983).

Se identifica a cada niño que entrega una muestra de heces o de orina mediante un formulario (véase un modelo en el anexo 6) en el que se hace constar su nombre y apellido así como el número de serie que figura en el recipiente con el fin de identificar la muestra. Las muestras de heces líquidas o diarreicas deben desecharse porque este cuadro gastrointestinal dificulta el recuento de huevos fecales al hacer una evaluación normal.

3.4 Administración de medicamentos

Se recomienda dar a cada niño un refrigerio ligero (por ejemplo, una rodaja de pan o una galleta) antes de administrar el medicamento objeto de estudio. Es esencial que los medicamentos administrados sean de producción reciente y de calidad comprobada. La OMS puede proporcionar cantidades limitadas de medicamentos para evaluar su eficacia (véase las direcciones en el *anexo 5*). Las dosis recomendadas de los antihelmínticos utilizados con más frecuencia en los programas de quimioterapia preventiva figuran en el *anexo 2*. El comprimido debe ingerirse en presencia de la persona que lo distribuye y el niño se mantendrá en observación durante aproximadamente 4 horas. Estos niños pueden quedarse en la escuela y proseguir sus actividades normales, pero deben informar inmediatamente a un miembro del equipo de investigación en caso de efectos secundarios.

Un niño que vomite después de la administración del medicamento debe ser excluido del análisis ya que se desconoce la cantidad exacta de antihelmíntico que ha consumido.

Al final del estudio, tras recopilar los datos posteriores a la intervención, se recomienda administrar el medicamento antihelmíntico a todos los niños de la escuela que no trajeron una muestra. Los niños también deben recibir tratamiento contra los parásitos identificados en el examen microscópico y para los cuales el medicamento en estudio no es eficaz. Por ejemplo, si durante la evaluación de un medicamento contra las geohelmintiasis se detecta una alta prevalencia de *S. mansoni*, se administrará el prazicuantel a toda la escuela después de traer la segunda muestra.

3.5 Examen parasitológico

3.5.1 Técnicas de laboratorio

El indicador preferido es la tasa de reducción de huevos (TRH). Por consiguiente, las muestras biológicas se examinarán mediante técnicas parasitológicas cuantitativas para determinar el número de huevos de parásito por gramo de heces o por 10 ml de orina. Una sola muestra de la muestra biológica proporcionada por cada niño es suficiente para calcular el número de huevos. El examen de múltiples muestras no mejora el cálculo del recuento de huevos medio (datos inéditos de Levecke *et al.*).

Actualmente se recomienda una de las siguientes técnicas cuantitativas:

- *Técnica de Kato-Katz o frotis en capa gruesa* (OMS, 1991): La ventaja principal de esta técnica es su uso frecuente en parasitología médica, la confianza adquirida por los técnicos de laboratorio, las necesidades mínimas de suministros para realizarla y la capacidad de este método para identificar geohelmintiasis y esquistosomiasis intestinales. Un inconveniente de este método es que es sensible a la variación de peso (deben ser 41,7 mg) y consistencia de las heces (duras, blandas, sueltas) causada por los diferentes tipos de alimentos. Además, en climas tropicales, los huevos de anquilostoma se hacen invisibles (se acentúa la transparencia) a los 30-60 min después de la preparación. Debe planificarse con precaución la lectura de los frotis de modo que se respete este intervalo.
- *Técnica de McMaster*: Este es el método de referencia tradicional para evaluar la eficacia de un medicamento en parasitología veterinaria y se ha evaluado recientemente para su uso en las helmintiasis humanas (Levecke *et al.*, 2011c). Sin embargo, no es conveniente para el diagnóstico de los huevos de esquistosoma. La ventaja principal de este método es que es más rápido y los frotis son más limpios, más fáciles de leer y más resistentes, por lo que pueden reutilizarse varias veces.
- *Filtración de orina* (OMS, 1991): Este es el único método que permite obtener y contar los huevos de *S. hematobium* en orina.

Se están evaluando otras técnicas (por ejemplo, la de flotación llamada FLOTAC) como otras opciones posibles en lugar de la técnica de Kato–Katz y de McMaster.

Los detalles de estos métodos se presentan en el *anexo 7*. Las direcciones para obtener material de laboratorio figuran en el *anexo 5*.

3.5.2 Control de la calidad

Con el fin de garantizar la exactitud del recuento de huevos realizado por los técnicos de laboratorio, se llevará a cabo el control de la calidad en varios frotis seleccionados aleatoriamente tras informar a los técnicos. El control de la calidad puede organizarse de diversas formas. Un método sencillo consiste en que un experto microscopista vuelva a leer el 10% de los frotis de cada técnico de laboratorio. Si el experto encuentra una diferencia en el recuento de huevos por gramo de muestra superior al 10% y más de cuatro huevos, el técnico debe volver a leer el frotis con el microscopista y analizar los motivos de dicha discrepancia.

3.5.3 Repositorio de muestras

Se recomienda preparar una muestra combinada mezclando una cantidad fija (medida) de cada muestra fecal positiva en un recipiente y agregar una cantidad medida de fijador (los detalles de la preparación de una muestra combinada figuran en el *anexo 7*). Esta muestra puede mantenerse a temperatura ambiente y será útil como referencia en el futuro. Debe estar claramente etiquetada, registrada en un inventario y guardada.

3.6 Estudio de seguimiento

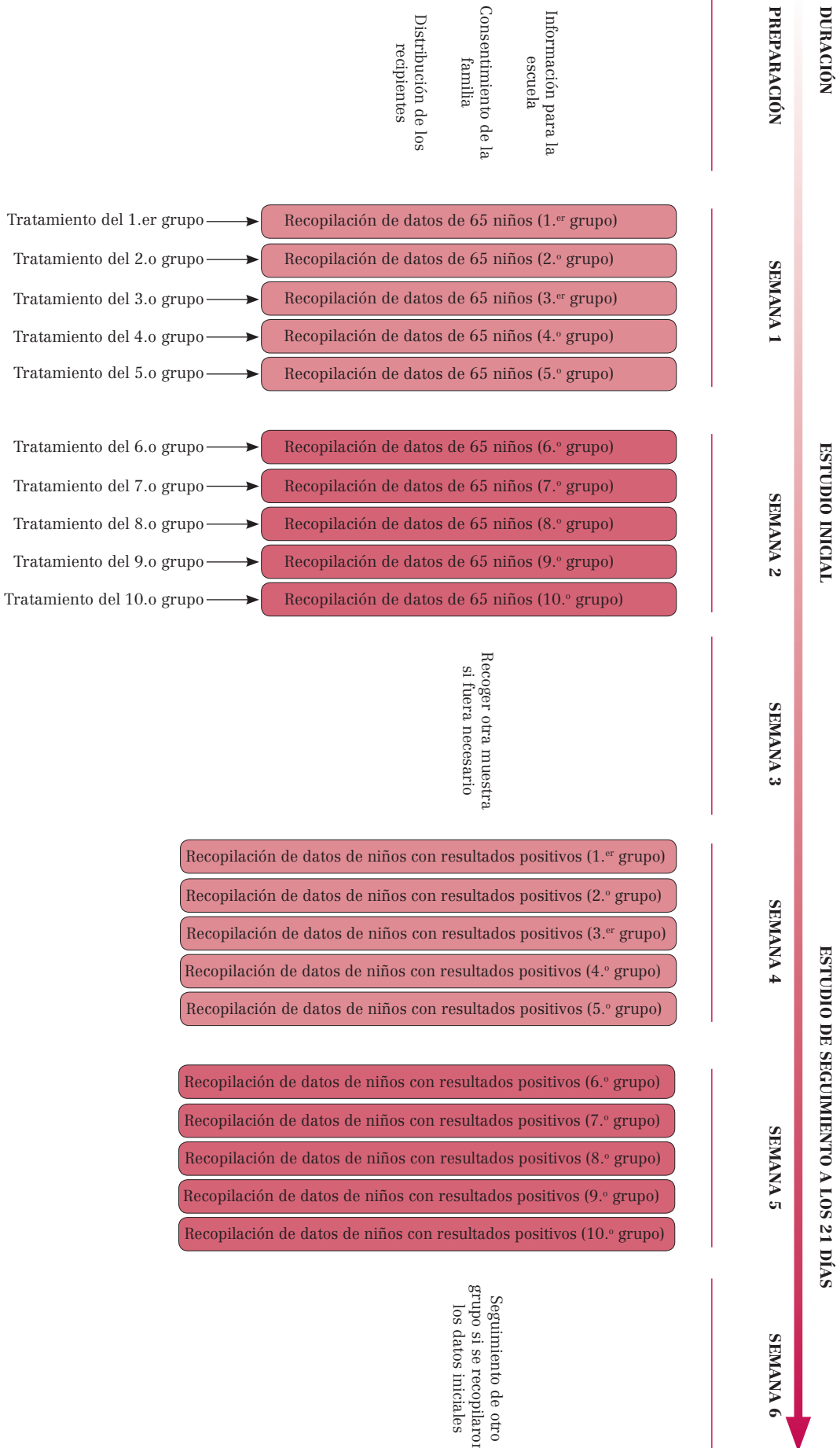
Un intervalo de 14 a 21 días entre el tratamiento y la recopilación de los datos de seguimiento aumenta la estandarización de los datos y evita el riesgo de que los huevos identificados en una muestra sean de parásitos que infectaron a la persona después de la administración del medicamento. El esquema presentado en la figura 2 permite:

- elaborar un calendario de trabajo ordinario de 5 días cada semana, con recogida de las muestras fecales y tratamiento por la mañana y análisis de laboratorio por la tarde;
- recoger y analizar otras muestras si la cantidad de niños infestados por las diferentes especies presentes en los primeros 5–10 días fuera inferior a 50 resultados positivos por especie investigada; y
- mantener un intervalo de 21 días entre el tratamiento y el seguimiento.

Solo a los niños con una muestra positiva al inicio del estudio se les pedirá que traigan otra muestra después de 15–21 días. El seguimiento de las escuelas se hará en el mismo orden en el que se hizo el estudio inicial. Si los niños no asisten a la escuela el día del seguimiento o no traen una muestra, se les puede hacer el seguimiento 1 o 2 días después.

La técnica de laboratorio utilizada en el estudio inicial será la que se use en el estudio de seguimiento. Se recomienda tener en el seguimiento una muestra combinada preparada con las muestras positivas.

FIGURA 2. Presentación esquemática de la programación para el estudio inicial, el tratamiento y el estudio de seguimiento. La programación indicada posibilita la recogida de 65 muestras por día (650 en dos semanas, que es el número máximo necesario según se indica en el *cuadro 1*).



4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

4.1 Cálculo de la tasa de reducción de huevos

La tasa de reducción de huevos es el único indicador parasitológico preciso para evaluar la eficacia de los antihelmínticos (Montresor, 2011; Vercruyse *et al.*, 2011). Mediante la siguiente fórmula se calcula la tasa de reducción de huevos para cada uno de los helmintos de interés:

$$\text{TRH (\%)} = 100 \times \left(1 - \frac{\text{media aritmética del recuento de huevos en el seguimiento}}{\text{media aritmética del recuento de huevos al inicio}} \right)$$

4.2 Evaluación de los resultados

La eficacia del medicamento antihelmíntico en estudio puede clasificarse en diferentes niveles comparando la tasa de reducción de huevos observada con el valor de referencia para cada especie de parásito (*anexo 2*).

La eficacia del medicamento antihelmíntico es:

- satisfactoria si la tasa de reducción de huevos es superior o igual al valor de referencia,
- dudosa si la tasa de reducción de huevos es inferior al valor de referencia en menos de un 10% y
- reducida si la tasa de reducción de huevos es inferior al valor de referencia en más de un 10%.

Por ejemplo, en el caso del albendazol (400 mg) para tratar el *A. Lumbricoides*, si la:

- TRH = 98%, la eficacia del medicamento se considera satisfactoria.
- TRH = 90%, la eficacia del medicamento se considera dudosa.
- TRH = 80% la eficacia del medicamento se considera reducida.



5. INSTITUCIONES A LAS CUALES DIRIGIRSE SI LA EFICACIA DEL MEDICAMENTO ES BAJA

Si se observa una disminución de la eficacia, es obligatorio ponerse en contacto con la OMS y el centro colaborador (véase el *anexo 5*) para tratar de poner en marcha otras medidas, como la detección de posibles factores de confusión, el análisis de datos y su interpretación, el inventario de las muestras y los medicamentos antihelmínticos objeto de estudio.

La reacción cuando se observa una disminución de la eficacia del medicamento depende del medicamento que tiene poca eficacia, de la intensidad de la respuesta deficiente, del parásito detectado que responde mal al medicamento y de sus características epidemiológicas en el país. También depende de los avances en la búsqueda de otras soluciones (medicamentos y modelos de administración).

Se informará también a las autoridades nacionales en materia de fármacos sobre la eficacia dudosa o reducida del medicamento, así como sobre otros estudios de investigación o medidas correctivas establecidas en colaboración con la OMS.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brooker S (2010). Estimating the global distribution and disease burden of intestinal nematode infections: adding up the numbers—a review. *International Journal of Parasitology*, 40:1137–1144.
2. De Clercq D *et al.* (1997). Failure of mebendazole in treatment of human hookworm infections in the southern region of Mali. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 57:25–30.
3. Dobson RJ *et al.* (2009). Geometric means provide a biased efficacy result when conducting a faecal egg count reduction test (FECRT). *Veterinary Parasitology*, 161:162–167.
4. Doehring E, Feldmeier H, Daffalla AA (1983). Day-to-day variation and circadian rhythm of egg excretion in urinary schistosomiasis in the Sudan. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 77:587–594.
5. Flohr C *et al.* (2007). Low efficacy of mebendazole against hookworm in Vietnam: two randomized controlled trials. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 76:732–736.
6. Gabrielli AF *et al.* (2011). Preventive chemotherapy in human helminthiasis: theoretical and operational aspects. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 105:683–693.
7. Hall A *et al.* (2008). A review and meta-analysis of the impact of intestinal worms on child growth and nutrition. *Maternal and Child Nutrition*, 4(Suppl 1):118–236.
8. Levecke B *et al.* (2011a). Novel insights in the fecal egg count reduction test for monitoring drug efficacy against soil-transmitted helminths in large-scale treatment programs. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 5:e21427.
9. Levecke B *et al.* (2011b). Monitoring drug efficacy against gastrointestinal nematodes when faecal egg counts are low: Do the analytic sensitivity and the formula matter? *Parasitology Research*, 109:953–957.
10. Levecke B *et al.* (2011c). A comparison of the sensitivity and fecal egg counts of the McMaster egg counting and Kato-Katz thick smear methods for soil-transmitted helminths. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 5:e1201.
11. Levecke B *et al.* (2012a). The impact of baseline faecal egg counts on the efficacy of single-dose albendazole against *Trichuris trichiura*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 106:128–130.
12. Levecke B *et al.* (2012b). Novel insights in the faecal egg count reduction test for monitoring drug efficacy against gastro-intestinal nematodes of veterinary importance. *Veterinary Parasitology*, 188:391–396.
13. Levecke *et al.* (2013). Monitoring and evaluating control programs for *Schistosoma mansoni* and soil-transmitted helminths: maximize diagnostic effort or change indicators. *PLoS Neglected Tropical Diseases* (in press).

14. Montresor A (2011). Cure rate is not a valid indicator for assessing drug efficacy and impact of preventive chemotherapy interventions against schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 105:361–363.
15. Organización Mundial de la Salud (1991). *Basic laboratory methods in medical parasitology*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud.
16. Organización Mundial de la Salud (1999). *Report of the WHO informal consultation on monitoring drug efficacy in the control of schistosomiasis and intestinal nematodes*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 45 (WHO/CDS/CPC/SIP/99.1).
17. Organización Mundial de la Salud (2006). *Quimioterapia preventiva para las helmintiasis humanas. Uso coordinado de medicamentos antihelmínticos en intervenciones de control: manual para profesionales de la salud y gerentes de programa*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud.
18. Organización Mundial de la Salud (2012a). *Accelerating work to overcome the global impact of neglected tropical diseases: a roadmap for implementation*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 37.
19. Organización Mundial de la Salud (2012b). Schistosomiasis: population requiring preventive chemotherapy and number of people treated in 2010. *Weekly Epidemiological Record*, 87:37–44.
20. Organización Mundial de la Salud (2012c). Soil-transmitted helminthiasis: number of children treated in 2012. *Weekly Epidemiological Record*, 87:225–232.
21. Reynoldson JA *et al.* (1997) Failure of pyrantel in treatment of human hookworm infections (*Ancylostoma duodenale*) in the Kimberley region of North West Australia. *Acta Tropica*, 68:301–312.
22. Sacko M *et al.* (1999). Comparison of the efficacy of mebendazole, albendazole and pyrantel in treatment of human hookworm infections in the southern region of Mali, West Africa. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 93:195–203.
23. Scherrer AU *et al.* (2009) Sequential analysis of helminth egg output in human stool samples following albendazole and praziquantel administration. *Acta Tropica*, 109:226–231.
24. Soukhathammavong PA *et al.* (2012). Low efficacy of single-dose albendazole and mebendazole against hookworm and effect on concomitant helminth infection in Lao PDR. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 6:e1417.
25. Vercruyse J *et al.* (2011) Assessment of the anthelmintic efficacy of albendazole in school children in seven countries where soil-transmitted helminths are endemic. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 5:e948.

ANEXOS

ANEXO 1. POSIBLES FACTORES DE CONFUSIÓN EN LA EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE LOS MEDICAMENTOS ANTIHELMÍNTICOS

En la evaluación de la eficacia de los antihelmínticos puede haber diversos factores de confusión, que, en grandes líneas, se clasifican en factores de confusión inherentes a) al análisis estadístico de los datos recogidos, b) a las farmacoterapias, c) al huésped y d) al parásito. A continuación se presenta una adaptación de la revisión realizada por Vercruysse *et al.* (2011a). No se trata de una lista exhaustiva y aún falta por identificar otros muchos factores de confusión.

Factor de confusión inherente al análisis estadístico de los datos recogidos

La **elección de un indicador inapropiado** puede echar por tierra una evaluación de la eficacia del medicamento. Dado que es más difícil eliminar todos los parásitos en infestaciones de alta intensidad, la tasa de curación es menos satisfactoria que cuando el mismo medicamento se usa en infestaciones de baja intensidad (Montresor, 2011). *Por consiguiente para evaluar la eficacia de un medicamento antihelmíntico se recomienda utilizar la tasa de reducción de huevos en lugar de la tasa de curación (Montresor, 2011; Vercruysse et al., 2011b).*

Factores de confusión inherentes a la farmacoterapia

La **calidad del antihelmíntico** es un factor de confusión importante. *Es importante garantizar la calidad del medicamento antihelmíntico usado en el programa de control. Los programas solo deben usar medicamentos fabricados bajo la supervisión de una autoridad reguladora estricta¹. Si esto no es posible, el organismo de reglamentación farmacéutica competente del país destinatario realizará las pruebas de calidad oportunas. Las pruebas deben hacerse preferentemente antes de enviar los medicamentos al país de destino y en muestras tomadas por personal ajeno a los fabricantes involucrados o a los agentes de adquisiciones. La OMS puede prestar asesoramiento en cuanto al muestreo y las pruebas.*

Se produce **disminución de la calidad de los medicamentos** cuando se conservan o manejan de forma inadecuada. *Es importante usar medicamentos nuevos de buena calidad cuando se evalúa la posible pérdida de eficacia del medicamento.*

¹ Autoridades reguladoras estrictas son las de los países miembros de la Unión Europea, Japón, Estados Unidos, Islandia, Noruega, Suiza, Australia, Canadá y Nueva Zelanda. http://apps.who.int/prequal/info_applicants/Guidelines/PQProcGenericSRA_June2009.pdf

Las farmacoterapias subóptimas constituyen la norma en el tratamiento de gran escala en salud pública. Por motivos organizativos, los antihelmínticos se administran en una dosis única y puede que nunca se logre una eficacia del 100% (Geary et al., 2010). *La eficacia de un medicamento antihelmíntico debe evaluarse frente a la eficacia del medicamento de referencia (anexo 2).*

Factores de confusión inherentes al anfitrión

Factores que afectan al tránsito intestinal. La actividad antihelmíntica de los medicamentos depende de la presencia prolongada de concentraciones eficaces del medicamento en el lugar donde está el parásito (Lacey, 1990). Algunas afecciones clínicas (por ejemplo, las enfermedades del aparato digestivo, la desnutrición y la inmunodeficiencia) y algunos medicamentos (por ejemplo, los de antiinflamatorios o los antibióticos) que trastornan el tránsito intestinal alterarán la exposición de los parásitos al antihelmíntico y, en consecuencia, condicionarán la eficacia del medicamento (Sanchez et al., 2006). *Los niños con diarrea u otros trastornos médicos pertinentes o los que están tomando otros medicamentos deben excluirse del análisis estadístico.*

Factores que influyen en la absorción y la biodisponibilidad del medicamento. La biodisponibilidad del praziquantel aumenta con la administración simultánea de lípidos y glúcidos (Castro et al., 2010). *Se recomienda dar un refrigerio a los niños antes de administrar el medicamento.*

Vómitos. Si después de la administración se producen vómitos, se dificultará la toma del medicamento. *Los niños que vomitan poco después de la administración serán excluidos de la evaluación de la eficacia del medicamento.*

Factores de confusión inherentes al parásito

Fertilidad relacionada con la densidad. Se informó que una disminución en el número de adultos de anquilostoma canino (*Ancylostoma caninum*) después de la quimioterapia no siempre daba lugar a una disminución proporcional en el recuento de huevos debido a la mayor fertilidad de la reducida población residual de helmintos que sobrevivió al tratamiento antihelmíntico, por lo que se produce confusión en cuanto a la eficacia del medicamento si nos basamos en la TRH (Kotze y Kopp, 2008). Los efectos relacionados con la densidad podrían manifestarse en la TRH bajo la forma de una disminución de la eficacia del medicamento en niños con un recuento mayor de huevos al inicio. *Hay pocos datos científicos que avalen la importante repercusión de este fenómeno en la evaluación de la eficacia de los medicamentos antihelmínticos en humanos mediante la TRH (Vercruyse et al., 2011b).*

Variación diaria en la excreción de huevos. La excreción de huevos varía considerablemente a lo largo del día. Esto puede hacer fracasar las evaluaciones acerca de la eficacia del medicamento, en particular cuando la eficacia se evalúa a partir de las tasas de reducción de huevos individuales. En consecuencia, el recuento de huevos después de la administración del medicamento puede ser mayor que en el del inicio del estudio, por lo que podría subestimarse la eficacia del medicamento. *Calcular la eficacia del medicamento mediante la TRH en un grupo en lugar de en personas aisladas reduce enormemente la repercusión de este fenómeno (Vercruyse et al., 2011b).*

Durante los primeros días después del tratamiento puede producirse una **liberación lenta del resto de los huevos de esquistosoma de los tejidos**, aun cuando el parásito ya se haya destruido por la acción del medicamento. *Debe hacerse un seguimiento adecuado (no menos de 14 días).*

La reducida eficacia del praziquantel frente a los esquistosomas inmaduros (Botros *et al.*, 2005) significa, en realidad, que estos parásitos pueden madurar y producir huevos algunas semanas después del tratamiento. *Debe hacerse un seguimiento adecuado (no más de 21 días).*

Referencias bibliográficas

Botros S et al. (2005). Effect of praziquantel on the immature stages of *Schistosoma haematobium*. *International Journal of Parasitology*, 35:1453–1457.

Castro N et al. (2000). Bioavailability of praziquantel increases with concomitant administration of food. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 44:2903–2904.

Geary TG et al. (2010). Unresolved issues in anthelmintic pharmacology for helminthiasis of humans. *International Journal of Parasitology*, 40:1–13.

Kotze AC, Kopp SR (2008). The potential impact of density dependent fecundity on the use of the faecal egg count reduction test for detecting drug resistance in human hookworms. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2:e297.

Lacey E (1990). Mode of action of benzimidazoles. *Parasitology Today*, 6:112–115.

Montresor A (2011). Cure rate is not a valid indicator for assessing drug efficacy and impact of preventive chemotherapy interventions against schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 105:361–363.

Sanchez C et al. (2006). Enhanced plasma and target tissue availabilities of albendazole and albendazole sulphoxide in fasted calves: evaluation of different fasting intervals. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapy*, 23:193–201.

Vercruysse J et al. (2011a). Is anthelmintic resistance a concern for the control of human soil-transmitted helminths? *International Journal of Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 1:14–27.

Vercruysse J et al. (2011b). Assessment of the anthelmintic efficacy of albendazole in school children in seven countries where soil-transmitted helminths are endemic. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 5:e948.

ANEXO 2. DOSIS RECOMENDADA Y EFICACIA MEDICAMENTOSA DE REFERENCIA (TASA DE REDUCCIÓN DE HUEVOS) DE DETERMINADOS ANTIHELMÍNTICOS

Albendazol (comprimido masticable, 400 mg)

Información general: El albendazol es un derivado del benzimidazol que dificulta el ensamblaje de los microtúbulos y bloquea la captación de glucosa por los nematodos intestinales. Se absorbe mal en el aparato digestivo; la fracción absorbida se metaboliza rápidamente y se elimina por la bilis.

Posología: El medicamento se administra una sola vez en la dosis habitual (400 mg). Se recomienda la mitad de la dosis (200 mg) en los niños de 1 a 2 años (OMS, 2002).

Uso: En vista de la facilidad de administración y del excelente historial de inocuidad, este medicamento se usa con frecuencia en la quimioterapia preventiva para el control de las geohelmintiasis y la filariasis linfática.

Eficacia frente a las geohelmintiasis: Los intervalos de la tasa de reducción de huevos mostrados en el cuadro A2.1 se obtuvieron de una serie de estudios de investigación realizados en siete países utilizando la técnica de McMaster y otras descritas en este manual (Vercruyse *et al.*, 2011). Los resultados de la prueba de Kato-Katz se han evaluado de igual manera (Albonico *et al.*, 2012).

Cuadro A2.1 Eficacia medicamentosa de referencia del albendazol (comprimido masticable, 400 mg)

	Eficacia de referencia (tasa de reducción de huevos, %) *
<i>A. lumbricoides</i>	≥ 95
Anquilostomas	≥ 90
<i>T. trichiura</i>	≥ 50**

* Resultados extraídos de un estudio en el que participaron 1834 personas en Brasil, Camboya, Camerún, Etiopía, India, la República Unida de Tanzania y Viet Nam (Vercruyse *et al.*, 2011)

** La tasa de reducción de huevos en los casos de infestación por *T. trichiura* es significativamente inferior a la de otras geohelmintiasis; sin embargo, cuando el medicamento se administra a intervalos regulares, como ocurre en los programas de salud escolar, es suficiente para eliminar las infestaciones de alta intensidad y reducir la prevalencia paulatinamente.

Referencias bibliográficas

Albonico M *et al.* (2012). Comparison of Kato–Katz thick smear and McMaster egg counting method for monitoring drug efficacy against soil-transmitted helminths in school children of Pemba Island, Tanzania. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 106:199–201.

Vercruyse J *et al.* (2011). Assessment of the anthelmintic efficacy of albendazole in school children in seven countries where soil-transmitted helminths are endemic. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 5:e948.

Organización Mundial de la Salud (2002). *Prevención y control de la esquistosomiasis y las helmintiasis transmitidas por el suelo. Informe de un comité de expertos de la OMS*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud.

Mebendazol (500 mg)

Información general: El mebendazol es un derivado del benzimidazol que bloquea la captación de glucosa por parte de muchos nematodos intestinales y tisulares. Se excreta por las heces en gran parte inalterado. La pequeña cantidad absorbida se metaboliza rápidamente en el hígado dando fracciones inactivas.

Posología: El medicamento se administra una sola vez en dosis idénticas (500 mg) para todas las personas de más de 1 año.

Uso : En vista de la facilidad de administración y de la ausencia de efectos secundarios, este medicamento se usa con frecuencia en los programas de quimioterapia preventiva (por ejemplo, programas de salud escolar) (OMS, 2002).

Eficacia frente a las geohelmintiasis: Los intervalos de la tasa de reducción de huevos presentados en el cuadro A2.2 proceden de una serie de estudios de investigación realizados en siete países con la técnica de McMaster y siguiendo los procedimientos normalizados de trabajo (Vercruysse et al., en preparación).

CUADRO A2.2 Eficacia medicamentosa de referencia del mebendazol (comprimido de 500 mg)

	Eficacia de referencia (tasa de reducción de huevos, %) *
<i>A. lumbricoides</i>	≥ 95
Anquilostoma	≥ 70
<i>T. trichiura</i>	≥ 50**

* La tasa de reducción de huevos se calculó a partir de un estudio en el que participaron de personas realizado en Argentina, Brasil, Camboya, Camerún, Etiopía, la República Unida de Tanzania y Viet Nam (Vercruysse et al., en preparación).

** El mebendazol da mejores resultados que el albendazol en el caso de infestaciones de mayor intensidad.

Referencias bibliográficas

Vercruysse J *et al.* (en preparación).

Organización Mundial de la Salud (2002). *Prevención y control de la esquistosomiasis y las helmintiasis transmitidas por el suelo. Informe de un comité de expertos de la OMS.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud.

Prazicuantel (comprimido masticable, 600 mg)

Información general: El prazicuantel no está relacionado estructuralmente con los otros antihelmínticos y es sumamente activo frente a una amplia gama de trematodos, incluidas todas las especies de esquistosomas. Se absorbe bien tras la administración oral. Inmediatamente después de la exposición, los esquistosomas se contraen, pierden su anclaje a los vasos sanguíneos y se desintegran gradualmente.

Posología: El medicamento se administra una sola vez en dosis de 40–60 mg/kg a niños de más de 5 años (OMS, 2001). En programas de control de gran escala en los que no se dispone de básculas, la dosis adecuada se determina utilizando un “tallímetro dosificador” (dose pole) (Montresor et al., 2001).

Uso: En vista de la facilidad de administración y de la presencia mínima de efectos secundarios que remiten espontáneamente, este medicamento se usa con frecuencia en los programas de quimioterapia preventiva (por ejemplo, programas de salud escolar) (OMS, 2002).

CUADRO A2.3 Posología del prazicuantel según el peso en los niños en edad escolar

Intervalo de peso corporal (kg)	Número de comprimidos (prazicuantel de 600 mg)	Intervalo de dosis (mg/kg)
15–22,4	1½	60–40
22,5–29,9	2	53–40
30–37,4	2½	50–40
37,5–44,9	3	48–40
45–59,9	4	53–40

Eficacia frente a los esquistosomas: Actualmente los datos científicos de los estudios publicados son insuficientes para definir un umbral de eficacia. Las revisiones sistemáticas de Cochrane encontraron relativamente pocos ensayos clínicos comparativos (y aleatorizados) de la tasa de reducción de huevos, y todos estaban basados en la media geométrica del recuento de huevos de *S. hematobium* (Danso-Appiah et al., 2007) y *S. mansoni* (Danso-Appiah, Olliaro and Utzinger, 2012). Los valores provisionales de la tasa de reducción de huevos se presentan en el cuadro A2.3.

CUADRO A2.4 Eficacia medicamentosa de referencia del praziquantel (comprimido de 600 mg)

Eficacia de referencia (tasa de reducción de huevos, %)	
<i>S. haematobium</i> ¹	≥ 90
<i>S. mansoni</i> ²	≥ 90
<i>S. japonicum</i> ³	≥ 90
<i>S. mekongi</i> ⁴	≥ 90

1. Revisión sistemática Cochrane (Danso-Appiah *et al.*, 2007) y análisis de los datos de pacientes individuales de cinco estudios con 1813 pacientes evaluables (Olliario *et al.*, artículo en preparación).
2. Revisión sistemática Cochrane (Danso-Appiah *et al.*, 2012) y análisis de los datos de pacientes individuales de 11 estudios con 1226 pacientes evaluables (Olliario *et al.*, artículo en preparación).
3. Un estudio con 200 pacientes (Olliario *et al.*, 2011), también incluidos en Olliario *et al.*, artículo en preparación; ninguna revisión sistemática actualmente a disposición.
4. Un estudio con 93 pacientes (Lovis *et al.*, 2012); ninguna revisión sistemática actualmente a disposición.

Se usaron diversos enfoques diagnósticos (en cuanto a muestras de heces, medio utilizado e intervalo entre el estudio inicial y el de seguimiento) para medir la tasa de reducción de huevos informada aquí.

Hay otros datos que se recopilan actualmente de una manera estandarizada; tan pronto como se hayan analizado los datos se proporcionará una tasa de reducción de huevos más precisa para el praziquantel.

Referencias bibliográficas

- Danso-Appiah A *et al.* (2008). Drugs for treating urinary schistosomiasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 16(3):CD000053.
- Danso-Appiah A, Olliario P, Utzinger J (2013). Drugs for treating *Schistosoma mansoni* infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013 (doi: 10.1002/14651858).
- Lovis L *et al.* (2012). Efficacy of praziquantel against *Schistosoma mekongi* and *Opisthorchis viverrini*: a randomized, single-blinded dose-comparison trial. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 6(7):e1726.
- Montresor A *et al.* (2001). Development and validation of a 'tablet pole' for the administration of praziquantel in sub-Saharan Africa. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 95:542–544.
- Olliario P *et al.* (2011). A multicentre randomized controlled trial of the efficacy and safety of single-dose praziquantel at 40 mg/kg vs. 60 mg/kg for treating intestinal schistosomiasis in the Philippines, Mauritania, Tanzania and Brazil. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 5(6):e1165.
- Organización Mundial de la Salud (2002). *Prevención y control de la esquistosomiasis y las helmintiasis transmitidas por el suelo. Informe de un comité de expertos de la OMS*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud.

ANEXO 3. MODELO DE CARTA INFORMATIVA PARA LAS ESCUELAS

Evaluación de la eficacia de los medicamentos en el programa escolar de desparasitación

Maestro de la escuela primaria _____, dirección, distrito _____

Información para el personal escolar

En el marco de una evaluación acerca de la eficacia de los medicamentos usados para controlar los parásitos intestinales (o urinarios), se realizará una evaluación en su escuela. Un equipo del Ministerio de Salud visitará la escuela en las siguientes fechas:

- _____ dd/mm/aaaa
- _____ dd/mm/aaaa
- _____ dd/mm/aaaa

y pedirá a un grupo de niños que den una muestra de heces (u orina).

Los niños que participen en la evaluación recibirán una dosis del medicamento, el cual está recomendado por la OMS para su uso en los programas escolares de control y se considera seguro.

Algunos niños pueden presentar efectos secundarios pasajeros, de poca importancia, cuando el medicamento destruya los parásitos. Algunos de estos efectos son dolor abdominal leve, náuseas, vómitos, diarrea y cansancio; por lo general, no requieren tratamiento médico.

A las pocas semanas se recogerá otra muestra de heces, es decir, en las siguientes fechas:

- _____ dd/mm/aaaa
- _____ dd/mm/aaaa
- _____ dd/mm/aaaa

La participación de los niños en esta evaluación es voluntaria y se ruega a los maestros que informen y obtengan el consentimiento de los padres (véase el modelo adjunto).

Los niños que participan en la evaluación recibirán tratamiento contra los parásitos identificados mediante el examen de las heces. Los resultados individuales de todos los análisis tendrán carácter confidencial.

Se ruega ponerse en contacto con el organizador de la evaluación si las fechas propuestas no son de su conveniencia o si necesita cualquier otra información.

Gracias de antemano por su colaboración.

El organizador de la evaluación

Dr _____

Departamento _____

Ministerio de Salud

correo electrónico: _____@_____ ; teléfono de la oficina: _____, celular : _____

Adjunto: un modelo de declaración de consentimiento informado.

ANEXO 4. MODELO DE DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Debe ser copiado por los niños en su cuaderno en el idioma del país.

Entre el dd/mm/aaaa y el dd/mm/aaaa, se pedirá a los niños de la escuela que den una muestra de heces (u orina) al personal médico del Ministerio de Salud y recibirán un medicamento contra los parásitos intestinales (o urinarios).

El medicamento está recomendado por la OMS para su uso en los programas escolares de control y se considera seguro.

Algunos niños pueden presentar efectos secundarios pasajeros, de poca importancia, cuando el medicamento destruya los parásitos. Algunos de estos efectos son dolor abdominal leve, náuseas, vómitos, diarrea y cansancio y, en principio, no requieren tratamiento médico.

Los resultados de este estudio de investigación son importantes para determinar si el medicamento sigue siendo activo contra los parásitos.

Se ruega que autoricen la participación de su hijo.

Firma de los progenitores: _____

ANEXO 5. DIRECCIONES ÚTILES

Departamento de Control de Enfermedades Tropicales Desatendidas de la OMS:

correo electrónico: wormcontrol@who.int

Persona de contacto directo: Dr. A. Montresor: +41 22 7913322; montresora@who.int

Direcciones para obtener material de laboratorio:

Estuches de Kato Katz

- Vestergaard Frandsen Group
<http://www.vestergaard-frandsen.com/>
Correo electrónico: sales@vestergaard-frandsen.dk
- Neolab – celofán hidrofílico para Kato-Katz
<http://www.neolab.de>

Portaobjetos de McMaster

- Punto focal
<http://www.mcmaster.co.za/>
- Empresa Chalex
<http://www.vetslides.com/>

Equipo de filtración de orina

- Millipore para los portafiltros
<http://www.millipore.com/catalogue/module/C160>
- Sefar para los filtros
<http://www.sefar.com>
Correo electrónico: hans-peter.brunner@sefar.ch
- Estuche para la prueba del esquistosoma de Sterlitech
<http://www.sterlitech.com/membrane-disc-filters/polycarbonate-membranes/schistosome-test-kit.html>
Correo electrónico: hans-peter.brunner@sefar.ch

ANEXO 6. FORMULARIO PARA RECOPIRAR DATOS PERSONALES E INFORMACIÓN SOBRE PARÁSITOS

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO PARA LA EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DEL MEDICAMENTO

FORMULARIO INDIVIDUAL DE RECOPIACIÓN DE DATOS

Fecha [dd/mm/aaaa] ___/___/_____

MEDICAMENTO EVALUADO

Albendazol Mebendazol Prazicuantel

I DATOS PERSONALES

Número de identificación _____ Escuela _____
 Nombre del niño _____ Edad _____ (años) Sexo M F

II EXCLUSIÓN

Tiene diarrea el niño: Sí No
 Ha tomado el niño otro(s) medicamento(s) la semana pasada: Sí No No sabe

III DATOS PARASITOLÓGICOS: ANTES DEL TRATAMIENTO DESPUÉS DEL TRATAMIENTO

(a) Examen coproparasitoscópico	Técnico de laboratorio		Control de calidad (en el 10% de los frotis) A completar por el jefe de los técnicos de laboratorio	
	huevos/frotis	huevos/g	huevos/frotis	huevos/g
<i>Ascaris lumbricoides</i>				
<i>Trichuris trichiura</i>				
Anquilostomas				
<i>Schistosoma mansoni/japonicum</i>				
Otros parásitos detectados:				
(b) Filtración de orina	Técnico de laboratorio		Control de calidad (en el 10% de los frotis) A completar por el jefe de los técnicos de laboratorio	
	huevos/10 ml de orina		huevos/10 ml de orina	
<i>Schistosoma haematobium</i>				

IV ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS

El niño tomó el medicamento bajo observación: Sí No
 Se produjeron vómitos después de la administración del medicamento: Sí No

ANEXO 7. PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE TRABAJO PARA EL FROTIS EN CAPA GRUESA (TÉCNICA DE KATO KATZ), LA TÉCNICA DE MCMASTER DE RECuento DE HUEVOS, LA FILTRACIÓN DE ORINA Y LA MUESTRA COMBINADA PARA EL REPOSITORIO DE MUESTRAS

Frotis en capa gruesa (técnica de Kato Katz)

Material y reactivo

- Palillos aplicadores de madera.
- Rejilla de acero inoxidable, nailon o plástico (malla de 60–105).
- Plantilla de acero inoxidable, plástico o cartón. En varios países se fabrican plantillas de diferentes tamaños. La plantilla de 1 mm de espesor con un agujero de 9 mm suministra 50 mg de heces; la de 1,5 mm de espesor con un agujero 6 mm, 41,7 mg de heces; y la de 0,5 mm de espesor con un agujero de 6,5 mm, 20 mg de heces. Las plantillas deben estar estandarizadas. Siempre se debe utilizar el mismo tamaño de plantilla a fin de que los datos de prevalencia e intensidad sean comparables y reproducibles.
- Espátula de plástico
- Portaobjetos (75 x 25 mm)
- Tiras de celofán hidrófilo de 25 x 30 o 25 x 35 mm, 40–50 g
- Tarro de fondo plano con tapa
- Pinzas
- Papel higiénico o papel absorbente
- Papel de periódico
- Solución de glicerina-verde de malaquita o de glicerina-azul de metileno (a 1 ml de solución acuosa de verde de malaquita al 3% o de azul de metileno al 3% añádanse 100 ml de glicerina y 100 ml de agua destilada, mézclase bien, y viértase sobre las tiras de celofán en un tarro, dejando luego que repose por lo menos 24 h antes de su uso).

Procedimiento

- Deposite una pequeña cantidad de heces sobre un papel de periódico u otro papel ordinario y coloque encima la rejilla, haciendo presión para que parte de las heces pase a través de la rejilla y aparezca en la parte superior.
- Raspe la superficie de la rejilla con una espátula plana para recoger las heces que han pasado a través de la rejilla.
- Coloque la plantilla agujereada en el centro de un portaobjetos y deposite el material fecal de la espátula en el agujero hasta llenarlo por completo. Elimine el material que sobresalga pasando sobre el agujero el borde de la espátula.
- Retire con cuidado la plantilla, de manera que el material fecal quede sobre el portaobjetos formando un pequeño cilindro.
- Cubra el material fecal con una tira de celofán humedecida con la solución. La tira debe estar muy húmeda si las heces son secas y no tanto si las heces son blandas. Si hay un exceso de solución de glicerina en la cara superior del celofán, retírelo con un trozo de papel higiénico.
- Invierta el portaobjetos y comprima bien la muestra fecal contra la tira de celofán hidrófilo sobre otro portaobjetos o alguna superficie lisa. El material fecal deberá quedar uniformemente extendido entre el portaobjetos y la tira de celofán. Una vez aclarado, los caracteres de imprenta de periódico deben ser visibles a través del frotis.

- Retire el portaobjetos con cuidado, deslizándolo con suavidad hacia un lado para que no se desprenda el celofán. Coloque el portaobjetos sobre la mesa con el celofán hacia arriba. El agua se evapora mientras la glicerina aclara las heces.
- Lea el portaobjetos después de 30-60 min a temperatura ambiente (para aclarar el material fecal).
- Hay que examinar sistemáticamente el frotis y anotar el número de huevos de cada especie.
- Los factores de multiplicación utilizados para obtener el número de huevos/g a partir del número de huevos/frotis son: 20, si la plantilla es de 50 mg; 50, si es de 20 mg; y 24, si es de 41,7 mg.

Referencias bibliográficas

Organización Mundial de la Salud (1991). *Métodos básicos de laboratorio en parasitología médica*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud. Versión online en inglés: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/40793>

Versión impresa en español: <http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=3&codcol=15&codcch=354&otherlan=1>

Las instrucciones de esta técnica están prácticamente iguales en otra publicación de la OMS, está disponible en formato electrónico: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37331/1/9243544764_spa.pdf.

Técnica de McMaster para el recuento de huevos

Materiales y reactivos

- Recipiente de 60 ml
- Balanzas eléctricas (con una precisión de 0,01 g)
- Agitador (tenedor, espátula, depresor de lengua, cucharilla)
- Probeta graduada
- Pipetas Pasteur y peras de caucho
- Colador
- Solución saturada de NaCl preparada al menos 1 día antes de su uso y conservada a temperatura ambiente (densidad específica = 1,2 puede comprobarse con un densitómetro).
- Cámara para el recuento de McMaster
- Microscopio compuesto
- 5 l de agua destilada
- 3 kg de NaCl

Procedimiento

Solución de flotación (debe prepararse 24 h antes de procesar las muestras):

- Caliente 5 l de agua a 50 °C.
- Agregue poco a poco NaCl mientras se agita la suspensión.
- Deje de agregar NaCl cuando aparezca un sedimento.
- Mantenga la solución a temperatura ambiente.

Técnica de McMaster para el recuento de huevos

- Coloque un recipiente de 60 ml en la balanza eléctrica.
- Tare la balanza (en la pantalla debe leerse 0,00 g).
- Homogenice la muestra de heces con una espátula de madera.
- Pese exactamente 2 g de heces en la balanza.
- Agreguen 30 ml de NaCl saturado.
- Homogenice y haga pasar la suspensión fecal tres veces a través de un colador para retener los desechos grandes. En el último paso de tamizaje, el filtrado estará escurrido y seco.
- Enjuague la cámara para el recuento de McMaster y golpéela suavemente sobre una superficie dura.
- Homogenice la suspensión del filtrado pasándolo 10 veces de un vaso de precipitados a otro y llene uno de los campos de la cámara de McMaster con una pipeta Pasteur. Repítase la operación para llenar el otro campo. El tiempo entre la toma de la suspensión en la pipeta y la transferencia a la cámara de recuento debe ser lo más corto posible.
- Deje la cámara de recuento en reposo durante 2 min una vez colocada en un microscopio óptico y examínese con un objetivo de 100 aumentos. Cunte todos los huevos que están (dentro o sobre las líneas) en los dos retículos por separado (representan un volumen de 2 x 0,15 ml). Si los portaobjetos se leen antes de transcurridos 2 min, los huevos no habrán llegado a la superficie del portaobjetos.
- Calcule el número de huevos por gramo de heces multiplicando la cantidad de huevos contabilizados en los dos retículos por 50. Esto ha de hacerse con cada especie de parásito.

Referencias bibliográficas

Levecke B et al. (2011). A comparison of the sensitivity and fecal egg counts of the McMaster egg counting and Kato-Katz thick smear methods for soil-transmitted helminths. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 5:e1201.

Para más información, véase: <http://www.youtube.com/watch?v=UZ8tzswA3tc>.

Filtración de orina

Material y reactivos

- Cubreobjetos
- Soporte para filtro (diámetro: 13 o 16 mm)
- Pinzas
- Jeringa de plástico, 10 ml
- Filtro
- Filtro de policarbonato o filtro de nailon (tamaño de poro: 20 μm) o filtro de papel (Whatman n.º 51 o n.º 1).

Procedimiento

- Coloque un filtro de policarbonato (o de nailon o de papel) en el soporte. Agite la muestra de orina suavemente o llene y vacíe la jeringa dos veces.
- Tome 10 ml de orina con la jeringa y ajuste el soporte del filtro en la parte inferior de la misma.
- Expulse la orina de la jeringa a través del soporte del filtro para que caiga en una cubeta o en la pila.
- Desenrosque cuidadosamente al soporte del filtro, haga entrar aire en la jeringa, ajuste de nuevo el soporte del filtro en el extremo y expulse el aire. Esto es importante porque contribuye a eliminar la orina sobrante y garantiza que los huevos, de estar presentes, queden pegados al filtro.
- Desenrosque el soporte del filtro de la jeringa, ábralo, extraiga el filtro con las pinzas y colóquelo (con la cara superior hacia arriba) sobre un portaobjetos. Vierta una gota de solución yodada de Lugol y espere 15 segundos a que el colorante impregne los huevos.
- Examine inmediatamente todo el filtro al microscopio con el objetivo de 40 aumentos. Anote el número de huevos.

Si es necesario conservar la muestra, empape el celofán hidrófilo del filtro en la solución de glicerina-verde de malaquita o en la solución de glicerina-azul de metileno utilizada en la técnica de Kato Katz.

Referencias bibliográficas

Organización Mundial de la Salud (1991). *Métodos básicos de laboratorio en parasitología médica*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud. Versión online (en inglés): <http://apps.who.int/iris/handle/10665/40793>

Versión en español, impresa: <http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=3&codcol=15&codcch=354&otherlan=1>

Repositorio de muestras

Materiales y reactivos

- Recipientes de 60 ml
- Balanza eléctrica (precisión de 0,01 g)
- Agitador (tenedor, espátula, depresor de lengua)
- Probeta graduada
- Etanol al 70%
- Tubos de centrifuga Falcon con tapón de rosca (50 ml)
- Papel Parafilm

Procedimiento

- Coloque un recipiente de 60 ml en la balanza eléctrica.

Con cada muestra positiva:

- Tare la balanza (en la pantalla debe leerse 0,00 g).
- Homogenice la muestra de heces con una espátula de madera.
- Pese 1 g de heces en la balanza.
- Repita estos pasos con cada muestra positiva examinada en ese día. Por ejemplo, si 10 muestras de heces dan positivo, estos pasos se repetirán 10 veces y se obtendrá un volumen total de 10 g.
- Mezcle minuciosamente la muestra combinada con una varilla.
- Coloque el tubo Falcon previamente rotulado en la balanza eléctrica.
- Pese 2,5 g de la muestra combinada.
- Agregue etanol al 70% hasta obtener un volumen de 25 ml.
- Homogenice la suspensión agitando bien el tubo Falcon.
- Selle el tubo Falcon con papel Parafilm para evitar la evaporación del etanol.
- Conserve las muestras a temperatura ambiente.

