

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Microbiología



TESIS DOCTORAL

**Revisión sistemática y metaanálisis sobre la comparación
entre la ivermectina y los benzimidazoles en el tratamiento de
la infección crónica por *strongyloides stercoralis***

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

César Augusto Jesús Henríquez Camacho

Directores

Juan Picazo de la Garza
José Antonio Pérez Molina

Madrid, 2013

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA



TESIS DOCTORAL:
REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS SOBRE LA COMPARACIÓN
ENTRE LA IVERMECTINA Y LOS BENZIMIDAZOLES EN EL TRATAMIENTO
DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR *STRONGYLOIDES STERCORALIS*

Autor:

César Augusto Jesús Henríquez Camacho

Directores de tesis:

Juan Picazo de la Garza, José Antonio Pérez Molina

2013

Agradecimientos

Mi gratitud a mis tutores de tesis (José A. Pérez Molina y Juan Picazo), Reive Robb, Anne-Marie Stephani, Harriet MacLehose, Vittoria Lutje de la Colaboración Cochrane. A los doctores Juan Echevarria, Eduardo Gotuzzo, Angélica Terashima y Frine Samalvides del Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt, Lima-Perú). A Carmen Rodriguez bibliotecaria del Hospital Clínico San Carlos y a Eulalia Grifol bibliotecaria del Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

Dedicatoria

A mi familia por el tiempo que les he robado. A mi padre que no ha podido ver terminado este trabajo.

INDICE

RESUMEN	7
INTRODUCCION	16
<i>Ciclo de vida y transmisión</i>	17
<i>Distribución geográfica</i>	17
<i>Población en riesgo</i>	18
<i>Formas Clínicas</i>	20
<i>Diagnóstico</i>	23
Tratamiento de la estrongiloidosis: descripción de la intervención	27
Tiabendazol	28
Mebendazol	30
Albendazol	32
Ivermectina	34
<i>Tratamiento de elección</i>	37
Justificación	37
Hipótesis	38
Objetivo primario.....	38
Objetivos secundarios:	38
MATERIAL Y MÉTODOS	40
Tipos de estudios	40
Tipos de participantes.....	40
Tipos de intervenciones.....	40
Tipos de resultados	40
Eventos adversos	40
Métodos de búsqueda para identificación de estudios.....	41
Búsqueda electrónica	41
Búsqueda en otros recursos	41
Recolección de información y análisis	42
<i>Criterios de Selección</i>	42
<i>Selección de estudios</i>	42
<i>Determinación del riesgo de sesgos en los estudios incluidos</i>	43
<i>Extracción y procesamiento de la información</i>	44

<i>Medida del efecto del tratamiento</i>	45
<i>Determinación de la heterogeneidad</i>	45
<i>Síntesis de Información</i>	45
<i>Análisis por subgrupos e investigación de heterogeneidad</i>	46
<i>Análisis de sensibilidad</i>	46
<i>Sesgo de publicación</i>	46
RESULTADOS	48
Descripción de los estudios	48
Resultados de la búsqueda	48
Estudios incluidos.....	48
Estudios excluidos.....	50
<i>Riesgo de sesgo</i>	50
Efectos de las intervenciones	51
1. Ivermectina versus benzimidazoles (metaanálisis).....	53
2. Ivermectina versus Tiabendazol	53
3. Ivermectina versus Albendazol	54
4. Albendazol versus Tiabendazol.....	55
5. Albendazol versus Albendazol (>dosis)	55
DISCUSION	57
Resumen de los principales resultados	57
La mejor evidencia en medicina: revisiones sistemáticas y metanálisis	57
Interpretación de los resultados	60
Fortalezas	66
Debilidades.....	66
Diferencias con estudios similares	68
Significado de los hallazgos.....	68
Preguntas o áreas sin contestar	69
CONCLUSIÓN	71
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	72
Estudios incluidos.....	72
Estudios excluidos.....	73
Bibliografía.....	75
TABLAS	
Tabla 1. Características de los estudios incluidos.....	85

Tabla 2. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el metaanálisis	89
Tabla 3. Características de los estudios excluidos.....	90
FIGURAS	92
Figura 1: Diagrama de flujo de selección de los estudios.....	92
Figura 2: Riesgo de sesgos de los estudios incluidos en el metaanálisis.....	93
Figura 3. Comparación entre ivermectina vs benzimidazoles. Variable resultado: cura parasitológica	94
Figura 4. Comparación: Ivermectina vs benzimidazoles, variable resultado: cura parasitológica. Subgrupo dosis de ivermectina	95
Figura 5. Comparación: Ivermectina vs benzimidazoles, variable resultado: cura parasitológica. Subgrupo edad.....	96
Figura 6. Comparación: Ivermectina vs benzimidazoles, variable resultado: cura parasitológica. Subgrupo tipo de población (área endémica vs área no endémica) .	97
Figura 7. Comparación: ivermectina vs benzimidazoles, variable resultado: cura parasitológica. Subgrupo tipo de benzimidazol (tiabendazol vs albendazol).....	98
Figura 8. Comparación: albendazol dosis baja vs albendazol dosis alta, variable resultado: cura parasitológica.....	99
Figura 9. Comparación: Ivermectina vs benzimidazoles, variable resultado: todas las reacciones adversas.	100
Figura 10. Sesgo de publicación por funnel plot. Comparación: Ivermectina vs benzimidazoles, variable resultado: cura parasitológica.....	101
APÉNDICE	102
Ciclo de vida de <i>S. stercoralis</i>	102
Mapa epidemiológico	103
Métodos de búsqueda: estrategia de búsqueda al detalle	104

**TÍTULO: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS SOBRE LA
COMPARACIÓN ENTRE LA IVERMECTINA Y LOS BENZIMIDAZOLES EN
EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR *STRONGYLOIDES
STERCORALIS***

Autor: César Augusto Jesús Henríquez Camacho

Directores de tesis: Juan Picazo de la Garza, José Antonio Pérez Molina

RESUMEN

Antecedentes

La estrongiloidosis es una infección de distribución global causada por el nematodo *Strongyloides stercoralis*. Algunas de las particularidades que le convierten en un helminto de especial relevancia son: su amplia distribución global, la capacidad de perpetuarse en el ser humano merced a un ciclo auto infectivo y su capacidad de producir infecciones diseminadas graves en sujetos inmunodeprimidos e individuos infectados por el Virus Linfotrofo Humano (HTLV-I). Los benzimidazoles y la ivermectina son los medicamentos hasta ahora probados en ensayos clínicos para el tratamiento de la estrongiloidosis.

Objetivo

Evaluar la eficacia de la ivermectina en comparación con los benzimidazoles (incluyendo tiabendazol y albendazol), en el tratamiento de la estrongiloidosis crónica en niños y adultos, medida como cura parasitológica. También se evaluó la seguridad de estos fármacos.

Métodos de Búsqueda

Se realizó una búsqueda de los potenciales estudios disponibles en el Registro Central de Ensayos Clínicos de la Colaboración Cochrane (CENTRAL), en la biblioteca Cochrane de revisiones sistemáticas y en las bases de datos bibliográficas MEDLINE (1966 hasta mayo 2012); EMBASE (1980 hasta mayo 2012); LILACS (hasta mayo 2012) y las listas de referencia de los artículos seleccionados. También se consultaron los resúmenes de los congresos anuales de la Sociedad Americana de Medicina Tropical y del Congreso Europeo en Medicina Tropical por medio de la Web of Knowledge.

Criterios de Selección

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados que compararon la eficacia de ivermectina vs benzimidazoles en la infestación crónica por *Strongyloides stercoralis*. No se incluyeron estudios sin comparador activo. No hubo restricciones de edad, idioma u origen geográfico de los pacientes.

Recolección de información y análisis

Los ensayos fueron identificados por título y resumen. En el caso de que un estudio fuera considerado potencialmente incluíble en la revisión se accedió al texto completo a través de la biblioteca Cochrane o la Agencia Laín Entralgo. Dos revisores independientes determinaron la inclusión o exclusión de los ensayos basados en los criterios de elegibilidad. En los casos en los que hubo discrepancias, un tercer revisor resolvió la inclusión o exclusión del trabajo basándose en los criterios de elegibilidad preestablecidos, la información disponible que los autores proporcionaron o en la relevancia clínica del ensayo.

Se realizó una determinación del riesgo de sesgo de los ensayos incluidos y se procedió a la extracción de la información con la ayuda de dos revisores independientes de la búsqueda. Se utilizó una ficha de elegibilidad basada en los criterios puntualizados en el manual de revisiones sistemáticas de la Colaboración Cochrane que son: generación de la secuencia de aleatorización, ocultamiento de la secuencia de aleatorización, enmascaramiento e información incompleta.

Se utilizó como medida resumen ponderada el riesgo relativo (RR) calculado según el método de Mantel-Haenszel, de la eficacia de ivermectina en comparación con la de los benzimidazoles (proporción de pacientes con respuesta a ivermectina en comparación con la proporción de pacientes con respuesta a benzimidazoles), acompañado de su intervalo de confianza del 95%. Se evaluó la heterogeneidad calculando el estadístico I^2 y el estadístico chi cuadrado para heterogeneidad con un nivel del 10% de significancia estadística. Se consideró que la heterogeneidad era significativa si el I^2 fue mayor del 30% o hubo un valor bajo de P menor de 0,10 en la prueba Chi^2 para heterogeneidad. Se utilizó un modelo de efectos fijos (fixed-effect) para combinar los datos de los ensayos donde era razonable asumir un mismo efecto del tratamiento. Se realizó un análisis mediante un modelo de efecto aleatorio (random-effect), cuando se detectó una heterogeneidad suficiente para esperar que los efectos del tratamiento difirieran entre los ensayos o si se detectó una heterogeneidad estadística. En el caso de utilizar un modelo de efecto aleatorio, se presentaron los resultados como un efecto promedio de tratamiento con un intervalo de confianza del 95% y los estadísticos T^2 e I^2 . Cuando se identificó una heterogeneidad sustancial, se investigó dicha

heterogeneidad usando un análisis por subgrupos. Se planificó *a priori* realizar los siguientes análisis por subgrupos: según tipo de fármaco (tiabendazol, albendazol e ivermectina), la edad (adultos, niños y ambos), dosis de ivermectina (única o doble) y tipo de población (endémica o no endémica).

Para las reacciones adversas se calcularon los RR de la misma manera que para la eficacia, siempre y cuando los ensayos fueran lo suficientemente similares en sus definiciones de reacciones adversas. Se determinó la heterogeneidad estadística de forma equivalente a lo anterior.

Se exploró el sesgo de publicación usando un gráfico de embudo (funnel plot).

Resultados

La búsqueda identificó 45 registros de los cuales 40 eran ensayos clínicos. De ellos, doce reunieron los criterios de inclusión. Los ensayos fueron realizados en el Sudeste Asiático, África, Estados Unidos, Italia y Francia. De los doce ensayos clínicos (1280 participantes), nueve evaluaron la comparación entre ivermectina versus benzimidazoles, uno comparó albendazol versus tiabendazol y dos compararon diferentes dosis de albendazol entre sí.

En los nueve ensayos clínicos incluidos en el metaanálisis, los métodos usados para generar la secuencia de aleatorización fueron adecuados solamente en seis ensayos. Ningún ensayo utilizó un método adecuado de ocultamiento de la secuencia de aleatorización. Ningún ensayo fue ciego pero se consideró que la falta de enmascaramiento no determinó un alto riesgo de sesgo dado que la medición de los resultados fue determinada por procedimientos objetivos (estudios parasitológicos).

El análisis conjunto de los resultados mostró un efecto a favor de la eficacia de ivermectina: RR 1,35 (IC 95% 1,13–1,62). Cuando se analizaron los estudios según la dosis de ivermectina, hubo ocho brazos de tratamiento en los que se utilizó una dosis única de 200µg/Kg al día y tres brazos de tratamiento donde se usaron dos dosis de 200µg/Kg al día. En ambos casos el RR de respuesta a favor de la ivermectina fue favorable: RR 1,40 (IC 95% 1,14–1,71) para una dosis y RR 1,28 (IC 95% 0,84–1,97) para las dos dosis. El análisis por subgrupos de edad mostró un efecto beneficioso de la ivermectina en comparación con los benzimidazoles en los tres grupos estudiados: adultos

(RR 1,39; IC 95% 1,17-1,64), adultos y niños (RR 1,13; IC 95% 0,96-1,33) y niños (RR 1,84; IC 95% 1,52-2,23). No se observaron grandes diferencias en las proporciones de respuesta según que el tipo de población fuera de área endémica (RR 1,42; IC95% 1,10 – 1,83) y no endémica (RR 1,26; IC95% 0,95 – 1,66), o cuando se comparó la ivermectina con cada uno de los benzimidazoles por separado: RR 1,08 (IC 95% 0,99-1,17) con tiabendazol y RR 1,61 (IC95% 1,28-2,02) con albendazol. El uso de dosis altas de albendazol no incrementó significativamente la proporción de cura parasitológica con respecto al uso de dosis menores: RR 1,05 (IC 95% 0,93-1,17).

Se describieron menos reacciones adversas en el grupo de ivermectina que en el grupo de los benzimidazoles (RR 0,46; IC 95% 0,28 – 0,73), siendo este efecto más patente en la comparación con tiabendazol (RR 0,31; IC95% 0,20 – 0,48). En todos los grupos se observó una modesta elevación de transaminasas. Las reacciones adversas más frecuentes en el grupo de ivermectina fueron: mareo (5-50%), fatiga (6-13%), prurito (3%-12%), diarrea (3-10%), cefalea (9-10%), tos (7%), fiebre (6%), constipación (3-5%), vómitos (5%), exantema (5%), somnolencia (4%) y náuseas (3%); en el grupo de tiabendazol: desorientación (15-89%), fatiga (50-79%), náuseas (8-68%), mareo (25-72%), anorexia (17-58%), malestar general (19%), debilidad (17%), cefalea (17%), insomnio (17%), diarrea (14%), mialgias (8%), exantema (8%) y dolor abdominal (5%), y en el grupo de albendazol: mialgias (13%), cefalea (10%), diarrea (3-10%), debilidad (9%), dolor abdominal (7-8%), vómitos (3-8%), mareo (3-6%), constipación (5%), tos (5%), náuseas (3-4%), insomnio (4%), exantema (4%) y malestar general (3%). Únicamente un paciente (que tomaba tiabendazol) interrumpió el tratamiento por una reacción adversa (náuseas). No se describieron reacciones adversas graves.

El análisis del sesgo de publicación se vio limitado por el bajo número de estudios. La asimetría se evidenció sobre todo en los ensayos clínicos con menor peso en el análisis, que mostraron una mayor magnitud del efecto beneficioso de la ivermectina. Por el contrario, en los estudios de mayor tamaño no hubo prácticamente asimetría y el efecto de ivermectina detectado fue mucho menos marcado.

Conclusiones

Los resultados de este meta análisis sugieren que la Ivermectina es superior en términos de eficacia y tolerabilidad en comparación con los benzimidazoles para el tratamiento de la estrogiloidosis crónica. El perfil de seguridad de todos los fármacos estudiados fue bueno siendo tiabendazol el peor tolerado. No obstante, la información aportada por los ensayos clínicos en términos de seguridad fue escasa. Para determinar si una pauta con dos dosis de ivermectina añade un efecto beneficioso en comparación con la dosis única, serían necesarios ensayos clínicos adicionales.

Abstract

Background

Strongyloidiasis is a common and globally distributed infection caused by *Strongyloides stercoralis*. This infection is capable of transforming into a serious and sometimes fatal illness in people with a compromised immune system. The benzimidazoles and ivermectin are the only two types of drugs available for the treatment of strongyloidiasis.

Objectives

To evaluate the efficacy of ivermectin compared to benzimidazoles (including thiabendazole and albendazole) for treating chronic strongyloides infection in adults and children. Adverse events were also evaluated.

Search methods

We searched the Cochrane Infectious Diseases Group Specialized Register (May 2012); the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), published in *The Cochrane Library*; MEDLINE (1966 to May 2012); EMBASE (1980 to May 2012); LILACS (May 2012); and reference lists of articles. We also searched conference proceedings for relevant abstracts: Annual Congress of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene; and the European Congress on Tropical Medicine and International Health, using Web of Knowledge.

Selection criteria

Randomized controlled trials of benzimidazoles (including thiabendazole and albendazole) versus ivermectin for treating chronic strongyloides infection.

Data collection and analysis

The trials were identified by title and abstract and were retrieved the full reports of potentially relevant trials. Then they were applied the inclusion criteria to the full reports using an eligibility form. Two reviewers independently assessed risk of bias and data extraction Any disagreement was resolved by a third reviewer.

Generation of allocation sequence and allocation concealment were categorized as adequate, unclear, or inadequate according to Cochrane Collaboration Manual. Risk of bias assessment was used in sensitivity analyses.

Risk ratio with 95% confidence interval and random or fixed effect model was used to analyse the data. Risk ratio was used to pool adverse event data if the trials were sufficiently similar in their adverse event definitions.

Statistical heterogeneity was assessed by examining the forest plots and using the I^2 and Chi^2 statistics. Heterogeneity was considered as substantial if I^2 was greater than 30% or there was a low P-value (less than 0.10) in the Chi^2 test for heterogeneity. Subgroup analyses were conducted: type of drug (thiabendazole, albendazole, and ivermectin), participant age (adults, children, and mixed), and type of population (endemic and non-endemic).

Individual trial results were presented in a funnel plot to assess the possibility that the pooled estimate may be influenced by publication bias.

Sensitivity analyses was conducted to explore the effect of the methodological quality of the trials and to ascertain whether studies with a high risk of bias overestimated the effect of treatment. Publication bias was explored using a funnel plot.

Main results

Forty five registers were identified and forty of them were clinical trials. Twelve trials (1280 participants) met the inclusion criteria. The trials were conducted in Southeast Asia, Africa, United States, Italy, and France. Nine trials compared ivermectin versus benzimidazoles, one compared albendazole versus thiabendazole, and two compared different doses of albendazole.

The methods used to generate the allocation sequence were adequate in only 6 trials. No trial used adequate methods to conceal allocation. No trial employed blinding but the measure of the outcome (parasitological cure) was performed objectively, considering this as low risk of bias. The analysis showed a

significant effect in favour of the efficacy of ivermectin: RR 1.35 (95%CI 1.13 to 1.62).

The improved efficacy of ivermectin over benzimidazoles as a whole was consistent irrespective of the dose used (200 uG/kg in one dose or 200 uG/kg for 2 consecutive days): RR 1.40 (95%CI 1.14 to 1.71) and RR 1.28, (95%CI 0.84 to 1.97), respectively. This effect was also consistent regardless of whether thiabendazole or benzimidazole was used.

The age of the patients was not a factor that influences ivermectin treatment efficacy significantly (subgroup analysis by age): only adults (RR 1.39, 95%CI 1.17 to 1.64), adults and children (RR 1.13, 95%CI 0.96 to 1.33) and only children (RR 1.84, 95%CI 1.52 to 2.23). The geographical origin of the population also did not affect ivermectin efficacy over benzimidazoles: patients from endemic areas (RR 1.42, 95%CI 1.10 to 1.83) and non-endemic areas (RR 1.26, 95%CI 0.95 to 1.66). Treatment efficacy was not related to the type of benzimidazole. In the sub-group analysis between ivermectin and thiabendazole or albendazole, RR were in favour of ivermectin: RR 1.08 (95%CI 0.99 to 1.17) for thiabendazole and RR 1.61 (95%CI 1.28 to 2.02) for albendazole. The use of high doses of albendazole did not improve the efficacy compared to lower doses: RR 1.05 (95% CI 0.93 to 1.17)

There were less adverse clinical events reported in the group of ivermectin than in the group of benzimidazoles (RR 0.46, 95%CI 0.28 – 0.73). This effect was more patent when ivermectin was compared to thiabendazole (RR 0.31, 95%CI 0.20 to 0.48). All groups reported a mild elevation of transaminases. Only one trial reported a discontinuation of medication in the thiabendazole group because of nausea. There was not any report of severe drug reaction. Publication bias analyses was limited because the small number of studies. The asymmetry is detected, particularly in clinical trials with lower weight in the analysis. By contrast, in larger studies practically no asymmetry was detected and the effect of ivermectin was less marked.

Authors' conclusions

Ivermectin showed better efficacy and was better tolerated than benzimidazoles for treating chronic strongyloidiasis. The safety profile of all drugs was good being thiabendazole the worst tolerated. Nevertheless, there was scarce information in the included trials to determine a reliable safety profile for studied drugs. The more effective dose of ivermectin (single or double) is a question that remains unanswered and deserves further rigorous research.

INTRODUCCION

La estrongiloidosis es una infección de distribución global causada por el nematodo intestinal *Strongyloides stercoralis*. Este parásito fue por primera vez reportado en 1876, aislado de las heces de soldados franceses en Vietnam quienes padecían de diarrea grave, por lo que a la enfermedad se le conoció durante mucho tiempo como diarrea de la Cochín-China (Grove 1996). *S. stercoralis* es endémico en regiones tropicales y subtropicales de África, Asia y las Américas (Genta 1989). Muchos individuos infectados con el parásito están asintomáticos. La infección por *S. stercoralis* puede llegar a formas graves y en ocasiones fatales en personas con un compromiso del sistema inmune (Keiser 2004). La enfermedad puede ser encontrada en áreas no endémicas debido al incremento en los viajes internacionales y migraciones de las áreas endémicas a las no endémicas (Montes 2010). Muchos pacientes permanecen sin que el parásito sea detectado porque muchos de ellos, como se ha mencionado antes, están asintomáticos o tienen formas gastrointestinales o cutáneas subclínicas o con síntomas leves, lo que unido a que las pruebas diagnósticas son de limitada sensibilidad hacen que muchas veces la infección pase desapercibida. El tratamiento no es siempre efectivo y algunas personas pueden continuar eliminando el parásito después del tratamiento (Biggs 2009). En áreas rurales y comunidades aborígenes, el tratamiento no es satisfactorio porque rara vez se dan cursos repetidos de tratamiento y el seguimiento es frecuentemente incompleto para monitorizar la curación (Adams 2003). También es importante resaltar que la estrongiloidosis es considerada por la OMS como una de las 17 enfermedades tropicales desatendidas porque afectan principalmente a las poblaciones que viven en condiciones socioeconómicas pobres, con bajos ingresos, bajo nivel educativo, vivienda precaria, carencia de acceso a servicios básicos como agua potable y saneamiento básico, en zonas de conflicto o en condiciones ambientales deterioradas y con barreras en el acceso a los servicios de salud. Todo esto propicia la reinfección y diseminación de los parásitos, sobre todo en la población infantil, cuyos efectos en la salud son perdurables, afectando el crecimiento, el desarrollo físico e intelectual y la capacidad de aprendizaje, lo cual a su vez disminuye, en el futuro, la productividad laboral y por tanto la

capacidad de generar ingresos adecuados (Olsen 2009, OMS 2007, OMS 2011).

Ciclo de vida y transmisión

El ciclo de vida completo de *S. stercoralis* fue dilucidado 50 años después del descubrimiento del parásito (Siddiqui 2001). Tiene un ciclo de vida complejo que incluye una invasión directa, una autoinfección y un desarrollo en el medio ambiente no parasitario. Sólo las hembras adultas habitan en el huésped donde están integradas en la submucosa del duodeno y por partenogénesis producen docenas de huevos embrionados al día, 17 a 28 días después de su penetración inicial a través de la piel. Estos eclosionan en el lumen intestinal del huésped y estas larvas (larvas de primer estadio) son excretadas en las heces a la tierra donde maduran a formas adultas masculinas y femeninas no infecciosas (larvas de vida libre) o pasan a ser larvas infecciosas filariformes (larvas de tercer estadio). Alternativamente, las larvas podrían desarrollarse al tercer estadio dentro del tracto gastrointestinal y penetrar la mucosa intestinal o la piel perianal, reiniciando un nuevo ciclo infeccioso sin haber abandonado al huésped. Las larvas adultas de vida libre se reproducen sexualmente y la descendencia se desarrolla a larvas infecciosas de tercer estadio. Estas son capaces de penetrar la piel del huésped humano, alcanzan los pulmones a través de la circulación sanguínea y entran a las vías respiratorias, de donde migran hacia la tráquea para ser tragadas y finalmente alcanzar el intestino delgado donde maduran en larvas adultas femeninas ponedoras de huevos. Los humanos se infectan de *S. stercoralis* a través de la tierra, comida o agua contaminada con larvas infecciosas. Los lugares de entrada por la piel son usualmente las áreas expuestas de las manos, pies y nalgas. (Streit 2008, Olsen 2009, Woodring 1994). (Ver APÉNDICE 1).

Distribución geográfica

S. stercoralis es un parásito intestinal endémico en África sub-Sahariana, Sudeste Asiático, Sudamérica, Centroamérica, Sudeste de los Estados Unidos y Sur de Europa (Genta 1989) (Ver APÉNDICE 2). En Europa se han publicado

series de pacientes con estrongiloidosis autóctona en distintos países: Francia, Suiza, Italia, Yugoslavia, Polonia, Hungría, Rumania, Bélgica y España (Sanchez 2001). En España, en la década de los 90, la estrongiloidosis era endémica en la costa mediterránea, principalmente entre granjeros y trabajadores de los campos de arroz en Valencia y casos aislados en Murcia (Sanchez 2001, Pardo 2003). En años posteriores la mayoría de casos reportados en España provienen de inmigrantes y de viajeros (Gonzalez 2010). Globalmente se estima que entre 30 millones en 1947 y 100 millones de personas en 1996 están infectados por este parásito (Bethony 2006, Olsen 2009). La prevalencia oscila entre 1,4% en instituciones psiquiátricas de larga estancia hasta el 40% en veteranos de la Segunda Guerra Mundial quienes sirvieron en áreas endémicas o en refugiados del Sudeste asiático y comunidades aborígenes australianas (Nutman 1987, Siddiqui 2001). En un estudio poblacional en China, combinando diferentes métodos diagnósticos, se encontró una prevalencia inesperadamente alta de un 11,7%. Un estudio similar en Ghana detectó una prevalencia del 10,6% (Steinmann 2007, Yelifari 2005). La mayor incidencia de casos en el mundo se puede encontrar en áreas rurales y comunidades aborígenes, siendo un problema de salud pública debido a la presentación subclínica de la enfermedad y el difícil acceso a centros sanitarios de segundo o tercer nivel. Con las migraciones y los viajes internacionales, la estrongiloidosis ha pasado a ser una infección global emergente (Buonfrate 2012).

Población en riesgo

Áreas endémicas:

Todas las personas que residen en áreas endémicas son consideradas en riesgo de infección, pero se ha asociado a una mayor prevalencia de infección a las personas de bajos recursos económicos, alcohólicas o con trabajos relacionados con manipulación de tierra (Walzer 1982; Berk 1987).

Viajeros e inmigrantes:

En los países occidentales se han reportado casos en viajeros e inmigrantes que provienen de áreas endémicas. En estos últimos, es difícil el diagnóstico

dada la falta de conocimientos en enfermedades tropicales, lo cual puede retrasar el diagnóstico o incluso llevar a prescribir corticoides de forma empírica a pacientes con eosinofilia, lo cual puede tener consecuencias letales en estrongiloidosis (Boulware 2007, Nuesch 2005, Buonfrate 2012).

Inmunodeficiencias:

El virus linfotrópico de células T humanas de tipo I (HTLV-I) representa un riesgo significativo para el desarrollo de un síndrome de hiperinfección o estrongiloidosis diseminada. (Carvalho 2004). Se ha objetivado mayor prevalencia de infección de estrongiloidosis en pacientes con HTLV-I (Nucci 1995; Courouble 2004). También se ha demostrado que la infección por *S. stercoralis* altera la historia natural de la infección por HTLV-I (Marcos 2011) y se considera un co-factor en el desarrollo de las enfermedades asociadas al HTLV-I (Gotuzzo 2000). En individuos con mayor deterioro de su sistema inmune como por ejemplo en pacientes con enfermedad avanzada por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), es más común el desarrollo indirecto de larvas infecciosas en el intestino. Para que se desarrolle una estrongiloidosis diseminada se requiere un desarrollo directo de larvas infecciosas en el intestino, de allí la explicación de que no se observe una mayor frecuencia de enfermedad diseminada en pacientes con VIH avanzado probablemente debido a que en ellos no existe un deterioro de la respuesta Th2 que es fundamental para la destrucción de parásitos intestinales (Montes 2010). Sin embargo, hay reportes de estrongiloidosis relacionado al síndrome inflamatorio de reconstitución inmune con evidencia de síndrome de hiperinfección (Brown 2006, Taylor 2007) y uso de corticoides (Mascarello 2011).

Corticoides y otros fármacos:

Se han descrito muchos casos de hiperinfección y enfermedad diseminada en personas que usan corticoides, independiente de la dosis, duración o vía de administración (Mejia 2012). Incluso cursos cortos de corticoides (6 a 17 días) en personas inmunocompetentes se han asociado a síndrome de hiperinfección y muerte (Ghosh 2007). Otros inmunosupresores asociados a hiperinfección son: alcaloides de la vinca, azatioprina, ciclofosfamida, clorambucil, 6-mercaptopurina, metotrexate, bleomicina, adriamicina, doxorubicina, daunorubicina, ifosfamida, melfalan, carmustina, VP16,

mitoxantrona, etanercept, inflixumab, rituximab, globulina antitumoral, anti-CD3, micofenolato de mofetilo y radioterapia. Sin embargo, muchos de estos fármacos son usados junto con corticoides, por lo que es incierto atribuir el riesgo de diseminación exclusivamente a los fármacos per se (Mejia 2012).

Otras condiciones asociadas:

También se ha descrito síndrome de hiperinfección en personas con hipogammaglobulinemias, síndrome nefrótico, mieloma múltiple (Seet 2005, Yassin 2010, Hsieh 2006), neoplasias hematológicas (Nucci 1995), trasplantes de órganos sólidos (Keiser 2004) y trasplantes de progenitores hematopoyéticos (Wirk 2009), siendo este último el que presenta mayores tasas de mortalidad. Es importante mencionar que los pacientes trasplantados son inmunosuprimidos farmacológicamente antes y después del trasplante para evitar rechazo del órgano trasplantado lo cual lo pone en riesgo de ser infectado durante toda su vida (Mejia 2012). También los donantes de órganos sólidos (riñón, páncreas, intestino) pueden transmitir el *S. stercoralis* al receptor (Weiser 2011, Patel 2008, Hoy 1981, Ben-Youssef 2005).

Formas Clínicas

Se han descrito cuatro presentaciones clínicas de estrongiloidosis: la infección aguda, la infección intestinal crónica, síndrome de hiperinfección e infección diseminada.

Infección aguda:

Es muy raro objetivar la infección aguda en la práctica clínica dado que los reportes son principalmente en voluntarios (Freedman 1991). Las manifestaciones clínicas de la infección aguda tienen que ver con el camino que sigue la larva hasta el intestino delgado. Los individuos infectados podrían experimentar inflamación local en el área de la penetración de la larva, apareciendo en la piel lesiones con tractos serpenteantes (larva currens) en diferentes regiones (nalgas, ingles y tronco). La migración pulmonar causa síntomas respiratorios mientras el parásito se desplaza a través de la tráquea y los pulmones, específicamente tos seca, disnea y sibilancias. Durante la fase pulmonar se pueden observar infiltrados intersticiales nodulares difusos o en raras ocasiones el síndrome de Loeffler's con infiltrados eosinofílicos

transitorios. Finalmente los síntomas gastrointestinales descritos son diarrea, constipación, dolor abdominal o anorexia.

Infección intestinal crónica:

Ocurre principalmente en áreas endémicas y ocasionalmente en viajeros, inmigrantes y refugiados (Gonzalez 2010). La mayoría son asintomáticos, En la infección crónica, los parásitos mantienen un nivel bajo de reproducción. Hasta un 75% de los infectados pueden tener eosinofilia en sangre periférica o niveles elevados de IgE > 250 IU/mL (Rossi 1993). En individuos inmunocompetentes de áreas endémicas se puede objetivar estadios de autoinfección asintomática. Dicha situación es responsable de que la infección persista (puede durar décadas). Se puede también observar autoinfección sintomática en personas de áreas endémicas, malnutridos, alcohólicos, diabéticos y con inmunodeficiencias. Algunos síntomas gastrointestinales reportados son: náuseas, vómitos, diarrea, constipación, anorexia y dolor abdominal. También se han reportado sangrado oculto en heces (Fardet 2007) o diarrea persistente en viajeros internacionales o refugiados (Nuesch 2005, Keiser 2004). Se puede observar manifestaciones dermatológicas como urticaria recurrente tipo larva migrans (Liu 1993). Las manifestaciones inusuales incluyen: artritis reactiva (Richter 2006), síndrome nefrótico (Copelovitch 2010), malabsorción crónica (Atul 2005), obstrucción duodenal (Hindy 2011), lesiones hepáticas localizadas (Gulbas 2004) y asma (Woodring 1994).

Síndrome de hiperinfección:

El síndrome de hiperinfección se caracteriza por un acelerado proceso de autoinfección, por el cual las larvas son muy numerosas pero están confinadas al tracto gastrointestinal, peritoneo y pulmones (Keiser 2004). Por lo tanto los signos y síntomas corresponden a la migración de las numerosas larvas que se generan. Se puede manifestar como una exacerbación de síntomas gastrointestinales y pulmonares. Las manifestaciones pulmonares más comunes incluyen sibilancias, afonía, disnea o hemoptisis. Se ha reportado íleo paralítico recurrente asociado con enteropatía perdedora de proteínas y diarrea. (Yoshida 2006).

La detección de larvas en esputo o en heces es lo más característico en un síndrome de hiperinfección (Mejia 2012). La autoinfección ocurre más frecuentemente en estados de inmunosupresión y contribuyendo al síndrome de hiperinfección, con una alta mortalidad en este tipo de pacientes (Miller 2008).

Infección diseminada:

La diseminación de la infección está producida por la migración de la larva a los órganos que se encuentran fuera del ciclo pulmonar e intestinal de autoinfección. Este hallazgo ha sido descrito en pacientes inmunosuprimidos (Keiser 2004), tratados con corticoides o anti factor de necrosis tumoral u otros inmunosupresores (Fardet 2007), en coinfectados por HTLV-1 (Gotuzzo 1999, Hirata 2006), alcohólicos (Zago-Gomes 2002), diabéticos (Coovadia 1993), con neoplasias hematológicas (especialmente linfomas) (Genta 1989), receptores de órganos trasplantados (Patel 2008), tuberculosos, desnutridos y con infección por VIH (M Olmos 2004).

Los síntomas descritos son diarrea, dolor abdominal, fiebre, hipotensión, meningitis y bacteriemia por organismos de la flora entérica (Terashima 1999). La invasión de helmintos en la mucosa está frecuentemente asociada con infecciones bacterianas principalmente Gram negativos u organismos mixtos (Grove 1996, Liu 1993). Las bacterias entéricas son transportadas por las larvas en su superficie y esto resulta en bacteriemias, sepsis, neumonía, meningitis o infecciones micóticas (Siddiqui 2001). Los organismos reportados causantes de sepsis en dichos pacientes incluyen *Streptococci* del grupo D, *Candida*, *Streptococcus bovis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococci* coagulasa negativos y *Streptococcus pneumoniae* (Mejia 2012). Presenta la mayor tasa de mortalidad (15–87%) (Vadlamudi 2006, Link 1999, Maguire 2005) y sin tratamiento alcanza el 100% (Lam 2006).

Una gran cantidad de organismos pueden causar un proceso inflamatorio con edema intestinal masivo, el cual puede llevar a un íleo u obstrucción (Maguire 2005), lo cual tiene importante repercusión en el tratamiento dado que todos los

antiparasitarios disponibles contra *S. stercoralis* son orales, en tal caso la vía parenteral es una opción (Marcos 2011).

También se ha descrito purpura peri umbilical cutánea por migración de las larvas a través de las paredes de los vasos en la dermis (Stewart 2011).

Diagnóstico

No hay un método diagnóstico de referencia para diagnosticar *S. stercoralis* y el diagnóstico es frecuentemente tardío u omitido debido a que los pacientes se presentan con síntomas gastrointestinales inespecíficos (Agrawal 2009). Las larvas de *S. stercoralis* son excretadas generalmente en las heces en menor cantidad que los huevos de otros parásitos y la excreción es de forma irregular lo cual dificulta el diagnóstico (Siddiqui 2001). Se han comparado muchos métodos diagnósticos para detectar la presencia de *S. stercoralis*, incluyendo el examen directo en heces, el método de Baermann modificado, cultivo de heces en placas de agar, enzimoimmunoanálisis (ELISA), inmunofluorescencia indirecta (IFI) en suero, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y el aspirado gastrointestinal o la biopsia de mucosa intestinal.

Los métodos diagnósticos convencionales consumen tiempo, pueden fallar en detectar larvas dado la excreción intermitente de parásitos y necesitan entrenamiento técnico; de otro lado son simples, baratos y reproducibles en cualquier centro de salud. Sin embargo, todas estas pruebas tienen problemas con la sensibilidad y la especificidad. Las pruebas serológicas y moleculares requieren tecnología, entrenamiento, recursos económicos, técnicos, logísticos y son de difícil disponibilidad en áreas endémicas. Sin embargo alcanzan mejores sensibilidades y especificidades comparadas a los métodos convencionales (Siddiqui 2001, Verweij 2009)

Métodos directos en heces (Sensibilidad: 5 – 76%):

Son método baratos, simples y de fácil implementación, cuyo objetivo es detectar la presencia de larvas rabditiformes usando el frotis directo o un método de sedimentación o concentración utilizando el formol-éter (Siddiqui 2001). El examen microscópico directo en heces tiene una sensibilidad del

75,9%, pero la sensibilidad alcanza el 92% cuando se hace por triplicado. (Cartwright 1999). Por ello se recomienda realizar múltiples estudios en heces para mejorar la sensibilidad de la prueba (Biggs 2009). También es posible detectar larvas en muestras de esputo, aspirado bronquio alveolar, duodenal y sedimento de orina en pacientes con enfermedad diseminada (Pasqualotto 2009) e incluso en piel (Hermida 2012). El método modificado de concentración formol-éter presenta una mayor tasa de recuperación de larvas de *S. stercoralis* y presumiblemente una mejor eficiencia diagnóstica (Anamnat 2010). La técnica de Kato Katz se fundamenta en la utilización de glicerina como aclarante y el verde de malaquita como colorante de contraste, además de un cubreobjeto de celofán humedecible, por lo que requiere mínimo equipamiento y pueden ser fácilmente desarrollados en cualquier condición de campo donde podría ser implementada con requerimientos mínimos en áreas extremadamente pobres (Machicado 2012).

Baermann en copa modificado (Sensibilidad: 50-100%):

El método de Baermann consiste en colocar las heces en una malla envuelta en filtro dentro de un embudo/copa llena de agua caliente. Después de una hora de incubación, las larvas migran hacia el fondo de la copa de donde son recogidas y centrifugadas. La técnica de Baermann puede también ser fácilmente implementada en un laboratorio de microbiología con un entrenamiento técnico mínimo. Este método detecta las larvas de los parásitos y es más sensible que los métodos directos pero requiere múltiples muestras para alcanzar una adecuada sensibilidad (Siddiqui 2001).

Cultivo Harada-Mori (Sensibilidad: 70-100%):

Este método consiste en colocar la materia fecal fresca en un papel de filtro y todo esto se introduce en un tubo de ensayo con agua la cual es absorbida continuamente por el papel filtro por capilaridad. Las larvas pueden migrar a través del papel filtro hacia el agua donde son recogidas y examinadas (Siddiqui 2001).

Cultivo de heces en placa de Agar (Sensibilidad: 58-97%):

El método de agar tiene mayor sensibilidad (96%) que los métodos directos en heces o el método de Baermann. Es más laborioso, consume tiempo y es costoso. La placa de agar es el método diagnóstico más sensible, simple y efectivo para detectar la larva. Requiere un mínimo de 3 muestras frescas en heces (no conservado en formalina) en días separados. En el método de cultivo de heces en agar, la muestra es incubada en una placa de agar durante 48 horas y se observa si hay trayectos bacterianos creados por el camino que ha seguido el parásito sobre el agar (Siddiqui 2001). Un inconveniente es que el cultivo de agar es susceptible de contaminación por hongos (Yori 2006)

Aspirado duodenal (Sensibilidad: 76%):

El examen microscópico de una muestra de líquido duodenal es más sensible que el análisis de muestras en heces para la detección de larvas. Este método identifica 76% de pacientes infectados. En un 67% las larvas se identificaron solo en fluido intestinal y no se encontraron en heces (Goka 1990). En algunos casos el examen histológico de biopsias duodenales o del yeyuno podría detectar al parásito integrado en la mucosa (Heywoth 1996). Una limitación importante es que es un método invasivo y costoso,

Enzimoimmunoanálisis (ELISA) (Sensibilidad: 80-100%):

El ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) mide la respuesta IgG en suero, frente a extractos de los antígenos crudos de las larvas filariformes de Strongyloides. Es una prueba altamente sensible (Siddiqui 2001, Biggs 2009). La respuesta inmune tarda en manifestarse de 4–6 semanas después de la infección y puede llevar a resultados falsos negativos en infecciones agudas (Krolewiecki 2010).

Desafortunadamente, la presencia de anticuerpos no distingue entre infecciones pasadas y presentes y es difícil en muchos casos determinar si persiste un nivel bajo de autoinfección debido a que los niveles de anticuerpos

permanecen detectables durante años después del tratamiento (Ramanathan 2008, Siddiqui 2001, van Doorn 2007). Puede haber reacciones cruzadas con otras infecciones por helmintos (filariosis, ascariosis y esquistosomiosis) limitando el valor predictivo en poblaciones de alto riesgo (Siddiqui 2001). Sin embargo para poblaciones no expuestas a infecciones parasitarias, el ELISA es útil en el diagnóstico de estrogiloidosis. Un problema con la técnica de ELISA es que requiere, para su desarrollo, un suplemento constante de larvas filariformes, lo cual es impráctico y de limitada disponibilidad (Siddiqui 2001). Sin embargo, el mayor valor de esta prueba es que puede ser usada como prueba de detección por lo que si es positiva se pueden realizar estudios más específicos para confirmar la infección (Grove 1996, Liu 1993). El uso de un antígeno específico para Strongyloides (NIE) ha mejorado la especificidad de las pruebas de ELISA (Krolewiecki 2010).

Reacción en cadena de la polimerasa (*PCR*) en heces (*Sensibilidad: 95%*):

El diagnóstico molecular a través de la PCR en tiempo real (RT-PCR) ha sido investigado en heces. Es altamente específica y con mejor sensibilidad comparado a la microscopía (Taniuchi 2011, Ten Hove 2009).

Un método de RT-PCR en muestras fecales utiliza un primer de la secuencia del gen 18s rRNA alcanza una alta sensibilidad y una especificidad del 100%. Sin embargo la tecnología para implementar una PCR es costosa y difícil de mantener en países endémicos con escasos recursos, pero puede tener un rol prometedor en países desarrollados para la detección del *S. stercoralis* y el seguimiento post-tratamiento (Verweij 2009). La RT-PCR, como la microscopía, solo identifica la infección activa por Strongyloides y se hace negativo posterior a un tratamiento definitivo (Mejia 2012). Es importante destacar que la RT-PCR no está disponible en todos los laboratorios y en el momento actual es sólo utilizada a nivel de laboratorios de investigación.

Inmunofluorescencia (IFI) (*Sensibilidad 97%*):

La inmunofluorescencia indirecta de anticuerpos (IFAT) tiene una alta sensibilidad y alcanza una especificidad del 98%, siendo útil en la monitorización del tratamiento al objetivarse seroconversión o disminución en los títulos de anticuerpo, presentando solo reacción cruzada con infección por filarias (Boscolo 2007).

Sistemas de Inmunoprecipitación de Luciferasa (*LIPS*) (*Sensibilidad: 95%*):

Los LIPS son las técnicas más novedosas inmunológicas que consisten en una rápida inmunoprecipitación y detección en un formato de alto rendimiento (Ramanathan R 2008). Los LIPS usan dos antígenos recombinantes de *S. stercoralis* con una sensibilidad del 97% y especificidad del 100% comparado al ELISA y sin reacciones cruzadas con pacientes infectados por filarias. Al usar dos antígenos específicos ha demostrado ser superior a otros tipos de inmunoensayos (Krolewiecki 2010, Ramanathan R, 2008).

Otro beneficio de los LIPS sobre los inmunoensayos estándares es su negativización posterior al tratamiento (Ramanathan R 2008), una propiedad que puede ser útil en la monitorización de poblaciones siguiendo una administración en masa del tratamiento y de esa forma determinar la eficacia real de los tratamientos. Finalmente, esta prueba es especialmente útil en pacientes críticos sospechosos de tener un síndrome de hiperinfección (Ramanathan R 2008) porque se puede monitorizar la eficacia del tratamiento.

Tratamiento de la estrogiloidosis: descripción de la intervención

Los benzimidazoles y la ivermectina son los fármacos disponibles en la actualidad para el tratamiento de la estrogiloidosis. Esos fármacos afectan algunos de los más complejos sistemas de la fisiología celular del parásito, tales como la formación de microtúbulos o la función neuromuscular.

Los benzimidazoles fueron los primeros fármacos que se usaron para el tratamiento de infecciones parasitarias en humanos. Incluyen el tiabendazol, mebendazol y albendazol. Al unirse el fármaco a la tubulina libre tipo B, inhiben la polimerización de la tubulina y la captación de glucosa, causando la

interrupción de la formación de los microtúbulos (Lacey 1990). Para cada uno de esos fármacos, el factor de riesgo en el embarazo es tipo C (faltan estudios en humanos y los estudios en animales son positivos para riesgo fetal o no hay estudios reportados; sin embargo los beneficios potenciales podrían justificar el riesgo potencial) (Cook 1992).

Tiabendazol ($C_{10}H_7N_3S$)

Fue el primer benzimidazol desarrollado y con licencia para uso en humanos desde 1962 (Horton 2000). Es activo contra una gran variedad de parásitos intestinales, sin embargo las frecuentes reacciones adversas (desorientación, náuseas, malestar o mareo (Grove 1982) han limitado su uso primario contra la estrongiloidosis (Gann 1994).

El tiabendazol es también un agente quelante por lo cual puede ser usado en caso de envenenamiento por metales tales como plomo, mercurio o antimonio.

Mecanismo de acción:

El modo preciso de acción sobre los parásitos es desconocido, pero lo más probable es que inhiba la enzima específica de los helmintos fumarato reductasa.

Dosis:

Para estrongiloidosis crónica se ha usado una dosis de 25 mg/kg/día dos veces al día por 3 días, con una eficacia que alcanza del 67% al 81% (Grove 1982, Gill 1979). Para estrongiloidosis diseminada o hiperinfección se ha usado una dosis de 2 g al día por 3 días y posteriormente 1 g al día durante 30 días (Marcos 2011). También se ha usado contra *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale*, *Trichuris trichiura*, *Ancylostoma braziliense*, *Toxocara canis*, *Toxocara cati* y *Enterobius vermicularis*. Se ha reportado que la administración rectal ha sido efectiva para tratar a un paciente con síndrome de hiperinfección y obstrucción intestinal (Boken 1993).

Reacciones Adversas significativas:

Los eventos adversos ocurren hasta en un 90% de los pacientes y se han reportado fatiga general, mareo, náuseas, pérdida de apetito y disfunción hepática (Gann 1994, Grove 1982).

Metabolismo:

Hepático. Inhibe el CYP1A2. Metabolizado casi completamente a la forma 5-hidroxi el cual aparece en la orina como conjugados glucurónidos o sulfatos.

Interacciones:

El tiabendazol puede incrementar el efecto y toxicidad del acenocumarol, alosetron, aminofilinas, betaxolol, cafeína, clomipramina, clozapina, ciclobenzaprina, dacarbazina, doxepina, duloxetina, flutamida, fluvoxamina, guanabenz, teofilina, ramelteón, tacrina, tiotixene, tizanidinea y trifluoperazina.

Toxicidad durante el embarazo

C: Estudios de reproducción en roedores a dosis de 2,5 y 15 veces la dosis usual en humanos no han demostrado evidencia de daño fetal. Cuando el tiabendazol fue preparado en solución acuosa no se observaron defectos en animales a una dosis 10 veces mayor de la administrada en humanos. Cuando el fármaco fue suspendido en aceite a la misma dosis se observaron defectos óseos y paladar hendido en ratones. No se han reportado efecto teratogénico en humanos atribuidos al tiabendazol. Tampoco efectos en el feto a una dosis de 50 mg/kg de peso en gestantes con parásitos intestinales, sin embargo sí se produjeron náuseas y vómitos (Chari 1967). Una revisión recomienda que el tratamiento en gestantes sólo deba ser considerado si el parásito está causando enfermedad clínica o representa un problema de salud pública (Dalauro 1985).

Farmacodinámica/Cinética:

Es rápidamente absorbido y la concentración máxima en plasma se alcanza en 1 a 2 horas después de la administración oral. El tiempo de vida media en pacientes normales o con fracaso renal es en promedio de 1,2 horas (0,9 a 2 horas). La vida media del metabolito 5-hidroxi-tiabendazol en pacientes normales y en fracaso renal es en promedio de 1,7 horas (1,4 a 2 horas).

Mebendazol (C₁₆H₁₃N₃O₃)

Es un benzimidazol indicado para el tratamiento de múltiples parásitos intestinales. Desde 1978 se ha usado para tratar la estrogiloidosis y posteriormente para tratar el síndrome de hiperinfección en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) (Stey 1990).

Mecanismo de acción:

Inhibe la formación de microtúbulos de helmintos; selectivamente e irreversiblemente bloquea la captación de glucosa y otros nutrientes en helmintos intestinales susceptibles.

Dosis:

Para estrogiloidosis crónica, mebendazol es administrado de forma oral a una dosis de 100 mg dividido cada 12 horas por tres días. Se puede repetir la misma dosis en 2 semanas. En enfermedad diseminada se ha usado dosis de 400 a 2500 mg al día (Stey 1990). También se ha usado contra *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Ascaris lumbricoides*, *Taenia solium*, *Trichuris trichiura* e infecciones mixtas *Enterobius vermicularis*, *Ancylostoma caninum*, *Capillaria philippinensis*, *Giardia duodenalis*, *Mansonella perstans*, *Toxocara* (Med Lett, 2008).

Reacciones Adversas significativas:

Mareos, somnolencias, cefalea, convulsiones, alopecia, angioedema, exantema, prurito, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, urticaria, dolor abdominal, diarrea, vómitos, agranulocitosis, neutropenia (con dosis altas y uso prolongado), eosinofilia, anemia, leucopenia, reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas/anafilactoides), elevación de fosfatasa alcalina, ALT, AST, GGT y urea También se ha reportado cilindruria, glomerulonefritis y hematuria. (Liu 1996).

Metabolismo:

Primariamente hepático. El metabolito primario es 2-amino-5-benzoilbenzimidazol

Interacciones:

Amino quinolinas (Antimaláricos): puede disminuir la concentración de antihelmínticos. Carbamazepina: puede disminuir la concentración de mebendazol. Cimetidina: puede incrementar la concentración de mebendazol. Fosfenitoina: puede disminuir la concentración de mebendazol. Metronidazol: el mebendazol puede exacerbar los efectos adversos/tóxicos del metronidazol, particularmente el riesgo de síndrome de Stevens-Johnson o necrosis epidérmica tóxica. Fenitoina: puede disminuir la concentración de mebendazol

Interacciones con alimentos:

Comida: la concentración del mebendazol puede ser incrementada si es tomado con comidas grasas. Es pobremente absorbido en el tracto gastrointestinal (5 a 10%).

Toxicidad durante el embarazo

C: Reacciones adversas han sido observadas en estudios de reproducción con animales; problemas en el embarazo no han sido observados (Diav-Citrin 2003; Gyorkos 2006). Se puede considerar el tratamiento de Enterobius. Sin embargo, la CDC sugiere retrasar el tratamiento hasta el tercer trimestre cuando sea posible (CDC 2010). La excreción por leche materna es desconocida. De 2% a 10% de mebendazol es absorbido por lo que es improbable que sea excretado por leche materna en cantidades significativas.

Farmacodinámica/Cinética:

Distribución: Volumen de distribución: 1-2 L/kg; a hígado, grasa, músculo, plasma y quistes hepáticos. Unión a proteínas: 90% a 95%. Metabolismo: Extensamente hepática. Biodisponibilidad: ~20%. Eliminación de vida media: 3-

6 horas. Tiempo hasta alcanzar el pico en suero: 2-4 horas. Excreción: primariamente fecal; orina (~2%)

Albendazol (C₁₂H₁₅N₃O₂S)

Ha sido usado ampliamente desde 1982 para tratar parásitos intestinales. La mayoría de las reacciones adversas reportadas son leves (Nahmias 1994). Las reacciones adversas graves son raras, sin embargo está indicada la vigilancia clínica durante el tratamiento (Liu 1996).

Mecanismo de acción:

El metabolito activo, sulfoxido de albendazol, produce una degeneración selectiva de los microtúbulos del citoplasma en las células intestinales y tegumentarias del intestino de los helmintos y larvas; el glicógeno se acaba, la captación de glucosa y la secreción de colinesterasa disminuye y las sustancias secretorias se acumulan intracelularmente. La producción de ATP disminuye causando depleción de energía, inmovilización y muerte del parásito.

Dosis:

Para estrogiloidosis crónica, albendazol es administrado de forma oral a una dosis de 400 mg cada 12 horas por siete días. También se ha usado en la neurocisticercosis, hidatidosis, y en las infecciones por *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Ascaris lumbricoides*, *Clonorchis sinensis*, *Enterobius vermicularis*, *Giardia lamblia*, *Gnathostoma*, *Gongylonemiasis*, *Mansonella perstans*, *Oesophagostomum bifurcum*, *Trichinella spiralis*, toxocariosis, *Cysticercus cellulosae*, *Echinococcus granulosus*, *E. intestinalis*, larva migrans cutánea, microsporidiosis (Med Lett 2008).

Reacciones Adversas:

>10%: cefalea (11%), incremento en las enzimas hepáticas (16%).

1% a 10%: incremento en la presión intracraneal (≤2%), mareos (≤1%), fiebre (≤1%), vértigo (≤1%), signos meníngeos (1%), alopecia (<1% a 2%), dolor abdominal (≤6%), náusea/vómitos (4% a 6%).

<1%: insuficiencia hepática aguda, fracaso renal agudo, anemia aplásica, agranulocitosis, eritema multiforme, granulocitopenia, hepatitis, reacción de hipersensibilidad, leucopenia, neutropenia, pancitopenia, rash, síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia, urticaria.

Es rara la supresión de la médula ósea tipo agranulocitosis, anemia aplásica, granulocitopenia, leucopenia, y pancitopenia. La elevación de las transaminasas es reversible. Está indicado suspender el tratamiento si las enzimas hepáticas doblan los valores superiores de normalidad.

Metabolismo:

Sustrato del CYP1A2 (menor), CYP3A4 (menor).

Interacciones:

Aminoquinolinas (Antimaláricos pueden disminuir la concentración del albendazol. Tocilizumab puede disminuir la concentración de los sustratos del CYP3A4

Interacciones con alimentos:

Debe ser administrado con comidas ricas en grasa.

Factor de riesgo para el embarazo:

C: En estudios con animales se ha observado un efecto teratogénico y no debe ser usado durante el embarazo si es posible. Las mujeres deben ser aconsejadas de evitar el embarazo por lo menos un mes después del tratamiento. Si ocurre el embarazo, está indicado suspender el albendazol. La excreción en la leche materna es desconocida.

Farmacodinámica/Cinética:

Distribución: se distribuye bien dentro de los quistes y en líquido cefalorraquídeo. Se une a proteínas en un 70%. El metabolismo es hepático; hay un efecto amplio de primer paso; las vías incluyen una rápida sulfoxidación a sus metabolitos activos (sulfoxido de albendazol), hidrólisis y oxidación. Eliminación de la vida media: 8-12 horas. Tiempo para alcanzar el pico en

suero: 2-5 horas. La excreción en orina (<1% como metabolito activo); heces (De Silva 1997)

Ivermectina (C₉₅H₁₄₆O₂₈)

La ivermectina es una lactona macro cíclica semisintética derivada de las avermectinas (lactonas). Es el fármaco antihelmíntico más potente y de amplio espectro conocido.

Como resultado de un trabajo conjunto entre Merck, la oficina de investigación de Omura y el instituto de investigación de Kitasato, se descubrieron en 1979 las avermectinas. Estas se obtuvieron de los cultivos del moho de tierra *Streptomyces avermitilis*, de las tierras de la ciudad de Ito en Kawana-Japón. Se conocen 8 tipos de avermectinas. La ivermectina fue semisintetizada a partir de las avermectinas para asegurar su eficacia y seguridad. Tiene la más potente actividad contra nematodos y garrapatas. Se utilizó inicialmente con fines veterinarios en 1981 y aprobada para uso en humanos en 1987 (Campbell 1991), año en que Merck dispensó la ivermectina de forma gratuita a través de la OMS para la oncocercosis (Zaha 2000).

Mecanismo de acción:

La ivermectina inhibe el sistema de neurotransmisión del parásito de un modo distinto a los benzimidazoles. En nematodos y artrópodos, la ivermectina se une selectivamente, con una fuerte afinidad, a los canales de cloro dependiente de glutamato que se encuentran en células nerviosas y musculares de los invertebrados. Esto lleva a una mayor permeabilidad frente a los iones de cloro en la membranas celulares, produciendo una hiperpolarización de las células nerviosas o musculares y consecuentemente la muerte del parásito. Sin embargo, en mamíferos, la ivermectina no penetra en el sistema nervioso central y consecuentemente no inhibe la neurotransmisión dependiente de GABA (Campbell 1991).

Dosis:

Para estrogiloidosis crónica, ivermectina es administrado de forma oral a una dosis de 200 mcg/kg oral dosis única, durante 2 días o 2 dosis separadas por 14 días. Para la estrogiloidosis diseminada o hiperinfección se ha usado una

dosis de 200 mcg/kg/día oral durante 2 días y repetir en 2 y 4 semanas (Marco 2011). También se ha usado en la oncocercosis, ascariosis, filariosis, Gnatostomiosis, pediculosis, sarna y trichuriasis (UpToDate 2012).

También puede ser administrada por vía rectal como enema de retención durante 7 días con mejoría clínica en 72 horas (Tarr 2003). La administración parenteral de ivermectina ha sido usada como tratamiento compasivo en pacientes con estrongiloidosis diseminada o hiperinfección y que padecen de íleo o importante deterioro clínico. También se han probado fórmulas de uso veterinario a dosis subcutáneas de 200 mcg/kg cada 48 horas en pacientes con íleo, intubados o por indicación médica, con buenos resultados (Marty 2005; Pacanowski 2005; Salluh 2005).

Reacciones Adversas significativas:

>10%: reacción tipo Mazzotti (con oncocerca): prurito (28%), fiebre (23%), compromiso de piel (23%; incluyendo edema/urticaria), linfadenitis (1%-14%), linfadenomegalia (3%-13%), artralgias/sinovitis (9%)

1% a 10%: taquicardia (4%), edemas (3%), edema facial (1%), hipotensión ortostática (1%), mareo (3%), prurito (3%), diarrea (2%), náusea (2%), eosinofilia (3%), leucopenia (3%), elevación del ALT (2%), elevación del AST (2%)

<1% distensión abdominal, anemia, anorexia, uveítis anterior, exacerbación de asma, dolor de espalda, elevación de la bilirrubina, dolor torácico, corioretinitis, coroiditis, coma, confusión, hemorragia conjuntival (asociado con oncocercosis), conjuntivitis, constipación, disnea, encefalopatía (raro y asociado con loiasis), edema de párpados, fatiga, incontinencia fecal, cefalea, hepatitis, hipotensión, incremento del INR (con uso de warfarina), queratitis, letargia, leucopenia, cambios en el estado mental, mialgias, dolor de cuello, rash, ojo rojo, convulsiones, somnolencia, dificultad para caminar, síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica, tremor, incontinencia urinaria, urticaria, vértigo, pérdida breve de visión, vómitos, debilidad. (Ottesen 1994, UpToDate 2012)

Metabolismo

Sustrato de CYP3A4, Glicoproteína P

Interacciones:

Ivermectina puede disminuir los niveles de los sustratos de la glicoproteína P/ABCB1 y aumentar los niveles de los sustratos de la Glicoproteína P/ABCB1. También puede incrementar el efecto anticoagulante de los antagonistas de la vitamina K. Azitromicina: puede elevar los niveles séricos de ivermectina y tocilizumab puede disminuir los niveles de los sustratos del CYP3A4

Interacciones con alimentos

La biodisponibilidad se incrementa 2,5 veces cuando se toma después de alimentos ricos en grasa.

Factor de riesgo para el embarazo

C: En estudios con animales se ha observado un efecto teratogénico; de otro lado se clasifica a la Ivermectina como de categoría C. Ivermectina no está recomendada para uso en el embarazo. Si bien los estudios durante el embarazo son limitados, muchos de los programas de tratamiento en masa no han identificado un riesgo alto de deformaciones fetales o neonatales en gestantes tratadas con la ivermectina durante el primer y segundo trimestre.

Tampoco se recomienda durante la lactancia. La ivermectina alcanza bajas concentraciones en leche materna y concentraciones menores en el plasma materno. La concentración pico de ivermectina en leche maternal aparece a las 4-12 horas después de la dosis oral. En un estudio, la dosis diaria infantil calculada fue de 2,75 mcg/kg en un niño de 1 mes de edad, dosis en la que no se espera que cause efectos adversos. El fabricante y la CDC no tienen datos de seguridad en niños menores de 15 kg y la CDC no recomienda el uso de ivermectina en mujeres que dan de lactar. (Merck 2007, UpToDate 2012)

Farmacodinámica/Cinética:

Inicio de acción: efecto pico del tratamiento de estrogiloidosis: 3 meses. Bien absorbido. Volumen de distribución: 3-3,5 L/kg (hombres saludables); no cruza la barrera hematoencefálica. Unión a proteínas: ~93%. El metabolismo es hepático vía CYP3A4 (mayor), CYP2D6 (menor) y CYP2E1 (menor). La

biodisponibilidad se incrementa con comidas grasas. Eliminación de la vida media: ~18 horas. Tiempo hasta alcanzar el pico en suero: ~4 horas. La excreción es fecal; la excreción en orina es de menos del 1% (Gonzalez 2008).

Tratamiento de elección

Muchos expertos opinan en la actualidad que la ivermectina es el tratamiento de elección para la estrogiloidosis crónica basados en la eficacia de algunos ensayos clínicos, el perfil de seguridad del fármaco y su fácil administración. Sin embargo la mayoría de los ensayos publicados sobre tratamiento de estrogiloidosis son de baja calidad metodológica por lo que abundan en la literatura reportes de casos y estudios no comparativos. Si a esto sumamos que los ensayos hasta ahora publicados difieren en el tipo de población incluida, esquemas de tratamiento y métodos diagnósticos se entiende lo difícil en sostener que existe un mejor tratamiento para la estrogiloidosis. Hasta antes de la aparición de las avermectinas se usaban los benzimidazoles con eficacia comparable a la posteriormente descubierta ivermectina. Respecto al tratamiento de la estrogiloidosis diseminada y síndrome de hiperinfección no existen ensayos clínicos comparativos por la poca prevalencia y retraso en el diagnóstico. Consecuentemente los esquemas de tratamiento se basan en reportes de casos basados en el tratamiento de estrogiloidosis crónica. Tampoco existen metaanálisis de estudios comparativos en estrogiloidosis crónica por lo que en la actualidad las recomendaciones se basan en opinión de expertos sin poderse cuantificar la eficacia del mejor tratamiento y su perfil de seguridad. La disponibilidad y el precio de los fármacos es otro inconveniente para el tratamiento de la estrogiloidosis. Dado que la estrogiloidosis tiene un carácter global, urge saber otras opciones del tratamiento antiparasitario en casos de falta de disponibilidad de los fármacos o en los casos de imposibilidad de administración (contraindicaciones, reacciones alérgicas, etc.).

Justificación

El presente trabajo se justifica porque esta parasitosis es un problema de salud pública en áreas endémicas, especialmente entre la población más desfavorecida, así como porque es una enfermedad emergente en los países desarrollados merced a los viajes y a la inmigración. A esto hay que sumar el carácter oportunista y la evolución potencialmente fatal en personas inmunodeprimidas o con infección por el HTLV-I. Como parasitosis encuadrada por la OMS dentro del grupo de las enfermedades desatendidas, no es esperable un programa de investigación terapéutica ambicioso en el futuro. Por estos motivos, resulta pertinente conocer las mejores opciones terapéuticas entre las disponibles hoy en día, con la intención de optimizar el tratamiento y los cuidados de los pacientes infectados.

Hipótesis

La ivermectina es más eficaz que los benzimidazoles (tiabendazol y albendazol) en el tratamiento de la estrogiloidosis crónica

Objetivo primario

Evaluar la eficacia de la ivermectina en comparación con (tiabendazol y albendazol), en el tratamiento de la estrogiloidosis crónica en niños y adultos, medida como cura parasitológica, mediante la realización de una revisión sistemática de la literatura y un metaanálisis de los datos obtenidos.

Objetivos secundarios:

Evaluar la eficacia de la ivermectina según la dosis administrada en comparación con tiabendazol y albendazol.

Evaluar la eficacia de la ivermectina según el grupo etario (adultos, niños o ambos) en comparación con tiabendazol y albendazol.

Evaluar la eficacia de la ivermectina según el grupo de población (área endémica o área no endémica) en comparación con tiabendazol y albendazol.

Evaluar la seguridad (reacciones adversas) de la ivermectina en comparación con tiabendazol y albendazol.

MATERIAL Y MÉTODOS

Criterios para considerar estudios para esta revisión

Tipos de estudios

Ensayos clínicos aleatorizados enmascarados o no.

Tipos de participantes

Persona (niños y adultos) con estrongiloidosis crónica confirmado por algún examen parasitológico en heces (≥ 2 muestras positivas) o portador de anticuerpos positivos contra *Strongyloides stercoralis*.

También se incluyeron personas de alto riesgo (neoplasias hematológicas, trasplantado de riñón o médula ósea, hipogammaglobulinemia, desnutrición, infección por HTLV-1 y tratamiento con corticoides).

Tipos de intervenciones

Benzimidazoles (incluyendo tiabendazol y albendazol) versus ivermectina, o diferentes dosis de albendazol. Todas las formulaciones eran orales.

Tipos de resultados

Primario: eliminación de la infección (examen parasitológico negativo) o disminución de más de dos títulos de anticuerpos por inmunofluorescencia.

Secundario: todas las causas de mortalidad.

Eventos adversos

Se recogieron las reacciones adversas descritas en los estudios categorizándose de la siguiente manera:

Reacciones adversas graves (que requiere ingreso hospitalario o prolongación de un ingreso previo; incapacidad persistente o significativa o peligro vital).

Reacciones adversas que llevan a la suspensión del tratamiento.

Todas las reacciones adversas.

Métodos de búsqueda para identificación de estudios

Se intentó identificar todos los ensayos clínicos relevantes sin importar el idioma, fecha de publicación o estado de publicación (publicado, no publicado, en prensa y en progreso).

Búsqueda electrónica

Se realizó una búsqueda de las siguientes bases de datos usando los términos de búsqueda detallados en el APÉNDICE 3: Se realizó una búsqueda de los potenciales estudios disponibles en el Registro Central de Ensayos Clínicos de la Colaboración Cochrane (CENTRAL), en la biblioteca Cochrane de revisiones sistemáticas y en las bases de datos bibliográficas MEDLINE (1966 hasta julio 2012); EMBASE (1980 hasta julio 2012); LILACS (hasta julio 2012).

Búsqueda en otros recursos

Resúmenes de conferencias

También se consultaron los resúmenes de los congresos anuales de la Sociedad Americana de Medicina Tropical y del Congreso Europeo en Medicina Tropical por medio de la ISI Web of Knowledge.

Organizaciones y compañías farmacéuticas

Para ayudar a identificar ensayos no publicados en proceso de publicación se contactó con organizaciones relevantes incluyendo institutos de medicina

tropical y de enfermedades infecciosas en Japón, Perú y compañías farmacéuticas como Merck Sharp & Dhome.

Listas de referencia

También se buscó en las listas de referencia de todos los estudios identificados por los métodos anteriores.

Recolección de información y análisis

Criterios de Selección

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados que compararon la eficacia de ivermectina vs benzimidazoles en la infestación crónica por *Strongyloides stercoralis*. No se incluyeron estudios sin comparador activo. No hubo restricciones de edad, idioma u origen geográfico de los pacientes.

Selección de estudios

Se realizó la búsqueda con la asistencia de Vittoria Lutje, la analista del Grupo de Enfermedades Infecciosas de la Cochrane (Cochrane Infectious Diseases Group: CIDG) y se identificaron los estudios por título y resumen. En el caso de que un estudio fuera considerado potencialmente incluíble en la revisión se accedió al texto completo a través de la biblioteca Cochrane o la Agencia Laín Entralgo. Posteriormente con la ayuda de dos revisores independientes de la búsqueda (Juan Echevarria y Frine Samalvides) determinaron la inclusión o exclusión de los ensayos basados en los criterios de elegibilidad. Se revisaron todos los ensayos incluidos para asegurar que no hubiera ensayos repetidos. Si diferentes partes de un mismo ensayo eran reportados en diferentes publicaciones, se reunió la información en uno sólo. También se intentó contactar a los autores de los estudios potencialmente relevantes para determinar su elegibilidad. Se determinó la razón de exclusión de los estudios que no fueron incluidos en la sección: "Características de los estudios excluidos. En los casos en los que hubo discrepancias, un tercer revisor (Eduardo Gotuzzo) resolvió la inclusión o exclusión del estudio basándose en

los criterios de elegibilidad preestablecidos, la información disponible que los autores proporcionaron o en la relevancia clínica del ensayo.

Determinación del riesgo de sesgos en los estudios incluidos

Dos revisores (Juan Echevarria y Frine Samalvides) determinaron el riesgo de sesgo de forma independiente para cada ensayo, utilizando una ficha de elegibilidad basada en los criterios puntualizados en el manual de revisiones sistemáticas e intervenciones de la Cochrane (Higgins 2009) que son:

1. Generación de la secuencia de aleatorización

Se describió para cada estudio incluido el método usado para generar una secuencia de aleatorización en detalle suficiente para permitir una determinación de si se han producido grupos comparables. Se clasificó el método usado como: adecuado (algún proceso cierto de aleatorización como por ejemplo tablas de números de aleatorios, generador por ordenador de números aleatorios), inadecuado (algún proceso no aleatorio como asignar el tratamiento según la fecha de nacimiento, número de historia médica) y no claro.

2. Ocultamiento de la secuencia de aleatorización

Se describió para cada estudio incluido el método usado para ocultar la secuencia de aleatorización y determinar si la asignación de la intervención podría haber sido prevista con antelación o durante el reclutamiento o si cambió durante la asignación. Se clasificó el método usado como adecuado (por ejemplo aleatorización telefónica o central, sobres sellados y numerados consecutivamente); inadecuado (secuencia aleatoria abierta, sobres abiertos, alternancia, fecha de nacimiento) y no claro.

3. Enmascaramiento

Se describió para cada estudio incluido el método usado para enmascarar la asignación del tratamiento a los participantes o el personal del estudio. Se consideró que los estudios eran de bajo riesgo de sesgo si eran ciegos o si a juicio de los investigadores consideraban que la falta de ciego no podría haber afectado a los resultados. Se clasificó el método como: adecuado, inadecuado

o no claro para participantes; adecuado, inadecuado o no claro para investigadores y adecuado, inadecuado o no claro para el analista de los resultados.

4. Información incompleta (comprobación de suspensión, abandono y desviaciones del protocolo).

Se describió el método para cada estudio incluido y para cada resultado o tipo de resultado, la integridad de los datos incluyendo deserción y exclusiones del análisis. También se describió las razones de deserción o exclusión reportadas en los ensayos y si la información faltante era equilibrada entre los grupos o se relacionó con los resultados.

En los casos en que la información fue suficientemente reportada o pudo ser aportada por los autores de los ensayos, se volvió a incluir la información perdida en el análisis. Sin embargo, esto no se aplicó a ninguno de los estudios incluidos. No se especificó un nivel de falta de información para determinar si un estudio era adecuado. Se clasificó el método como adecuado, inadecuado o no claro.

Extracción y procesamiento de la información

Se extrajo información de los ensayos como los métodos que se usaron, los participantes, las intervenciones y los resultados. Se buscó si la información de los ensayos tenía múltiples publicaciones y se intentó contactar con los autores de los ensayos para aclarar información perdida o insuficiente. Se obtuvieron los números de participantes aleatorizados y el número analizado en cada grupo de tratamiento, características de los resultados obtenidos, fecha del ensayo, autores del ensayo, lugar del ensayo, soporte económico (especificado, conocido o desconocido), diseño (descrito como aleatorizado o no), participantes (estrongiloidosis confirmada), intervenciones (tipo de tratamiento, días, dosis), resultados (fracaso terapéutico, erradicación del parásito, eventos adversos). Para resultados dicotómicos se registró el número de participantes experimentando el evento en cada grupo del ensayo.

También se obtuvo información como las marcas de los fármacos usadas, dosis, edad de los participantes, criterios diagnósticos y lugar del ensayo. Se analizó la información utilizando el programa Rev Man 5 (Review Manager 5).

Medida del efecto del tratamiento

Se utilizó como medida resumen ponderada el riesgo relativo (RR), calculado según el método de Mantel-Haenszel, de la eficacia de ivermectina en comparación con la de los benzimidazoles (proporción de pacientes con respuesta a ivermectina en comparación con la proporción de pacientes con respuesta a benzimidazoles), acompañado de su intervalo de confianza del 95%.

Determinación de la heterogeneidad

Se evaluó la heterogeneidad calculando el estadístico I^2 y el estadístico chi cuadrado para heterogeneidad con un nivel del 10% de significación estadística. Se consideró que la heterogeneidad era significativa si el I^2 fue mayor del 30% o hubo un valor bajo de P menor de 0,10 en la prueba Chi^2 para heterogeneidad.

Síntesis de Información

Se usó el programa Rev Man para el análisis estadístico. Se usó el riesgo relativo (RR) para datos dicotómicos de los ensayos incluidos y se presentó cada resultado con un intervalo de confianza del 95%. Se estratificaron los resultados según la comparación de los fármacos estudiados.

Se utilizó un modelo de efectos fijos (fixed-effect) para combinar los datos de los ensayos donde era razonable asumir un mismo efecto del tratamiento. Se realizó un análisis mediante un modelo de efecto aleatorio (random-effect), cuando se detectó una heterogeneidad suficiente para esperar que los efectos del tratamiento difirieran entre los ensayos o si se detectó una heterogeneidad estadística. En el caso de utilizar un modelo de efecto aleatorio, se presentaron los resultados como un efecto promedio de tratamiento con un intervalo de

confianza del 95% y los estadísticos T^2 e I^2 . Para el análisis de eventos adversos se determinó el número de participantes que experimentaron los eventos adversos de los que fueron tratados al menos con una dosis. Se calculó el RR de la misma manera que la eficacia si los ensayos eran lo suficientemente similares en sus definiciones de eventos adversos. Los datos de los ensayos que solo reportaron el número de eventos adversos no fueron incluidos en el análisis dado que un individuo podría tener más de un eventos adverso reportado. Si los eventos adversos fueron reportados por grupos aleatorizados se incluyeron los datos en los análisis.

Análisis por subgrupos e investigación de heterogeneidad

Se determinó la heterogeneidad entre los ensayos visualizando los “forest plots”, calculando el estadístico I^2 y calculando el estadístico chi cuadrado para heterogeneidad con un nivel del 10% de significación estadística. Si se identificó una heterogeneidad sustancial se investigó dicha heterogeneidad usando un análisis por subgrupos. Si la heterogeneidad fue detectada y era apropiado combinar los ensayos se usó un modelo de efectos aleatorios (random-effects model).

Se planificó realizar el siguiente análisis por subgrupos para la variable resultado:

1. Según tipo de fármaco (tiabendazol, albendazol e ivermectina)
2. En función de la edad: adultos, niños y ambos
3. Según dosis de ivermectina: dosis simple y dosis doble
4. tipo de población (procedente de área endémica o no endémica)

Análisis de sensibilidad

Se realizó un análisis de sensibilidad excluyendo los estudios de peor calidad (alto riesgo de sesgo) sobre el desenlace primario (eficacia de los antiparasitarios).

Sesgo de publicación

Se exploró el sesgo de publicación usando un gráfico de embudo (funnel plot).

RESULTADOS

Descripción de los estudios

Resultados de la búsqueda

La búsqueda identificó 45 registros y 3 reportes en conferencias. Después de eliminar duplicados (44 estudios) y leer el título y el resumen se descartaron 4 por no ser ensayos clínicos. De los 40 ensayos clínicos, doce reunieron los criterios de inclusión y 28 fueron excluidos principalmente por no ser aleatorizados (ver FIGURA 1). Finalmente de los doce estudios, sólo nueve fueron metaanalizados porque ivermectina era uno de los grupos de comparación. Los otros 3 estudios se excluyeron del metaanálisis. Los ensayos fueron realizados en el Sudeste Asiático, África, Estados Unidos, Italia y Francia.

Estudios incluidos

De los doce ensayos clínicos (1280 participantes), nueve evaluaron la comparación entre ivermectina versus benzimidazoles los cuales fueron metaanalizados. En los otros tres ensayos se realizaron otras comparaciones: en uno se comparó albendazol versus tiabendazol y en dos ensayos compararon diferentes dosis de albendazol entre sí (ver TABLA 1).

En tres ensayos que evaluaron ivermectina, se especificó la marca del fármaco (dos especificaron Mectizan de Merck Sharp Dome y uno Vermectin de Atlantic Laboratories Co. Ltd.). Cinco ensayos evaluaron albendazol versus ivermectina (Datry 1994, Marti 1996, Nontasut 2005, Suputtamongkol 2008 y Suputtamongkol 2011) cuatro ensayos evaluaron tiabendazol versus ivermectina (Adenusi 2003; Bisoffi 2011; Gann 1994; Salazar 1994). Solo un ensayo comparó albendazol versus tiabendazol (Pitisuttithum 1995) y dos ensayos compararon diferentes dosis de albendazol (Chanthavanich 1989, Singthong 2006). Para los resultados primarios, los 12 ensayos reportaron tasas de curación mediante diferentes métodos diagnósticos. Hubo diferencias en el tiempo de seguimiento entre los ensayos (ver TABLA 1).

La prueba de Baermann en heces fue el método diagnóstico usado en cinco ensayos, el cultivo en placa de Agar fue usado en tres ensayos, el método de concentración de formol-éter fue usado en un ensayo, el cultivo de Harada-Mori fue usado en dos ensayos, el método de inmunofluorescencia de anticuerpos en un ensayo, el examen directo en heces fue usado en cinco ensayos y el método de Kato-Katz fue usado en tres ensayos. El número de muestras de heces aportado por los participantes varió entre 2 a 9, pero los resultados de cada muestra no fue siempre reportado. Solo un ensayo utilizó inmunofluorescencia además de los métodos parasitológicos convencionales (Bisoffi 2011).

Un ensayo fue conducido en 1989 (Chanthavanich 1989), poco tiempo después de que albendazol fuese introducido en el mercado, cinco ensayos fueron conducidos en la década de los 90 y seis en el nuevo milenio. Un ensayo involucró a niños hasta los 12 años, otro ensayo incluyó pacientes hasta los 22 años, cinco ensayos reclutaron a niños y a adultos (sin hacer subgrupos por edad) y cinco ensayos reclutaron sólo a adultos. En ocho ensayos, los participantes incluyeron población reclutada de áreas endémicas (Sudeste asiático y África) y en los otros cuatro ensayos incluyeron población de áreas no endémicas (veteranos de guerra, inmigrantes, refugiados y viajeros).

Todos los resultados de los ensayos fueron presentados en base a un análisis por protocolo (no por intención a tratar). Sólo un ensayo (Suputtamongkol 2008) presentó ambos resultados pero para esta revisión se utilizó los datos por protocolo dado que ninguno de los otros ensayos era por intención a tratar. La mejoría clínica reportada por los participantes y registrada por una entrevista médica fue evaluada en sólo un ensayo (Gann 1994). Hubo muchos eventos adversos reportados pero no hubo muertes atribuidas a la administración de los fármacos ni por la misma enfermedad. Tampoco se especifica si la reacción adversa reportada aparece en aquellos que al menos tomaron una dosis.

Los participantes que fueron excluidos de los ensayos clínicos fueron aquellos que hubieron recibido algún fármaco con efecto anti filaria 6 meses antes o algún antihelmíntico 72 horas antes, alergias al fármaco del estudio, alguna prueba que sugiera estrongiloidosis diseminada, enfermedades neurológicas y mentales, nefropatía grave, hepatopatía grave, anemia grave o cardiopatía,

mujeres en edad fértil que no usaban métodos anticonceptivos, embarazadas, lactancia materna, viajes planeados a países endémicos antes del seguimiento y falta de consentimiento.

Estudios excluidos

Veintiocho ensayos fueron excluidos de la revisión, la mayoría por no ser aleatorizados (ver TABLA 3).

1. Ivermectina versus benzimidazoles (metaanálisis)

Nueve ensayos realizaron esta comparación (Adenusi 2003, Bisoffi 2011, Datry 1994, Gann 1994, Marti 1996, Nontasut 2005, Salazar 1994, Suputtamongkol 2008 y Suputtamongkol 2011).

Riesgo de sesgo

Generación de la secuencia de aleatorización

Los métodos usados para generar la secuencia de aleatorización fueron adecuados en los seis ensayos que usaron tablas de números aleatorios (Adenusi 2003, Bisoffi 2011, Gann 1994, Marti 1996, Salazar 1994 y Suputtamongkol 2011). Los métodos no fueron claros en los restantes ensayos.

Ocultamiento de la secuencia de aleatorización

No hubo ensayos que emplearan ocultamiento de la secuencia de aleatorización.

Enmascaramiento

Ningún ensayo fue ciego pero se consideró que la falta de enmascaramiento no determinó un alto riesgo de sesgo dado que la medición de los resultados fue determinada por procedimientos objetivos (estudios parasitológicos).

Variables resultado incompletas

Durante el periodo de seguimiento activo se reportaron en 4 estudios pérdidas en el seguimiento del 25% al 37%. Sin embargo el análisis de todos ellos fue por protocolo por lo que se excluyeron las pérdidas en el análisis final.

Efectos de las intervenciones

Se realizó un análisis de sensibilidad para determinar si excluyendo los estudios con alto riesgo de sesgo podría haber afectado los resultados. En general el análisis no cambió sustancialmente la dirección, magnitud o intervalos de confianza de la estimación del efecto.

Cura Parasitológica

Los nueve ensayos con 1072 participantes, midieron la cura parasitológica en periodos de seguimiento variables (desde las 2 semanas hasta los 30 meses) y mostraron un efecto a favor de la eficacia de ivermectina: RR 1,35 (IC 95% 1,13 – 1,62) (FIGURA 3).

Cuando se analizaron los estudios según la dosis de ivermectina, hubo ocho brazos de tratamiento en los que se utilizó una dosis única de 200µg/Kg al día y tres brazos de tratamiento donde se usaron dos dosis de 200µg/Kg al día. En ambos casos el RR de respuesta a favor de la ivermectina fue favorable: RR 1,40 (IC 95% 1,14–1,71) para una dosis y RR 1,28 (IC 95% 0,84–1,97) para las dos dosis. Al realizar este subanálisis se dividió el estudio de Suputtamongkol (Suputtamongkol 2011) en dos subgrupos, siendo el RR total y sus intervalos de confianza distintos al global. Esta división artificial simula el efecto de que existe un estudio más que se agrega al análisis, aunque la realidad es que es un solo estudio el que se divide en dos subgrupos (FIGURA 4).

El análisis por subgrupos de edad mostró un efecto beneficioso de la ivermectina en comparación con los benzimidazoles en los tres grupos estudiados: adultos (RR 1,39; IC 95% 1,17-1,64), adultos y niños (RR 1,13; IC 95% 0,96-1,33) y niños (RR 1,84; IC 95% 1,52-2,23). La diferencia en la magnitud del efecto entre los tres subgrupos probablemente se deba más a la diferencia de diseño de cada estudio (FIGURA 5).

Se realizó un análisis por subgrupos según la dosis de ivermectina y según el tipo de benzimidazol. En todos los casos el RR de respuesta a favor de ivermectina fue favorable: RR 1,08 (0,96-1,21) para una dosis de ivermectina versus tiabendazol y RR 1,64 (1,28-2,10) para una dosis de ivermectina versus albendazol.

No se observaron grandes diferencias en las proporciones de respuesta según que el tipo de población fuera de área endémica (RR 1,42; IC95% 1,10 – 1,83) y no endémica (RR 1,26; IC95% 0,95 – 1,66) (FIGURA 6).

Tampoco se observaron grandes diferencias en las proporciones de respuesta cuando se comparó la ivermectina con cada uno de los benzimidazoles por separado: RR 1,08 (IC 95% 0,99-1,17) con tiabendazol y RR 1,61 (IC95% 1,28-2,02) con albendazol (FIGURA 7).

Hubo solo dos ensayos que incluyeron participantes inmunocomprometidos (Suputtamongkol 2008 y Suputtamongkol 2011) que mostró un efecto total a favor de ivermectina con una dosis simple (200 ug al día). La mortalidad en el ensayo del 2011 fue reportada sin tener relación con el tratamiento usado (se reportaron 15 muertes en relación a las enfermedades subyacentes como tumores sólidos, neoplasias hematológicas, diabetes, lupus, infarto de miocardio y sepsis).

Muerte

No hubo casos fatales relacionados al tratamiento usado.

Eventos adversos

Se describieron menos reacciones adversas en el grupo de ivermectina que en el grupo de los benzimidazoles (RR 0,46; IC 95% 0,28 – 0,73), siendo este efecto más patente en la comparación con tiabendazol (RR 0,31; IC95% 0,20 – 0,48) (FIGURA 9). Las reacciones adversas más frecuentes en el grupo de ivermectina fueron: mareo (5-50%), fatiga (6-13%), prurito (3%-12%), diarrea (3-10%), cefalea (9-10%), tos (7%), fiebre (6%), constipación (3-5%), vómitos (5%), exantema (5%), somnolencia (4%) y náuseas (3%); en el grupo de tiabendazol: desorientación (15-89%), fatiga (50-79%), náuseas (8-68%), mareo (25-72%), anorexia (17-58%), malestar general (19%), debilidad (17%), cefalea (17%), insomnio (17%), diarrea (14%), mialgias (8%), exantema (8%) y dolor abdominal (5%), y en el grupo de albendazol: mialgias (13%), cefalea (10%), diarrea (3-10%), debilidad (9%), dolor abdominal (7-8%), vómitos (3-8%), mareo (3-6%), constipación (5%), tos (5%), náuseas (3-4%), insomnio

(4%), exantema (4%) y malestar general (3%). Únicamente un paciente (que tomaba tiabendazol) interrumpió el tratamiento por una reacción adversa (náuseas). No se describieron reacciones adversas graves.

En todos los grupos se observó una modesta elevación de transaminasas, sugiriendo hepatotoxicidad, después de la administración de benzimidazoles o ivermectina. Posteriormente los niveles de transaminasas se normalizaron en el transcurso de 3 a 4 semanas.

Sesgo de publicación

El análisis del sesgo de publicación se vio limitado por el bajo número de estudios. La asimetría se evidenció sobre todo en los ensayos clínicos con menor peso en el análisis, que mostraron una mayor magnitud del efecto beneficioso de la ivermectina. Por el contrario, en los estudios de mayor tamaño no hubo prácticamente asimetría y el efecto de ivermectina detectado fue mucho menos marcado (ver FIGURA 10).

Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad excluyendo los estudios con alto riesgo de sesgo (Datry 1994, Gann 1994, Marti 1996, Nontasut 2005 y Suputtamongkol 2008) mostraron un efecto a favor de la eficacia de ivermectina: RR 1,19 (IC 95% 1,00– 1,41).

2. Ivermectina versus Tiabendazol

Cuatro ensayos hicieron esta comparación (Adenusi 2003, Bisoffi 2011, Gann 1994, Salazar 1994).

Cura parasitológica

Tres ensayos compararon ivermectina a una dosis simple de 200 ug/kg y tiabendazol 25 mg/kg dos veces al día por 3 días (Adenusi 2003, Bisoffi 2011, un grupo del estudio de Salazar 1994). Dos ensayos compararon ivermectina a una dosis de 200 ug/kg por 2 días y tiabendazol 25 mg/kg dos veces al día por tres días (Gann 1994, Salazar 1994) este último ensayo tenía tres grupos:

Ivermectina 200 ug/kg por 1 día, por 2 días y tiabendazol 25mg/kg dos veces al día por 3 días). Los estudios mostraron un efecto a favor de la eficacia de la ivermectina comparado al tiabendazol: RR: 1,08, (IC 95% 0.99-1,17) (ver FIGURA 7).

Muerte

No hubo casos fatales.

Eventos adversos

Los eventos adversos reportados en el grupo de tiabendazol fueron náusea, fatiga, malestar general, mareos, anorexia, dolor abdominal, cefalea y desorientación. En el grupo de ivermectina, los eventos adversos reportados fueron constipación, fatiga, náusea, mareo, fiebre, prurito y cefalea. Los eventos adversos fueron más prevalentes en el grupo de tiabendazol. Ninguno de ellos fue suficientemente incapacitante para limitar las actividades de la vida diaria exceptuando la desorientación y las náuseas en el grupo de tiabendazol.

En solo un ensayo se observó una modesta elevación de transaminasas sugiriendo hepatotoxicidad (Gann 1994).

3. Ivermectina versus Albendazol

Cinco ensayos realizaron esta comparación (Nontasut 2005, Marti 1996, Suputtamongkol 2008, Suputtamongkol 2011, Datry 1994).

Cura Parasitológica

Las comparaciones de Ivermectina a una dosis de 200 ug/kg dosis única y albendazol 400 mg dos veces al día por 5 días (Nontasut 2005), o albendazol 400 mg por día por 3 días (Marti 1996, Datry 1994) o albendazol 400 mg dos veces al día por 7 días (Suputtamongkol 2008, Suputtamongkol 2011) mostraron un efecto a favor de la eficacia de ivermectina: RR: 1,61 (IC 95% 1,28-2,02) (ver FIGURA 7).

Muerte

No hubo casos fatales.

Eventos adversos

Los eventos adversos reportados en el grupo de albendazol fueron mareos, diarrea, cefalea, tos, náusea y prurito. En el grupo de ivermectina, los eventos adversos reportados fueron hiporexia, mareo, diarrea, prurito, cefalea, tos, fiebre, náusea y somnolencia. Los síntomas reportados en el grupo de albendazol fueron reportados con más frecuencia que en el grupo de ivermectina. Ninguno de estos últimos fueron incapacitantes de las actividades de la vida diaria.

En cuatro ensayos se observó, después de la administración de albendazol o ivermectina, una modesta elevación de transaminasas sugiriendo hepatotoxicidad (Suputtamongkol 2008, Suputtamongkol 2011, Nontasut 2005, Datry 1994). Otras anormalidades reportadas fueron anemia y leucopenia en el grupo de ivermectina (Datry 1994). Los niveles de transaminasas regresaron a sus valores normales en el periodo de un mes y las anormalidades hematológicas desaparecieron en 2 meses.

4. Albendazol versus Tiabendazol

Solo un ensayo realizó esta comparación (Pitisuttithum 1995).

La comparación de albendazol en una dosis de 400 mg dos veces al día por 5 días y tiabendazol 1 gramo dos veces al día por 5 días mostró una mayor eficacia de curación de tiabendazol 100% vs 96%: RR: 1,04 (IC 95% 0,88-1,22). No se reportaron casos fatales. Los eventos adversos más frecuentes en el grupo de tiabendazol fueron insomnio, anorexia, náusea, debilidad, cefalea, exantema y mialgia. En el grupo de albendazol, los eventos adversos fueron náusea, diarrea, debilidad, cefalea, insomnio, exantema y mialgia. Ninguno de ellos fueron eventos adversos incapacitantes. También se observó una modesta elevación de transaminasas sugiriendo hepatotoxicidad en el grupo de albendazol. Los niveles de transaminasas regresaron a sus valores normales en el transcurso de 3 semanas.

5. Albendazol versus Albendazol (>dosis)

Dos ensayos realizaron esta comparación (Chanthavanich 1989, Singthong 2006).

Cura Parasitológica

El uso de una mayor dosis de albendazol dada a 400 mg cada 12 horas en 2 dosis por 5 días o 400 mg cada 24 horas por 3 días consecutivos y repetido una semana después, comparado a una menor dosis dado a 400 mg cada 12h en 2 dosis por 3 días o 400 mg cada 24 horas por 3 días consecutivos, no incrementó significativamente la proporción de cura parasitológica: RR 1,05 (IC 95% 0,93-1,17) (FIGURA 8).

Muerte

No hubo casos fatales.

Eventos adversos

Los eventos adversos reportados fueron vómitos, dolor abdominal, mareo, malestar y somnolencia en ambos grupos pero leve y transitorios. No se reportaron anomalías en los valores de transaminasas.

DISCUSION

Resumen de los principales resultados

En esta revisión se ha detectado un efecto superior de ivermectina, en términos de eficacia y seguridad, en comparación con los benzimidazoles en general.

Según los ensayos incluidos, parece no haber diferencias en cuanto al efecto de usar una dosis única o dos dosis de ivermectina, pero esta afirmación no es concluyente dado que la evidencia proviene de tres ensayos que utilizaron dos dosis de ivermectina y que tienen un pequeño tamaño muestral.

Cuando se analizaron los ensayos por edad (adultos y niños) y según la población incluida (de áreas endémicas y no endémicas), el efecto beneficioso de la ivermectina sobre los benzimidazoles se mantuvo.

En cuanto a seguridad de los fármacos, la alteración analítica más frecuentemente reportada en los participantes que recibieron benzimidazoles fue la elevación de transaminasas. Sin embargo, el impacto clínico de esta reacción adversa no fue grave y todos los participantes recuperaron sus valores normales en aproximadamente 3 semanas. El síntoma más importante reportado fueron las náuseas y desorientación, en aquellos que recibieron tiabendazol. Es importante destacar que los eventos adversos fueron pobremente reportados, sin embargo ningún ensayo reportó eventos adversos graves.

Los dos únicos ensayos que incluyeron participantes inmunocomprometidos mostraron una mayor eficacia en el grupo de ivermectina, incluso con una preparación utilizada en veterinaria.

La calidad metodológica de los estudios en su mayor parte no fue óptima. Ningún ensayo clínico utilizó un método adecuado de ocultamiento de la secuencia de aleatorización ni tampoco fueron ciegos.

La mejor evidencia en medicina: revisiones sistemáticas y metanálisis

Tradicionalmente los autores de revisiones y libros de texto han identificado estudios relevantes a través de métodos ad hoc. Este tipo de revisiones de corte narrativo pueden estar muy influenciadas por distintos factores al margen de la evidencia científica, afectando a las conclusiones obtenidas y distorsionando el análisis de la realidad. Entre estos factores pueden citarse: la importancia subjetiva dada a cada uno de los estudios, los criterios usados para juzgar dichos estudios podrían no haber sido establecidos de forma objetiva, determinados autores o revistas son citados con mayor frecuencia, los intereses personales o empresariales. Los criterios podrían incluir el tipo de estudio, el tamaño del estudio, la reputación de los investigadores y las revistas donde fueron publicados. Tales criterios podrían tener cierta validez pero el problema es que no hayan sido explícitamente definidos. Como resultado, diferentes expertos revisando el mismo material podrían llegar a diferentes conclusiones. Como reacción a este tipo de revisiones narrativas, aparecieron las revisiones sistemáticas. Como el mismo nombre lo dice, este tipo de revisiones sigue una sistemática en su método el cual se encuentra explícitamente detallado como ocurre en cualquier protocolo de investigación, lo que permitiría poder ser reproducido por otros. Actualmente se acepta como una buena práctica que se describan al detalle los métodos de los ensayos incluidos, las razones de exclusión de los mismos, los factores usados para dar la correspondiente importancia a dichos ensayos, los métodos usados para consolidar los resultados y las conclusiones. Por ello, las revisiones sistemáticas constituyen el centro del desarrollo de la medicina basada en la evidencia (Elwood 2007).

Las revisiones sistemáticas son un resumen estructurado, objetivo y reproducible de los resultados de los ensayos disponibles y proporcionan un alto nivel de evidencia sobre la eficacia de las intervenciones. Basada en la mejor información disponible sobre las intervenciones exploran la evidencia o las pruebas a favor o en contra de la efectividad de los tratamientos en circunstancias específicas. Su objetivo es facilitar la toma de decisiones a los médicos, pacientes, administradores y otros implicados en la asistencia sanitaria. Por ello, una revisión sistemática es un estudio diseñado, planificado y conducido cuidadosamente para responder a una pregunta clínica específica.

Dentro de este proceso de revisiones sistemáticas, el metaanálisis consiste en el proceso y métodos estadísticos que permiten obtener medidas resumen del efecto de la intervención motivo de estudio en la revisión sistemática. Permite además explorar variables que pueden influir en el efecto o si existe una variación significativa entre los estudios. Una revisión sistemática no necesita incluir un metaanálisis, no siempre es posible o relevante, pero un metaanálisis es solo relevante si se basa en la información aportada por una revisión sistemática. Uno de los principales valores del metaanálisis es que puede demostrar diferencias entre los resultados de los ensayos y puede llevar a explicaciones de tales diferencias. Si la diferencia encontrada es anticipada, es decir que se ha previsto por razones lógicas o a partir de otros resultados, entonces los resultados son razonablemente robustos. De lo contrario la interpretación debe ser cuidadosa y debe ser considerada para la generación de una nueva hipótesis.

Pocos años después de haber sido publicado el que se considera el primer ensayo clínico de tratamiento para la tuberculosis (Medical Research Council 1948), se reportó una revisión comparativa de 3 estudios sobre tratamiento para la tuberculosis (Daniels 1952). Los procedimientos para el desarrollo de los metaanálisis fueron por primera vez implementados en la década de 1930 y extensamente aplicados en ciencias sociales. La aplicación de los metaanálisis en ciencias biomédicas data de la década de 1970 y principios de 1980. Sin embargo, una aplicación precoz del metaanálisis puede ser encontrado en un artículo publicado en 1907 por Joseph Goldberger, epidemiólogo famoso por sus estudios pioneros en pelagra. Esta fue una revisión de 44 estudios sobre la frecuencia de bacteriuria en pacientes con fiebre tifoidea (Winkelstein 1998).

Desde 1980 se ha publicado numerosas revisiones sistemáticas y metaanálisis como resultado del desarrollo de los métodos estadísticos para combinar el resultado de numerosos estudios para proporcionar la mayor y mejor información disponible. Otro avance importante que ha impulsado el desarrollo de las revisiones sistemáticas es la tecnología de la información a través de cada vez más potentes sistemas informáticos que ayudan en la búsqueda de estudios y en el procesamiento estadístico de los datos. Finalmente la creación

de la Colaboración Cochrane es el corolario de todos los esfuerzos para universalizar la mejor evidencia disponible en medicina.

En 1992 en Inglaterra, se creó el centro Cochrane con la ayuda del programa de desarrollo e investigación del servicio británico de salud (NHS). Fue llamado así en honor al profesor Archie Cochrane quien con una larga trayectoria en epidemiología argumentó que debía demostrarse la efectividad de toda intervención en salud a través de un ensayo clínico aleatorizado, en la medida de lo posible (Cochrane 1972). Finalmente el centro Cochrane se transformó en una red internacional llamada Colaboración Cochrane. El objetivo de la colaboración es preparar y disseminar las revisiones sistemáticas de intervenciones usando los métodos de metaanálisis. Muchas de esas revisiones son restringidas a ensayos clínicos aleatorizados y controlados pero el trabajo se extiende a metaanálisis de estudios observacionales.

La principal limitación de los metaanálisis son las propias limitaciones de los ensayos clínicos incluidos, es decir la calidad metodológica. Otra importante limitación es el sesgo de publicación que consiste en que se desconoce el efecto de los estudios que no llegan a publicarse por razones editoriales. Rosenthal lo describió como el problema del “cajón del archivo” y que se resume de esta forma: “las revistas están llenas del 5% de estudios con error tipo I, mientras el cajón del archivo del laboratorio está lleno con el 95% de los estudios que muestran resultados no significativos” (Rosenthal 1979). Otra importante limitación que se deriva de esto es la búsqueda de los ensayos publicados y no publicados. De no considerar los términos apropiados de búsqueda se puede encontrar demasiados ensayos innecesarios los cuales muchos de ellos no reúnen las condiciones necesarias para ser incluidos en una revisión o en su defecto pocos ensayos según el formato de búsqueda.

Interpretación de los resultados

En esta revisión se han incluido estudios con una importante diversidad de población. La población que está prevalentemente afectada es la que reside en áreas endémicas. Sin embargo, también se está viendo estrombiloidosis crónicas en áreas no endémicas. Esta población incluía veteranos de guerra, inmigrantes, refugiados y viajeros. Es a su vez la más susceptible, en Europa,

de padecer estrongiloidosis. Este grupo está cada vez cobrando mayor importancia en los últimos tiempos, dado el amplio movimiento de las personas por cuestiones turísticas, laborales o conflictos armados. Las enfermedades importadas adquieren cada vez mayor protagonismo y necesidad de entrenamiento y experiencia de tratamiento por parte de los profesionales sanitarios.

El hecho de que en áreas endémicas, la población infantil es la más afectada por las enfermedades parasitarias y que dicho grupo etario es el más empobrecido y desnutrido refuerza la importancia del control de enfermedades parasitarias en población vulnerable. Se describe una importante alteración de la integridad de la mucosa intestinal en pacientes desnutridos y estos cambios pueden tener repercusiones funcionales en la habilidad del huésped para combatir infecciones (Olsen 2009, Stephenson 2000). Esta hipótesis puede explicar la gravedad de la infección por estrongiloidosis sin evidencia clínica de inmunosupresión en personas viviendo en países en vías de desarrollo (Genta R 1989). Otro hecho importante a destacar en la población infantil es que no hay datos sobre eficacia de tratamiento para estrongiloidosis en pacientes menores de 5 años.

Respecto al control de la enfermedad en áreas de alta endemicidad especialmente en niños, los hallazgos de esta revisión sugieren que ivermectina podría ser efectiva en disminuir la prevalencia de infección. Sin embargo, estos resultados deben ser considerados con precaución. Es cierto que la cura parasitológica es un factor muy importante tanto para el control de la enfermedad en la población así como para el paciente individual y contaminación del medio donde vive, pero el parásito puede producir muchas reinfecciones en el mismo huésped por largos periodos de tiempo. Sin embargo, estos datos no provienen de tal población y por lo tanto no podrían ser extrapolados tan fácilmente.

Se conoce que las personas con alto riesgo de desarrollar enfermedad diseminada son pacientes con cierto compromiso de la inmunidad como aquellos que usan corticoides, fármacos inmunosupresores, infectados por el Virus Linfotrópico de células T humanas (HTLV-I) o malnutridos. Ensayos

clínicos con esta población son escasos dado el número reducido de casos. Reporte de casos de tratamiento para pacientes inmunocomprometidos favorece a la ivermectina sobre los benzimidazoles. Sin embargo la mortalidad es alta, a pesar del tratamiento.

Respecto a la infección por VIH, solo los 2 estudios de Suputtamongkol incluyeron pacientes con esta infección. Ambos reunían un bajo número de pacientes tratados con azoles e ivermectina. No hay datos en los 2 estudios respecto a las tasas de curación o fracaso en dichos pacientes específicamente. En la literatura se ha abordado el tema de la coinfección de VIH y estrongiloidosis y la prevalencia de estrongiloidosis es mayor en la población infectada por VIH comparada con la población general. Estudios realizados en áreas endémicas en Sudamérica y África muestran diferencias significativas (Marcos 2011). Sin embargo, no se ha encontrado correlación entre estrongiloidosis diseminada e infección por VIH. Sólo se han reportado en la literatura médica 40 casos de hiperinfección y diseminación de estrongiloidosis en pacientes infectados por VIH y muchos de ellos también estaban recibiendo corticoides (Siegel 2012). La infección por VIH resulta primariamente en una inmunodeficiencia celular principalmente de los linfocitos CD4. Dentro de la población de linfocitos CD4 hay una mayor disminución de los linfocitos T helper con actividad Th1. Estos producen una variedad de citoquinas que modulan la respuesta inmune celular (IFN- γ , IL-2, TNF- α). Las células Th2 y sus citoquinas (IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13) no se ven significativamente comprometida, e incluso en algunos estudios se han visto incrementadas, por lo que la respuesta antihelmíntica de los Th2 está preservada en los pacientes VIH. Las IL-4 e IL-5 son las que estimulan la producción de IgE la cual estimula la degranulación de los mastocitos y migración de los eosinófilos para atacar a los parásitos. Por ello, es probable que la actividad Th2 sea la responsable de prevenir la diseminación de la estrongiloidosis en pacientes infectados por VIH (Siegel 2012).

Por otro lado, el tratamiento antirretroviral para la infección de VIH está asociado a una mejora en la inmunidad y consecuentemente en la respuesta inflamatoria inespecífica. Se han reportado 5 casos de síndrome inflamatorio de

reconstitución inmune (IRIS) en pacientes con hiperinfección por estrongiloidosis. Tres de ellos tuvieron un síndrome compatible con infección diseminada y dos pacientes habían recibido corticoides previo al diagnóstico por lo que no está claro si la infección fue precipitada por el IRIS (Haddow 2009). En áreas endémicas donde la coinfección de estrongiloidosis y VIH puede verse con relativa frecuencia se desconoce cuándo debe iniciarse el tratamiento para estrongiloidosis en relación con el tratamiento antirretroviral. Lo que sí está claro es que debe ser obligatorio realizar pruebas de detección de estrongiloidosis en pacientes VIH que provienen de áreas endémicas e iniciar un tratamiento precoz antes del inicio del tratamiento antirretroviral. Probablemente la mejor opción sea administrar el tratamiento parasiticida antes o simultáneamente con el tratamiento antirretroviral.

Respecto al esquema de tratamiento, la mayoría de los estudios sólo han incluido dos esquemas de tratamiento para la ivermectina: dosis única y dosis doble. Esto solo da posibilidad para estudiar dos esquemas que son efectivos. La razón de dar dos dosis con un intervalo de 2 semanas entre ellas tiene que ver con el ciclo del parásito. En estudio experimentales se ha observado que desde el momento de la infección por vía percutánea, hasta que el parásito madura en el intestino, pasan dos semanas, completándose el ciclo en 3 a 4 semanas (Zaha 2000). Ivermectina no es activa sobre las larvas migrantes. En la actualidad, algunos expertos recomiendan empíricamente dosis repetidas, argumentando que la clásica dosis única es frecuentemente insuficiente para erradicar la infección, especialmente en inmunocomprometidos (Biggs 2009, Montes 2010). Si bien ivermectina es bien tolerado y dosis repetidas no han reportado casos de toxicidad en los ensayos incluidos, parece no justificable dar dos dosis como primera opción, salvo en los casos de inmunosupresión que como se ha afirmado previamente se basa en opinión de expertos por falta de ensayos clínicos en ese grupo de población. El mayor inconveniente de este esquema es la adherencia al tratamiento por el que el paciente tendría que regresar a las 2 semanas, estando probablemente asintomático. En áreas endémicas rurales, donde la adherencia y seguimiento de los pacientes tratados es de difícil control, probablemente sea más viable un tratamiento de

dosis única como en los casos de oncocercosis y un seguimiento posterior para determinar reinfecciones. Sin embargo, el costo que implica la búsqueda de los pacientes y la realización de pruebas diagnósticas para seguimiento sea mayor que el de un esquema de dos dosis de ivermectina. En áreas donde la ivermectina no sea fácilmente accesible una monodosis sería más factible.

Respecto a los síntomas clínicos, cabe mencionar que en ninguno de los estudios que incluyeron pacientes sintomáticos se tomó como cura el criterio clínico. En los pacientes infectados con *S. stercoralis*, no existe una presentación de síntomas típicos, por lo que los médicos en países desarrollados tienen una baja sospecha clínica de la entidad y rara vez es reconocida o tratada apropiadamente. Por ello, no se conoce con exactitud el impacto que puede tener la infección en este contexto (Boulware 2007, Agrawal 2009). Debido a su única habilidad para mantenerse y replicarse en el huésped, estrongiloidosis es considerada una infección global y olvidada. Puede perdurar después de la primoinfección durante décadas y producir infecciones sobreañadidas o diseminación en pacientes inmunosuprimidos con una alta tasa de mortalidad. Finalmente en esta revisión se ha analizado información principalmente relacionada a infectividad y se ha asumido una significancia estadística similar a la significancia clínica dado que no es probable que pequeñas diferencias en el efecto de los fármacos estudiadas pueda significar grandes riesgos en efectos clínicos.

Respecto a los métodos diagnósticos, todos los ensayos incluidos han utilizado diversos métodos diagnósticos con diferente sensibilidad y especificidad para reportar resultados de curación. Sin embargo cada ensayo se dio en un tiempo determinado y en condiciones diversas dependiendo del tipo de población, la infraestructura del laboratorio y los medios para llevar a cabo los ensayos. Estas condiciones a su vez son un aspecto bastante semejante a la realidad en los medios en que se diagnostica la estrongiloidosis, dada la amplia distribución geográfica del parásito, y podrían haber afectado la comparabilidad de las tasas de curación especialmente donde la reinfestación es posible. No obstante, es poco probable que los resultados se hayan afectado significativamente al no ser muy prolongados los periodos de tiempo de

evaluación post tratamiento. No existen revisiones sistemáticas de métodos diagnósticos en estrongiloidosis, lo cual es un tema bastante interesante de analizar.

En relación a las reacciones adversas, ninguno de los ensayos ha reportado reacciones graves. En esta revisión todos los ensayos han reportado que no se ha presentado ninguna reacción grave a los fármacos estudiados. Estudios de seguridad no han demostrado eventos adversos graves en pacientes tratados con ivermectina y varias revisiones de toxicología en ivermectina y farmacología han concluido que es un fármaco seguro. Desde 1980 se empezó a usar ivermectina en ensayos clínicos con pacientes con oncocercosis siendo altamente eficaz para la forma dérmica y ocular, comparado a dietilcarbamazina (Crump 2011). A una dosis simple de 150 ug/kg, la ivermectina reduce la cantidad de microfilarias en piel y ojos. (Greene 1991). En áreas endémicas la dosis se repite cada 6 a 12 meses. Al disminuir el número de microfilarias en la piel, los tratamientos masivos a la población reducen la transmisión de esta enfermedad vectorial. Las reacciones adversas más frecuentes de los pacientes tratados con oncocercosis están en relación a la reacción del huésped contra las microfiliarias e incluyen prurito, reacciones papulares cutáneas, mareo, edema facial o de miembros y en raros casos inflamación ocular (Greene 1991). Estas reacciones son leves (Ejere 2012). No se han observado reacciones graves en mujeres embarazadas tratadas inadvertidamente en áreas endémicas (Pacque 1990). Por todo esto, en la actualidad, la ivermectina es el tratamiento de elección para la enfermedad por oncocerca e incluso ha demostrado su contribución a la eliminación de la transmisión en algunas áreas endémicas de África (Traore 2012).

En la revisión sistemática, además de los 9 estudios sobre los cuales se ha realizado el metaanálisis se han incluido 3 estudios en los cuales la ivermectina no es uno de los fármacos que se compara. Estos 3 estudios (Chanthavanich 1989, Pitisuttithum 1995 y Singthong 2006) aportan información sobre la eficacia de una dosis menor o mayor de albendazol y la homogeneidad de los estudios que incluyeron albendazol y su comparación con tiabendazol.

También aportan información de seguridad de los fármacos dado que son fármacos disponibles que se pueden usar como alternativas a ivermectina en lugares donde carecen de ella.

Fortalezas

La diversidad de la población incluida en los ensayos hace de esta revisión que los datos puedan ser extrapolados a los diversos grupos de población principalmente afectados por estrongiloidosis crónica (áreas endémicas y no endémicas).

Esta es la primera revisión sistemática sobre tratamiento para estrongiloidosis crónica que con sus resultados refuerza el uso de ivermectina como tratamiento de elección para estrongiloidosis crónica.

Los ensayos clínicos incluidos en esta revisión han podido ser analizados por subgrupos demostrando la mayor eficacia de ivermectina frente a los benzimidazoles en todos ellos.

Los resultados de este metaanálisis eran esperables, es decir que se han previsto por razones lógicas, por lo que son resultados razonablemente robustos.

Debilidades

Dosis ideal. Si bien se han explorado solo dos esquemas de tratamiento para ivermectina, los estudios son de baja potencia por lo que queda por resolver cuál es el esquema de dosis ideal. La falta de información en esta revisión impide explorar esta pregunta.

Diferencia en los grupos etarios. En cuatro ensayos (Adenusi 2003, Bissofi 2011, Datry 1994 y Gann 1994) se incluyen adultos y niños en los resultados

pero no se hace una diferenciación entre ambos por lo que no se conoce la eficacia por grupos etarios en esos cuatro ensayos.

Heterogeneidad en cuanto al reporte de síntomas. Sólo 6 ensayos clínicos reportaron síntomas en los participantes incluidos en los estudios (Bisoffi 2011, Chanthavanich 1989, Gann 1994, Marti 1996, Suputtamongkol 2008, Suputtamongkol 2011), siendo la mayoría gastrointestinales. Sólo en un estudio los participantes fueron reportados como asintomáticos (Nontasut 2005). Del resto no hay información reportada al respecto.

Heterogeneidad en cuanto a los métodos diagnósticos. Todos los estudios han utilizado diversos métodos diagnósticos para reportar cura parasitológica, teniendo cada prueba diferente sensibilidad y especificidad. Hay estudios que utilizaron métodos directos y los hay que utilizaron cultivo en agar, IFAT y Baermann.

Calidad de la evidencia. Respecto al riesgo de sesgos, la mayoría de los estudios no reportaron si la secuencia de aleatorización fue oculta así como un 33% de ellos no describió el método de aleatorización. Los dos únicos estudios en los que se describieron los métodos de aleatorización y ocultamiento de la secuencia de aleatorización fueron aquellos publicados en el 2011 (Bisoffi 2011 y Suputtamongkol 2011). El análisis conjunto de ambos estudios, los de mejor calidad metodológica, también mostró un efecto beneficioso de ivermectina en comparación con albendazol (RR 1,27; IC 95% 0,92-1,75). En cuanto al enmascaramiento, se consideró que la falta de ella no determinó un alto riesgo de sesgo dado que la medición de los resultados (cura) fue determinado por procedimientos objetivos (estudios parasitológicos). Alguno de los ensayos incluidos fue conducido en la década de 1980 con estándares de calidad metodológica que no alcanzan los altos estándares actuales que se esperan de un ensayo clínico. Sin embargo, los tamaños del efecto son tan marcados que es improbable que la calidad metodológica pueda sustancialmente sesgar o interferir con los efectos y las diferencias reportadas.

Sesgos potenciales en el proceso de revisión. Los ensayos con ivermectina y benzimidazoles han mostrado altos niveles de incertidumbre alrededor de sus efectos estimados como se demuestra en la amplitud de los intervalos de confianza. Sin embargo, los números pequeños de participantes de algunos ensayos podrían enteramente explicar los niveles de incertidumbre. Otro punto importante es que los resultados de los ensayos podrían estar sobrevalorados dado que se presentaron en base a un análisis por protocolo y no por intención a tratar.

Diferencias con estudios similares

No hay estudios similares. Existe una revisión sistemática publicada en el 2009 (Mittermayer 2009) sobre profilaxis en síndrome de hiperinfección por estrongiloidosis. El objetivo era determinar esquemas de profilaxis en el síndrome de hiperinfección de pacientes reumatológicos inmunodeprimidos. En esa revisión no se encontraron estudios de profilaxis. Sugieren un esquema de profilaxis basado en opinión de expertos de 200 ug/kg/día por 2 días que se repite a las 2 semanas. No existen ensayos clínicos al respecto.

Significado de los hallazgos

Estos resultados refuerzan el uso de ivermectina como tratamiento de elección para la estrongiloidosis crónica.

Es importante para los pacientes contar con un antiparasitario altamente eficaz y de bajo costo como es la ivermectina. Sin embargo es importante destacar que si bien el fármaco es barato, es difícil su adquisición en algunas áreas endémicas, dado que prevalecen las presentaciones para uso en veterinaria. Incluso en países desarrollados el fármaco no es fácilmente asequible, dado que estrongiloidosis no es una enfermedad prevalente.

Estos resultados son importantes para el personal sanitario a la hora de elegir el fármaco de elección para la estrongiloidosis. Desde hace varios años se conoce que la ivermectina es altamente eficaz por lo que dado que es un fármaco seguro no se tendría que limitar su uso. En pacientes con algún tipo de inmunosupresión también la ivermectina ha demostrado su eficacia en los dos ensayos clínicos incluidos en esta revisión y en numerosos reportes de casos por lo que su uso está más que probado. Además su potencial de interacciones es muy bajo.

Dado que es una enfermedad considerada como desatendida porque afecta principalmente a poblaciones socioeconómicamente pobres, con importante repercusión en la población infantil y en personas económicamente activas, se prevé que el impacto del control de la enfermedad con un tratamiento eficaz es significativo. No se han hecho estimaciones de pérdidas económicas sufridas por el enfermo ni a nivel poblacional ni a nivel del porcentaje de familias o de personas que sufren un perjuicio económico debido a la estrongiloidosis, pero el ejemplo de oncocercosis y su potencial erradicación en Centroamérica y en algunas regiones de África alienta la esperanza de que en esas mismas áreas también se pueda controlar o erradicar la infección. Sin lugar a dudas las medidas de desparasitación en masa de áreas endémicas debe estar respaldado por políticas sanitarias de mejora en los servicios básicos de la población. Estos deberían ser planes a corto plazo que los expertos en política sanitaria deberían considerar a la hora de planificar los planes de control de enfermedades transmisibles.

Preguntas o áreas sin contestar

Son necesarios ensayos clínicos de diseño adecuado para investigar las siguientes áreas:

- Dosificación y frecuencia de administración de ivermectina para identificar las dosis (dosis única, doble dosis o dosis múltiples) más apropiadas para el tratamiento y la profilaxis en diversas situaciones clínicas (pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos), que mejoren la eficacia y faciliten la adherencia.

- Una revisión sistemática de estudios observacionales, incluyendo reporte de casos, para documentar la toxicidad potencial y tolerancia de los fármacos en pacientes inmunocomprometidos y en pacientes menores de 5 años.
- Una revisión sistemática de métodos diagnósticos de estrongiloidosis, para documentar el método diagnóstico más eficaz.
- Estudios de farmacocinética y farmacodinamia en pacientes refractarios a ivermectina.

CONCLUSIONES

1. Los resultados de este metaanálisis de 9 ensayos clínicos sugieren que la ivermectina es significativamente superior en términos de eficacia y tolerabilidad en comparación con los benzimidazoles (albendazol y tiabendazol) para el tratamiento de la estrongiloidosis crónica. Ivermectina mostró mejor actividad en general cuando la eficacia se analizó por subgrupo de edad, área de procedencia y tipo de benzimidazol.
2. El perfil de seguridad de todos los fármacos estudiados fue bueno siendo tiabendazol el peor tolerado. No se describieron reacciones adversas graves, no obstante, la información aportada por los ensayos clínicos en términos de seguridad fue escasa.
3. No se pudo determinar si dos dosis de ivermectina fueron mejores que una, al no existir una suficiente evidencia experimental.
4. Hacen falta ensayos clínicos para determinar la dosis y duración del tratamiento más eficaz de ivermectina en pacientes inmunocompetentes e inmunosuprimidos, así como una revisión sistemática sobre métodos diagnósticos para la estrongiloidosis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Estudios incluidos

Adenusi 2003

Adenusi A, Oke

A, Adenusi O. Comparison of ivermectin and thiabendazole in the treatment of uncomplicated human *Strongyloides stercoralis* infection. *African Journal of Biotechnology* 2003;2(11):466-469.

Bissoffi 2011

Bissoffi Z, Buonfrate D, Angheben A, Boscolo M, Anselmi M, Marocco S, Monteiro G, Gobbo M, Bissoffi G, Gobbi F. Randomized Clinical Trial on Ivermectin versus Thiabendazole for the treatment of Strongyloidiasis. *Plos Neglected Tropical Diseases* 2011;5(7):1-6.

Chanthavanich 1989

Chanthavanich P, Nontasut P, Prarinyanuparp V, Nguankiat S. Repeated doses of Albendazole against strongyloidiasis in Thai children. *Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth* 1989;20(2):221-226.

Datry 1994

Datry A, Hilmarsdottir I, Mayorga R, Lyagoubi M, Gaxotte P, Biligui S, Chodakewitz J, Neu D, Danis M, Gentilini M. Treatment of *Strongyloides stercoralis* infection with ivermectin compared with albendazole: results of an open study of 60 cases. *Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1994;88:344-345.

Gann 1994

Gann P, Neva F, Gam A. A randomized trial of single and two dose ivermectin versus thiabendazole for treatment of strongyloidiasis. *The Journal of Infectious Diseases* 1994;169:1076-1079.

Marti 1996

Marti H, Haji H, Savioli L, Chwaya H, Mgeni A, Ameir J, 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. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1996;55(5):477-481.

Nontasut 2005

Pongnant N, Chatree M, Surapol S, Sutep F, Adulsak V. Prevalence of strongyloidiasis in northern thailand and treatment with ivermectin vs albendazole. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2005;36(2):442-444.

Pitisuttithum 1995

Pitisuttithum P, Supanaranond W, Chindanond D. A randomized comparative study of Albendazole and Thiabendazole in chronic strongyloidiasis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1995;26(4):735-738.

Salazar 1994

Salazar S, Berk S, Howe D, Berk S. Ivermectin vs Thiabendazole in the treatment of strongyloidiasis. *Infections in Medicine* 1994;11(1):50-59.

Singthong 2006

Singthong S, Intapan P, Wongsaraj T, Maleewong W. Randomized comparative trial of two high dose Albendazole regimens for uncomplicated human strongyloidiasis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2006;37(suppl 3):32-34.

Suputtamongkol 2008

Suputtamongkol Y, Kungpanichkul N, Silpasakorn S, Beeching N. Efficacy and safety of a single-dose veterinary preparation of ivermectin versus 7-day high-dose albendazole for chronic strongyloidiasis. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2008;31:46-49.

Suputtamongkol 2011

Suputtamongkol Y, Premasathian N, Bhumimuang K, Waywa D, Nilganuwong S, Karuphong E, Anekthanon T, Wanachiwanawin D, Silpasakorn S. Efficacy and safety of single and double doses of Ivermectin versus 7-day high dose Albendazole for chronic strongyloidiasis. *Plos Neglected Tropical Diseases* 2011;5(5):1-7.

Estudios excluidos

Archibald 1993

Archibald L, Beeching N, Gill G, Bailey J, Bell D. Albendazole is effective treatment for chronic strongyloidiasis. Quarterly Journal of Medicine 1993;86:191-195.

Beus 1991

Beus A. A comparative study of thiabendazole and mebendazole in strongyloidiasis [Poredbeno ispitivanje tiabendazola i mebendazola u strongiloidozi]. Lijec Vjesn 1989;111:98-101.

Bezjak 1968

Bezjak B. A clinical trial of thiabendazole in strongyloidiasis. Am J Trop Med Hyg 1968;17(5):733-736.

Chaun 1967

Chaun H. The treatment of chronic strongyloidiasis with thiabendazole. Trans R Soc Trop Med Hyg 1967;61(6):812-816.

Franz 1963

Franz K. Clinical trials with thiabendazole against human strongyloidiasis. Amer J Trop Med 1963; 12:211-214

Grove 1982

Grove D. Treatment of strongyloidiasis with thiabendazole: an analysis of toxicity and effectiveness. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 1982;76:114-118.

Gupte 1975

Gupte S. Treatment of strongyloidiasis. Indian Pediatrics 1975;12(7):611.

Huapaya 2003

Huapaya P, Epinoza Y, Huiza A, Sevilla C, Vildosola H. Treatment for Strongyloides stercoralis with ivermectin and thiabendazole [Tratamiento de Strongyloides stercoralis con ivermectina y thiabendazole]. Anales de la Facultad de Medicina 2003;64(2):89-93.

Igual 2004

Igual R, Ultra C, Soler E, Sanchez P, Matogo J, Rodriguez D. Efficacy and safety of ivermectin and thiabendazole in the treatment of strongyloidiasis. Expert Opin Pharmacother 2004;5(12):2615-2619.

Krubwa 1974

Krubwa F, Gatti F, Lontie M, Nguete K, Vandepitte J, Thienpont D. Quarterly administration of mebendazole to suburban school children [Administration trimestrielle de Mebendazole en milieu scolaire suburbain]. Med Trop 1974;34(5):679-687.

Marcos 2005

Marcos L, Terashima A, Samalvides F, Alvarez H, Lindo F, Tello R, Canales M, Demarini J, Gotuzzo E. Thiabendazole for control of Strongyloides stercoralis infection in a hyperendemic area of Peru [Thiabendazol para el control de la infección por Strongyloides stercoralis en una zona hiperendémica en el Perú]. Revista Gastroenterologica del Peru 2005;25:341-348.

Mojon 1987

Mojon M, Bo Nielsen P. Treatment of Strongyloides stercoralis with Albendazole. A cure rate of 86 per cent. Zbl Bakt Hyg 1987;263(4):619-624.

Naquira 1989

Naquira C, Jimenez G, Guerra J, Bernal R, Nalin D, Neu D, Aziz M. Ivermectin for human strongyloidiasis and other intestinal helminths. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 1989;40(3):304-309.

Nimura 1992

Nimura S, Hirata T, Zaha O, Nakamura H, Kouchi A, Uehara T, Uechi H, Ohshiro J, Shikiya K, Kinjo F, Saito A. Clinical study of albendazole therapy for strongyloidiasis. Kansenshogaku Zasshi 1992;66(9):1231-1235.

Oyakawa 1991

Oyakawa T, Kuniyoshi T, Arakaki T, Higashionna A, Shikiya K, Sakugawa H, Kadena K, Kitsukawa K, Kinjo F, Saito A, and et al. New trial with thiabendazole for treatment of human strongyloidiasis. Kansenshogaku Zasshi 1991;65(3):304-310.

Portugal 2002

Portugal R, Schaffel R, Almeida L, Spector N, Nucci M. Thiabendazole for the prophylaxis of strongyloidiasis in immunosuppressed patients with hematologic diseases: a randomized, double-blind placebo-controlled study. Haematologica 2002;87(6):663-664.

Pungpak 1987

Pungpak S, Bunnag D, Chindanond D, Radmoyos B. Albendazoles in the treatment of strongyloidiasis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1987;18(2):207-210.

Reynoldson 1997

Reynoldson J, Behnke J, Pallant L, Macnish M, Gilbert F, Giles S, Spargo R, Thompson R. Failure of pyrantel in treatment of human hookworm infections (*Ancylostoma duodenale*) in the Kimberley region of north west Australia. *Acta Tropica* 1997;68(3):301-312.

Rossignol 1983

Rossignol J, Maisonneuve H. Albendazole: placebo-controlled study in 870 patients with intestinal helminthiasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1983;77(5):707-711.

Schaffel 2000

Schaffel R, Nucci M, Portugal R, Castro M, Ferrerira S, Almeida L, Spector N, Pulcheri W. Thiabendazole for the treatment of strongyloidiasis in patients with hematologic malignancies. *Clinical of Infectious Diseases* 2000;31:822-824.

Shikiya 1990

Shikiya K, Kuniyoshu T, Higashionna A, Arakaki T, Oyakawa T, Kadena K, Kinjo F, Saito A. Treatment of strongyloidiasis with mebendazole and its combination with thiabendazole. *Kansenshogaku Zasshi* 1990;64:1408-1415.

Shikiya 1991

Shikiya K, Kinjo N, Ikema M, Yamashiro A, Uechi H, Oyakawa T, Kinjo F, Saito A, Nakamura H, Ohwan T, et al. Comparison of efficacy of powder and tablet of mebendazole in the treatment of strongyloidiasis. *Kansenshogaku Zasshi* 1991;65(6):681-686.

Shikiya 1992

Shikiya K, Zaha O, Niimura S, Nakamura H, Nakayoshi T, Kochi A, Uehara T, Uechi H, Ohshiro J, Kinjo F, Saito A. Clinical study of eradicated and resistant patients to treatment with ivermectin for strongyloidiasis. *Kansenshogaku Zasshi* 1992;66(7):935-943.

Shikiya 1994

Shikiya K, Zaha O, Niimura S, Uehara T, Ohshiro J, Kinjo F, Saito A, Asato R.. Clinical study on ivermectin against 125 strongyloidiasis patients. *Kansenshogaku Zasshi* 1994;68(1):13-20.

Steinmann 2008

Steinmann P, Zhou X.-N. Du Z.-W. Jiang J.-Y. Xiao S.-H. Wu Z.-X. Zhou H. Utzinger J. Tribendimidine and albendazole for treating soil-transmitted helminths, *Strongyloides stercoralis* and *Taenia* spp.: Open-label randomized trial. *PLoS Negl Trop Dis* 2008;2(10):e322.

Taniuchi 2001

Taniuchi M, Verweij JJ, Noor Z, et al. High throughput multiplex PCR and probe-based detection with Luminex beads for seven intestinal parasites. *Am J Trop Med Hyg* 2011; 84:332-337.

Toma 2000

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.

Whitworth 1991

Whitworth JA, Morgan D, Maude G, McNicholas A, Taylor D. A field study of the effect of ivermectin on intestinal helminths in man. *Transaction Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1991;85:232-234.

Zaha 2004

Zaha O, Hirata T, Uchima N, Kinjo F, Saito A. Comparison of anthelmintic effects of two doses of ivermectin on intestinal strongyloidiasis in patients negative or positive for anti-HTLV-1 antibody. *Journal of Infection and Chemotherapy* 2004;10:348-351.

Bibliografija

Adams 2003

Adams M, Page W, Speare R. Strongyloidiasis: an issue in aboriginal communities. *Rural and Remote Health* 2003;3:1-6.

Adenusi 2003

Adenusi A, Oke A, Adenusi O. Comparison of ivermectin and thiabendazole in the treatment of uncomplicated human *Strongyloides stercoralis* infection. *African Journal of Biotechnology* 2003;2(11):466-469.

Agrawal 2009

Agrawal V, Agarwal T, Ghoshal U. Intestinal strongyloidiasis: a diagnosis frequently missed in the tropics. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009 Mar;103(3):242-6

Anamnart 2010

Anamnart W, Pattanawongsa A, Intapan P, Maleewong W.. Factors affecting recovery of *Strongyloides stercoralis* larvae: an approach to a newly modified formalin-ether concentration technique for diagnosis of strongyloidiasis.. *J ClinMicrobiol* 2010;48:97-100.

Archibald 1993

Archibald L, Beeching N, Gill G, Bailey J, Bell D. Albendazole is effective treatment for chronic strongyloidiasis. *Quarterly Journal of Medicine* 1993;86:191-195.

Atul 2005

Atul S, Ajay D, Ritambhara N, et al. An unusual case of malabsorption in an immunocompetent host. *J Ayub Med Coll Abbottaband* 2005;17:85-86.

Berk 1987

Berk S, Verghese A, Alvarez S, Hall K, Smith B. Clinical and epidemiologic features of strongyloidiasis. A prospective study in rural Tennessee. *Archives of Internal Medicine* 1987;147(7):1257-61.

Ben-Youssef 2005

Ben-Youssef R, Baron P, Edson F, et al.: *Strongyloides stercoralis* infection from pancreas allograft: case report. *Transplantation* 2005; 80: 997-998.

Bethony 2006

Bethony J, Brooker S, Albonico M, Geiger SM, Loukas A, Diemert D, et al. Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. *Lancet* 2006;367(9521):1521-32.

Beus 1991

Beus A. A comparative study of thiabendazole and mebendazole in strongyloidiasis [Poredbeno ispitivanje tiabendazola i mebendazola u strongiloidozi]. *Lijec Vjesn* 1989;111:98-101.

Bezjak 1968

Bezjak B. A clinical trial of thiabendazole in strongyloidiasis. *Am J Trop Med Hyg* 1968;17(5):733-736.

Biggs 2009

Biggs B, Caruana S, Miharshahi S, Jolley D, Leydon J, Chea L, et al. Management of chronic strongyloidiasis in immigrants and refugees: is serologic testing useful? Am J Trop Med Hyg. 2009 May;80(5):788-91.

Bissoffi 2011

Bissoffi Z, Buonfrate D, Angheben A, Boscolo M, Anselmi M, Marocco S, Monteiro G, Gobbo M, Bissoffi G, Gobbi F. Randomized Clinical Trial on Ivermectin versus Thiabendazole for the treatment of Strongyloidiasis. *Plos Neglected Tropical Diseases* 2011;5(7):1-6.

Boken 1993

Boken D, Leoni P, Preheim L. Treatment of *Strongyloides stercoralis* hyperinfection syndrome with thiabendazole administered per rectum. *Clinical Infectious Diseases* 1993;16(1):123-6.

Boscolo 2007

Boscolo M, Gobbo M, Mantovani W, Degani M, Anselmi M, et al. Evaluation of an indirect immunofluorescence assay for strongyloidiasis as a tool for diagnosis and follow-up. *Clinical and Vaccine Immunology* 2007;14(2):129-133.

Boulware 2007

Boulware D, Stauffer W, Hendel-Paterson B, et al. Maltreatment of Strongyloides infection: case series and worldwide physicians-in training survey. *Am J Med* 2007;120 (6):545 e541-548.

Brown 2006

Brown M, Cartledge J, Miller R. Dissemination of Strongyloides stercoralis as an immune restoration phenomenon in a HIV-1 infected man on antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 2006;17:560-561.

Buonfrate 2012

Buonfrate D, Angheben A, Gobbi F, Muñoz J, Requena-Mandez A, Gotuzzo E, Mena M, Bisoffi Z. Imported strongyloidiasis: epidemiology, presentations, and treatment. *Curr Infect Dis Rep* 2012;14(3):256-262.

Campbell 1991

Campbell WC. Ivermectin as an antiparasitic agent for use in humans. *Annual Review of Microbiology* 1991;45:445-74.

Cartwright 1999

Cartwright CP. Utility of multiple stool specimen ova and parasite examinations in a high prevalence setting. *J Clin Microbiol* 1999; 37:2408-2411

Carvalho 2004

Carvalho E, Da Fonseca P. Epidemiological and clinical interaction between HTLV-I and Strongyloides stercoralis. *Parasite Immunol* 2004; 26: 487-497.

CDC 2010

Centers for Disease Control and Prevention (CDC), "Parasites - Enterobiasis" 2010. Disponible en: http://www.cdc.gov/parasites/pinworm/health_professionals/index.html

Chanthavanich 1989

Chanthavanich P, Nontasut P, Prarinyanuparp V, Nguankiat S. Repeated doses of Albendazole against strongyloidiasis in Thai children. *Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth* 1989;20(2):221-226.

Chari 1967

Chari MV, Hiremath RS. Thiabendazole (a new broadspectrum anthelmintic) in intestinal helminthiasis. *J Assoc Phys India* 1967;15:936.

Chaun 1967

Chaun H. The treatment of chronic strongyloidiasis with thiabendazole. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1967;61(6):812-816.

Cochrane 1972

Cochrane AL. Effectiveness and efficiency: random reflections on health services. Oxford: Nuffield Provincial Hospitals Trust.

Cook 1992

Cook G. Use of antiprotozoan and anthelmintic drugs during pregnancy: side-effects and contra-indications. *Journal of Infection* 1992;25(1):1-9.

Coovadia 1993

Coovadia YM, Rajput MC, Bhana RH. Disseminated strongyloidiasis in a diabetic patient. *Tropical and Geographical Medicine* 1993;45(4):179-80.

Copelovitch 2010

Copelovitch L, Sam O, Taraquinio S, Chanpheaktra N. Childhood nephrotic syndrome in Cambodia: an association with gastrointestinal parasites. *J Pediatr* 2010; 156: 76-81.

Courouble 2004

Courouble G, Rouet F, Herrmann-Strock C, Nicolas M, Candolfi E, Deloumeaux J, et al. Epidemiologic study of the association between human T-cell lymphotropic virus type 1 and Strongyloides stercoralis infection in female blood donors (Guadeloupe, French West Indies). *West Indian Medical Journal* 2004;53(1):3-6.

Crump 2011

Crump A, Omura S. Ivermectin. Wonder drug from Japan: the human use perspective. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B* 2011; 87:13-28

Daniels 1952

Daniels M, Hill A. Chemotherapy of pulmonary tuberculosis in young adults. An analysis of the combined results of three Medical Research Council trials. *BMJ* 1952; 1: 1162-1168

Datry 1994

Datry A, Hilmarsdottir I, Mayorga R, Lyagoubi M, Gaxotte P, Biligui S, Chodakewitz J, Neu D, Danis M, Gentilini M. Treatment of Strongyloides stercoralis infection with ivermectin compared with albendazole: results of an open study of 60 cases. *Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1994;88:344-345.

D'Alauro 1985

D'Alauro F, Lee RV, Pao-In K, Khairallah M. Intestinal parasites and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985;66:63943.

De Silva 1997

de Silva N, Guyatt H, and Bundy D, "Anthelmintics. A Comparative Review of Their Clinical Pharmacology," *Drugs*, 1997, 53(5):769-88

Diav-Citrin 2003

Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, et al, "Pregnancy Outcome After Gestational Exposure to Mebendazole: A Prospective Controlled Cohort Study," *Am J Obstet Gynecol*, 2003, 188(1):282-5

Egger 1997

Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C.. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test.. *BMJ* 1997;315:629-34.

Ejere 2012

Ejere H, Schwartz E, Wormald R, Evans J. Ivermectin for onchocercal eye Disease (river blindness). *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD002219

Elwood 2007

Elwood M. Critical appraisal of epidemiological studies and clinical Trials. Oxford university press 2007. Third edition.

Fardet 2007

Fardet L, Génereau T, Poirot JL, Guidet B, Kettaneh A, Cabane J. Severe strongyloidiasis in corticosteroid treated patients: case series and literature review. *Journal of Infection* 2007;54(1):18-27.

Franz 1963

Franz K. Clinical trials with thiabendazole against human strongyloidiasis. *Amer J Trop Med* 1963; 12:211-214

Freedman 1991

Freedman D. Experimental infection of human subject with *Strongyloides* species. *Rev Infect Dis* 1991; 13:1221-1226

Gann 1994

Gann PH, Neva FA, Gam AA. A randomized trial of single- and two-dose ivermectin versus thiabendazole for treatment of strongyloidiasis. *Journal of Infectious Disease* 1994;169(5):1076-9.

Genta 1989

Genta RM. Global prevalence of strongyloidiasis: critical review with epidemiologic insights into the prevention of disseminated disease. *Review of Infectious Diseases* 1989;11(5):755-67.

Genta R 1989

Genta RM. Immunology. In Grove DI editor. *Strongyloidiasis - a mayor roundworm infection of man*. London: Taylor and Francis; 1989. p. 133-53

Ghosh 2007

Ghosh K. *Strongyloides stercoralis* septicaemia following steroid therapy for eosinophilia: report of three cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007;101:1163-65.

Gill 1979

Gill G, Bell 1979. *Strongyloides stercoralis* infection in former far east prisoners of war. *BLr Med J*. 1979;2: 572-574

Goka 1990

Goka A, Rolston D, Mathan V, Farthing M. Diagnosis of *Strongyloides* and hookworm infections: comparison of faecal and duodenal fluid microscopy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; 84: 829-31

Gonzalez 2008

González CA, Sahagún Prieto AM, Diez Liébana MJ, et al, "The Pharmacokinetics and Interactions of Ivermectin in Humans--a Mini-Review," *AAPS J*, 2008, 10(1):42-6.

Gonzalez 2010

González A, Gallo M, Valls ME, Muñoz J, Puyol L, Pinazo MJ, Mas J, Gascon J. Clinical and epidemiological features of 33 imported *Strongyloides stercoralis* infections. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2010 Sep ;104(9):613-6.

Gotuzzo 1999

Gotuzzo E, Terashima A, Alvarez H, Tello R, Infante R, Watts D, Freedman D. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection associated with human T cell lymphotropic virus type-1 infection in Peru. *Am J Trop Med Hyg* 1999;60(1):146-9.

Gotuzzo 2000

Gotuzzo E, Arango C, Queiroz-Campos A, Isturiz R. Human T-cell lymphotropic virus-I in Latin America. *Infect Dis Clin North Am* 2000;14:211-239.

Greene 1991

Greene B, Dukuly Z, Munoz B, White A, Pacque M, Taylor H. A comparison of 6, 12, and 24 monthly dosing with ivermectin for treatment of onchocerciasis. *J Infect Dis* 1991; 163: 376-80

Grove 1982

Grove DI. Treatment of strongyloidiasis with thiabendazole: an analysis of toxicity and effectiveness. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 1982;76(1):114-8.

Grove 1996

Grove DI. Human strongyloidiasis. Adv Parasitol 1996;38:251-309

Gulbas 2004

Gulbas Z, Kebapci M, Pasaoglu O, Vardareli E. Successful ivermectin treatment of hepatic strongyloidiasis presenting with severe eosinophilia. South Med J 2004; 97: 907-910

Gupte 1975

Gupte S. Treatment of strongyloidiasis. Indian Pediatrics 1975;12(7):611.

Gyorkos 2006

Gyorkos TW, Larocque R, Casapia M, et al. "Lack of Risk of Adverse Birth Outcomes After Deworming in Pregnant Women," *Pediatr Infect Dis J*, 2006, 25(9):791-4.

Haddow 2009

Haddow L, Mahlakwane M, Ramdial P, Moosa M. Histopathology of *Strongyloides stercoralis* hyperinfection during immune reconstitution in an HIV-infected patient. AIDS 23: 1609-1611.

Harbord 2006

Harbord RM, Egger M, Sterne JA. A modified test for small-study effects in meta-analyses of controlled trials with binary endpoints. *Statistics in Medicine* 2006;25:3443-57.

Hermida 2012

Hermida M, Cabrera H, Griffo E, García S, Elías C. Cutaneous strongyloidiasis. Direct finding of worms on skin skin examination. *Br J Dermatol*. 2012 Oct 5. doi: 10.1111/bjd.12084

Heyworth 1996

Heyworth M. Parasitic diseases in immunocompromised hosts. Cryptosporidiosis, isosporiasis, and strongyloidiasis. *Gastroenterol Clin North Am* 1996; 25: 691-707.

Higgins 2009

Higgins JPT, Green S, editors. The Cochrane Collaboration, 2009. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.2 [updated September 2009]. Available from www.cochranehandbook.org.

Hindy 2011

Hindy P, Parvin R, Hanna K, Gress F. Strongyloidiasis presenting as duodenal obstruction in a patient infected with human T-cell lymphotropic virus type 1. *Gastrointest Endosc* 2011; 74:439-441.

Hirata 2006

Hirata T, Uchima N, Kishimoto K, Zaha O, Kinjo N, Hokama A, et al. Impairment of host immune response against *strongyloides stercoralis* by human T cell lymphotropic virus type 1 infection. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2006;74(2):246-9.

Horton 2000

Horton J. Albendazole: a review of anthelmintic efficacy and safety in humans. *Parasitology* 2000;121 Suppl:113-32.

Hoy 1981

Hoy WE, Roberts NJ, Bryson MF, et al. Transmission of strongyloidiasis by kidney transplant? Disseminated strongyloidiasis in both recipients of kidney allografts from a single cadaver donor. *JAMA* 1981; 246: 1937-1939.

Hsieh 2006

Hsieh Y, Wen Y, Chen M. Minimal change nephrotic syndrome in association with strongyloidiasis. *Clin Nephrol* 2006;66:459-463.

Huapaya 2003

Huapaya P, Epinoza Y, Huiza A, Sevilla C, Vildosola H. Treatment for *Strongyloides stercoralis* with ivermectin and thiabendazole [Tratamiento de *Strongyloides stercoralis* con ivermectina y thiabendazole]. *Anales de la Facultad de Medicina* 2003;64(2):89-93.

Igual 2004

Igual R, Oltra C, Soler E, Sanchez P, Matogo J, Rodriguez D. Efficacy and safety of ivermectin and thiabendazole in the treatment of strongyloidiasis. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5(12):2615-2619.

Keiser 2004

Keiser P, Nutman T. *Strongyloides stercoralis* in the Immunocompromised Population. *Clinical Microbiology Reviews* 2004;17(1):208-17.

Krolewiecki 2010

Krolewiecki AJ, Ramanathan R, Fink V, et al. Improved diagnosis of *Strongyloides stercoralis* using recombinant antigen-based serologies in a community-wide study in northern Argentina. *Clin Vaccine Immunol* 2010; 17:1624–1630

Krubwa 1974

Krubwa F, Gatti F, Lontie M, Nguete K, Vandepitte J, Thienpont D. Quarterly administration of mebendazole to suburban school children [Administration trimestrielle de Mebendazole en milieu scolaire suburbain]. *Med Trop* 1974;34(5):679-687.

Lacey 1990

Lacey E. Mode of action of benzimidazoles. *Parasitology Today* 1990;6(4):112-5.

Lam 2006

Lam CS, Tong MK, Chan KM, Siu YP. Disseminated strongyloidiasis: a retrospective study of clinical course and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25:14-18

Lefebvre 2008

Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Chapter 6: Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.0 (updated February 2008)*. The Cochrane Collaboration, 2008. Available from www.cochrane-handbook.org.

Link 1999

Link K, Orenstein R. Bacterial complications of strongyloidiasis: *Streptococcus bovis* meningitis. *Southern Medical Journal* 1999;92(7):728-31.

Liu 1993

Liu LX, Weller PF. Strongyloidiasis and other intestinal nematode infections. *Infect Dis Clin North Am* 1993; 7:655–82.

Liu 1996

Liu LX, Weller PF. Antiparasitic drugs. *New England Journal of Medicine* 1996;334(18):1178-84.

M Olmos 2004

M Olmos J, Gracia S, Villoria F, Salesa R, González-Macías J. Disseminated strongyloidiasis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *European Journal of Internal Medicine* 2004;15(8):529-30.

Machicado 2012

Machicado J, Marcos L, Tello R, Canales M, Terashima A, Gotuzzo E. Diagnosis of soil-transmitted helminthiasis in an Amazonic community of Peru using multiple diagnostic techniques. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2012;106: 333– 339

Maguire 2005

Maguire J. Intestinal nematodes. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editor(s). *Principles and practice of infectious diseases*. 6th edition. Vol. 2. Philadelphia, Churchill Livingstone: Elsevier, 2005:3260-7.

Marcos 2005

Marcos L, Terashima A, Samalvides F, Alvarez H, Lindo F, Tello R, Canales M, Demarini J, Gotuzzo E. Thiabendazole for control of *Strongyloides stercoralis* infection in a hyperendemic area of Peru [Tiabendazol para el control de la infección por *Strongyloides stercoralis* en una zona hiperendémica en el Perú]. *Revista Gastroenterologica del Peru* 2005;25:341-348.

Marcos 2011

Marcos L, Terashima A, Canales M, Gotuzzo E. Update on strongyloidiasis in the immunocompromised host. *Curr Infect Dis Rep* 2011; 13: 35-46.

Marti 1996

Marti H, Haji H, Savioli L, Chwaya H, Mgeni A, Ameir J, 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. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1996;55(5):477-481.

Marty 2005

Marty FM, Lowry CM, Rodriguez M, Milner DA, Pieciak WS, Sinha A, et al. Treatment of human disseminated strongyloidiasis with a parenteral veterinary formulation of ivermectin. *Clinical Infectious Diseases* 2005;41(1):5-8.

Mascarello 2011

Mascarello M, Gobbi F, Angheben A, et al. Prevalence of *Strongyloides stercoralis* infection among HIV-positive immigrants attending two Italian hospitals from 2000 to 2009. *Ann Trop Med Parasitol* 2011;105:617-623.

Med Lett 2008

"Drugs for Parasitic Infections," *Med Lett Drugs Ther*, 2007, 5(suppl):e1-14.

Medical Research Council 1948

Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *BMJ* 1948;ii: 769-782

Mejia 2012

Mejia R, Nutman T. Screening, prevention, and treatment for hyperinfection syndrome and disseminated infections caused by *Strongyloides stercoralis*. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25(4):458-63.

Merck 2007

Merck & Co., Inc. Tablets: Stromectol® (ivermectin) [NDA 50-742/S-022].
www.fda.gov/medwatch/safety/2008/Sep_PI/Stromectol_PI.pdf 2007 (accessed 2 February 2009).

Miller 2008

Miller MA, Church LW, Salgado CD. *Strongyloides* hyperinfection: a treatment dilemma. *American Journal of the Medical Sciences* 2008;336(4):358-61.

Mittermayer 2009

Mittermayer S, Bruno L. Prevention of *strongyloides* hyperinfection syndrome: A rheumatological point of view. *European Journal of Internal Medicine* 2009; 20: 744-748

Mojon 1987

Mojon M, Bo Nielsen P. Treatment of *Strongyloides stercoralis* with Albendazole. A cure rate of 86 per cent. *Zbl Bakt Hyg* 1987;263(4):619-624.

Montes 2010

Montes M, Sawhney C, Barros N. *Strongyloides stercoralis*: there but not seen. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2010;23:500-504.

Nahmias 1994

Nahmias J, Goldsmith R, Soibelman M, el-On J. Three- to 7-year follow-up after albendazole treatment of 68 patients with cystic echinococcosis (hydatid disease). *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 1994;88(3):295-304.

Naquira 1989

Naquira C, Jimenez G, Guerra J, Bernal R, Nalin D, Neu D, Aziz M. Ivermectin for human strongyloidiasis and other intestinal helminths. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1989;40(3):304-309.

Nimura 1992

Nimura S, Hirata T, Zaha O, Nakamura H, Kouchi A, Uehara T, Uechi H, Ohshiro J, Shikiya K, Kinjo F, Saito A. Clinical study of albendazole therapy for strongyloidiasis. *Kansenshogaku Zasshi* 1992;66(9):1231-1235.

Nontasut 2005

Pongnant N, Chatree M, Surapol S, Sutep F, Adulsak V. Prevalence of strongyloidiasis in northern thailand and treatment with ivermectin vs albendazole. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2005;36(2):442-444.

Nucci 1995

Nucci M, Portugal R, Pulcheri W, Spector N, Ferreira S, De Castro M, et al. Strongyloidiasis in patients with hematologic malignancies. *Clinical Infectious Diseases* 1995;21(3):675-7.

Nuesch 2005

Nuesch R, Zimmerli L, Stockli R, Gyr N, Christoph Hatz FR. Imported strongyloidosis: a longitudinal analysis of 31 cases. *Journal of Travel Medicine* 2005;12(2):80-4.

Nutman 1987

Nutman TB, Ottesen EA, Ieng S, Samuels J, Kimball E, Lutkoski M, et al. Eosinophilia in Southeast Asian refugees: evaluation at a referral center. *Journal of Infectious Diseases* 1987;155(2):309-13.

Olsen 2009

Olsen A, van Lieshout L, Marti H, Polderman T, Polman K, Steinmann P, Stothard R, Thybo S, Verweij J, Magnussen P. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* (2009) 103, 967—972

OMS 2007

Global plan to combat neglected tropical diseases 2008–2015. Geneva, World Health Organization, 2007 (WHO/CDS/NTD/2007.3). Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564090_eng.pdf

OMS 2011

OMS: Strongyloidosis fact sheet. Disponible en: http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/strongyloidiasis/en/.

Ottesen 1994

Ottesen EA, Campbell WC. Ivermectin in human medicine. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1994;34(2):195-203.

Oyakawa 1991

Oyakawa T, Kuniyoshi T, Arakaki T, Higashionna A, Shikiya K, Sakugawa H, Kadena K, Kitsukawa K, Kinjo F, Saito A, and et al. New trial with thiabendazole for treatment of human strongyloidiasis. *Kansenshogaku Zasshi* 1991;65(3):304-310.

Pacanowski 2005

Pacanowski J, Santos MD, Roux A, LE Maignan C, Guillot J, Lavarde V, et al. Subcutaneous ivermectin as a safe salvage therapy in *Strongyloides stercoralis* hyperinfection syndrome: a case report. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2005;73(1):122-4.

Pacque 1990

Pacque M, Munoz B, Poetschke G, Foosse J, Greene B, Taylor H. Pregnancy outcome after inadvertent ivermectin to control onchocerciasis. *Lancet* 1990; 336: 1486-9

Pardo 2003

Pardo G, Rodriguez R, Campillos T. *Strongyloides stercoralis*: factores de riesgo para estrogiloidosis diseminada. *Med Clin (Barc)* 2003;121(17):662-4.

Pasqualotto 2009

Pasqualotto A, Zborowski M, dos Anjos M, Poloni J, dos Santos A, Torelly AP. *Strongyloides stercoralis* in the urine. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009 Jan;103(1):106-7 .

Patel 2008

Patel G, Arvelakis A, Sauter BV, Gondolesi GE, Caplivski D, Huprikar S. *Strongyloides* hyperinfection syndrome after intestinal transplantation. *Transplant Infectious Disease* 2008;10(2):137-41.

Pitisuttithum 1995

Pitisuttithum P, Supanaranond W, Chindanond D. A randomized comparative study of Albendazole and Thiabendazole in chronic strongyloidiasis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1995;26(4):735-738.

Portugal 2002

Portugal R, Schaffel R, Almeida L, Spector N, Nucci M. Thiabendazole for the prophylaxis of strongyloidiasis in immunosuppressed patients with hematologic diseases: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Haematologica* 2002;87(6):663-664.

Pungpak 1987

Pungpak S, Bunnag D, Chindanond D, Radmoyos B. Albendazoles in the treatment of strongyloidiasis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1987;18(2):207-210.

Ramanathan 2008Ramanathan R, Nutman TB. *Strongyloides stercoralis* infection in immunocompromised host. *Curr Infect Dis Rep* 2008; 10:105–110.

Ramanathan R 2008

Ramanathan R, Burbelo PD, Groot S, et al. A luciferase immunoprecipitation systems assay enhances the sensitivity and specificity of diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. *J Infect Dis* 2008; 198:444–451

Review Manager 5

Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.

Reynoldson 1997

Reynoldson J, Behnke J, Pallant L, Macnish M, Gilbert F, Giles S, Spargo R, Thompson R. Failure of pyrantel in treatment of human hookworm infections (*Ancylostoma duodenale*) in the Kimberley region of north west Australia. *Acta Tropica* 1997;68(3):301-312.

Richter 2006

Richter J, Muller-Stover I, Strohmeyer H, et al. Arthritis associated with *Strongyloides stercoralis* infection in HLA B-27 positive African. *Parasitol Res* 2006; 99: 706-707.

Rosenthal 1979

Rosenthal R. The file drawer problema and tolerance for null results. *Psychol Bull* 1979; 86: 638-641

Rossi 1993

Rossi C, Takahashi E, Partel C, et al. Total serum IgE and parasite specific IgG and IgA antibodies in human strongyloidosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1993; 35: 361-365.

Rossignol 1983

Rossignol J, Maisonneuve H. Albendazole: placebo-controlled study in 870 patients with intestinal helminthiasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1983;77(5):707-711.

Salazar 1994

Salazar S, Berk S, Howe D, Berk S. Ivermectin vs Thiabendazole in the treatment of strongyloidiasis. *Infections in Medicine* 1994;11(1):50-59.

Salluh 2005

Salluh JI, Feres GA, Velasco E, Holanda GS, Toscano L, Soares M. Successful use of parenteral ivermectin in an immunosuppressed patient with disseminated strongyloidiasis and septic shock. *Intensive Care Medicine* 2005;31(9):1292.

Sanchez 2001

Sanchez PR, Guzman AP, Guillen SM, Adell RI, Estruch AM, Gonzalo IN, Olmos CR. Endemic strongyloidiasis on the Spanish Mediterranean coast. *QJM* 2001 Jul ;94(7):357-63

Schaffel 2000

Schaffel R, Nucci M, Portugal R, Castro M, Ferrerira S, Almeida L, Spector N, Pulcheri W. Thiabendazole for the treatment of strongyloidiasis in patients with hematologic malignancies. *Clinical Infectious Diseases* 2000;31:822-824.

Seet 2005

Seet R, Lau L, Tambyah P. Strongyloides hyperinfection and hypogammaglobulinemia. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; 12: 680-682.

Shikiya 1990

Shikiya K, Kuniyoshu T, Higashionna A, Arakaki T, Oyakawa T, Kadena K, Kinjo F, Saito A. Treatment of strongyloidiasis with mebendazole and its combination with thiabendazole. *Kansenshogaku Zasshi* 1990;64:1408-1415.

Shikiya 1991

Shikiya K, Kinjo N, Ikema M, Yamashiro A, Uechi H, Oyakawa T, Kinjo F, Saito A, Nakamura H, Ohwan T, et al. Comparison of efficacy of powder and tablet of mebendazole in the treatment of strongyloidiasis. *Kansenshogaku Zasshi* 1991;65(6):681-686.

Shikiya 1992

Shikiya K, Zaha O, Niimura S, Nakamura H, Nakayoshi T, Kochi A, Uehara T, Uechi H, Ohshiro J, Kinjo F, Saito A. Clinical study of eradicated and resistant patients to treatment with ivermectin for strongyloidiasis. *Kansenshogaku Zasshi* 1992;66(7):935-943.

Shikiya 1994

Shikiya K, Zaha O, Niimura S, Uehara T, Ohshiro J, Kinjo F, Saito A, Asato R.. Clinical study on ivermectin against 125 strongyloidiasis patients. *Kansenshogaku Zasshi* 1994;68(1):13-20.

Siddiqui 2001

Siddiqui A, Berk S. Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. *Clinical Infectious Diseases* 2001;33(7):1040-7.

Siegel 2012

Siegel M, Simon G. Is human immunodeficiency virus infection a risk factor for *Strongyloides stercoralis* hyperinfection and dissemination? *PLoS Negl Trop Dis* 6 (7): e1581.

Singthong 2006

Singthong S, Intapan P, Wongsaroj T, Maleewong W. Randomized comparative trial of two high dose Albendazole regimens for uncomplicated human strongyloidiasis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2006;37(suppl 3):32-34.

Steinmann 2007

Steinmann P, Zhou XN, Du ZW, Jiang JY, Wang LB, Wang XZ, et al. Occurrence of *Strongyloides stercoralis* in Yunnan Province, China, and comparison of diagnostic methods. *PLoS Negl Trop Dis* 2007;1:e75.

Steinmann 2008

Steinmann P, Zhou X.-N. Du Z.-W. Jiang J.-Y. Xiao S.-H. Wu Z.-X. Zhou H. Utzinger J. Tribendimidine and albendazole for treating soil-transmitted helminths, *Strongyloides stercoralis* and *Taenia* spp.: Open-label randomized trial. *PLoS Negl Trop Dis* 2008;2(10):e322.

Stephenson 2000

Stephenson L, Lataham M, Ottesen E. Malnutrition and parasitic helminth infections. *Parasitology* 2000;121 Suppl S23-38.

Stewart 2011

Stewart D, Ramanathan R, Mahanty S, et al. Disseminated *Strongyloides stercoralis* infection in HTLV-I associated adult-T-cell leukemia/lymphoma. *Acta Haematol* 2011; 126: 63-67.

Strait 2008

Strait A. Reproduction in *Strongyloides* (Nematoda): a life between sex and parthenogenesis. *Parasitology* 2008;135: 285—94.

Suputtamongkol 2008

Suputtamongkol Y, Kungpanichkul N, Silpasakorn S, Beeching N. Efficacy and safety of a single-dose veterinary preparation of ivermectin versus 7-day high-dose albendazole for chronic strongyloidiasis. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2008;31:46-49.

Suputtamongkol 2011

Suputtamongkol Y, Premasathian N, Bhumimuang K, Waywa D, Nilganuwong S, Karuphong E, Anekthanon T, Wanachiwanawin D, Silpasakorn S. Efficacy and safety of single and double doses of Ivermectin versus 7-day high dose Albendazole for chronic strongyloidiasis. *Plos Neglected Tropical Diseases* 2011;5(5):1-7.

Tarr 2003

Tarr PE, Miele PS, Peregoy KS, Smith MA, Neva FA, Lucey DR. Case report: Rectal administration of ivermectin to a patient with Strongyloides hyperinfection syndrome. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2003;68(4):453-5.

Ten Hove 2009

Ten Hove RJ, van Esbroeck M, Vervoort T, et al. Molecular diagnostics of intestinal parasites in returning travellers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28:1045–1053

Toma 2000

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.

Taylor 2007

Taylor C, Subbarao V, Gayed S, Ustianowski A. Immune reconstitution syndrome to *Strongyloides stercoralis* infection. *AIDS* 2007;21(5):649-650.

Terashima 1999

Terashima A, Gotuzzo E, Alvarez H, et al. *Strongyloides Stercoralis*: Clinical severe forms associated to HTLV-1 infection. *Rev Gastroenterol Peru*. 1999;19: 35–40

Traore 2012

Traore MO, Sarr MD, Badji A, Bissan Y, Diawara L, et al. Proof-of-Principle of Onchocerciasis Elimination with Ivermectin Treatment in Endemic Foci in Africa: Final Results of a Study in Mali and Senegal. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6(9): e1825.

UpToDate 2012

Weller P, Leder K. Strongyloidiasis. UpToDate Jun 2012

Vadlamudi 2006

Vadlamudi RS, Chi DS, Krishnaswamy G. Intestinal strongyloidiasis and hyperinfection syndrome. *Clin. Mol. Allergy* 2006; 30: 4–8.

van Doorn 2007

van Doorn HR, Koelewijn R, Hofwegen H, Gilis H, Wetsteyn JC, Wismans PJ, et al. Use of enzyme-linked immunosorbent assay and dipstick assay for detection of *Strongyloides stercoralis* infection in humans. *Journal of Clinical Microbiology* 2007;45(2):438-442.

Verweij 2009

Verweij J, Canales M, Polman K, Ziem J, Brienen E, Polderman A, et al. Molecular diagnosis of *Strongyloides stercoralis* in faecal samples using real-time PCR. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2009 Apr;103(4):342–6

Viney 2004

Viney M, Brown M, Omoding N, Bailey W, Gardner M, Roberts E, Morgan D, Elliott A, Withworth J. Why does HIV infection not lead to disseminated strongyloidiasis? *JID* 2004;190:2175-80.

Walzer 1982

Walzer PD, Milder JE, Banwell JG, Kilgore G, Klein M, Parker R. Epidemiologic features of *Strongyloides stercoralis* infection in an endemic area of the United States. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1982;31(2):313-9.

Weiser 2011

Weiser J, Scully B, Bulman W, et al. Periumbilical parasitic thumbprint purpura: strongyloides hyperinfection syndrome acquired from a cadaveric renal transplant. *Transplant Infect Dis* 2011; 13:58-62.

Whitworth 1991

Whitworth JA, Morgan D, Maude G, McNicholas A, Taylor D. A field study of the effect of ivermectin on intestinal helminths in man. *Transaction Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1991;85:232-234.

Winkelstein 1998

Winkelstein W. The first use of meta-analysis? *Am J Epidemiol* 1998; 147: 717.

Wirk 2009

Wirk B, Wingard J. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection in hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Infect Dis* 2009; 11: 143-148.

Woodring 1994

Woodring J, Halfhill H, Reed J. Pulmonary strongyloidiasis: Clinical and imaging features. *Am J Roentgenol* 1994;162:537-542.

Yassin 2010

Yasin M, El Omri H, Al-Hijji I, et al. Fatal strongyloides stercoralis hyperinfection in a patient with multiple myeloma. *Braz J Infect Dis* 2010;14:536-539.

Yelifari 2005

Yelifari L, Bloch P, Magnussen P, van Lieshout L, Dery G, Anemana S, et al. Distribution of human *Oesophagostomum bifurcum*, hookworm and *Strongyloides stercoralis* infections in northern Ghana. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005;99:32—8.

Yori 2006

Yori PP, Kosek M, Gilman RH, Cordova J, Bern C, Chavez CB, et al. Seroepidemiology of strongyloidiasis in the Peruvian Amazon. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2006;74(1):97-102.

Yoshida 2006

Yoshida H, Endo H, Tanaka S, et al. Recurrent paralytic ileus associated with strongyloidiasis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* 2006; 16: 44-47

Zago-Gomes 2002

Zago-Gomes MP, Aikawa KF, Perazzio SF, Gonçalves CS, Pereira FE. Prevalence of intestinal nematodes in alcoholic patients. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2002;35(6):571-4.

Zaha 2000

Zaha O, Hirata T, Kinjo F, Saito A. Strongyloidiasis--progress in diagnosis and treatment. *Internal Medicine* 2000;39(9):695-700.

Zaha 2004

Zaha O, Hirata T, Uchima N, Kinjo F, Saito A. Comparison of anthelmintic effects of two doses of ivermectin on intestinal strongyloidiasis in patients negative or positive for anti-HTLV-1 antibody. *Journal of Infection and Chemotherapy* 2004;10:348-351.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos

Autor	Año *	Población	Rango de Edad en años (media)	Intervención (n)	Resultado evaluado	Seguimiento**	Reacciones adversas***
Datry****	1994	Inmigrantes de origen subsahariano, latinoamericanos y procedentes de sudeste asiático, residentes en Francia.	5 a 70 IVM: (37) ABZ: (36,1)	IVM 150-200 µg/kg en 1 dosis (n=29) vs ABZ 400 mg/día por 3 días (n=24)	Pruebas negativas de frotis + Kato-Katz + método de concentración formol-éter + Baermann en heces (7, 30 y 90 días).	3 meses	IVM: fatiga, náuseas, tremor (3%), incremento en transaminasas (3%), anemia y leucopenia (3%) ABZ: dolor abdominal, náuseas, vértigo (8%), elevación de transaminasas (4%)
Gann	1994	Refugiados originarios del Sudeste asiático (Camboya y Laos) que residen en Lowell, Massachusetts (EEUU) de 5 a 6 años, con síntomas gastrointestinales, urticaria o tos.	5 a 70 IVM 1 dosis: (35,8) IVM 2 dosis: (39) TBZ: (36,4)	IVM 200 µg/kg en 1 dosis (n=16) vs IVM 200 µg/kg en 1 dosis x 2 días (n=18) vs TBZ 25 mg/kg/12h x 3 días (n=19)	Pruebas negativa de Baermann en heces (7, 30, 90, y 180 días).	10, 22 y 30 meses	IVM: prurito sin exantema (12%), cefalea (9%), fatiga(6%), náuseas (3%) y constipación (3%) TBZ: desorientación (89%), fatiga (79%), náuseas (68%), anorexia (58%) y dolor abdominal (5%). Elevación de transaminasas (5%).
Salazar	1994	Norteamericanos (veteranos) ingresados en un hospital y pertenecientes a un centro médico de veteranos en Tennessee (EEUU).	65 a 71 Promedio de edad en IVM: 71,1 y en el grupo de TBZ: 65	IVM 200 µg/Kg en 1 dosis (n=4) vs IVM 200 µg/Kg en 1 dosis x 2 días (n=5) vs TBZ 25 mg/kg/12h x 3 días (n=7)	Pruebas negativas de Baermann en heces (5, 9, 11, 16, 18, 25, 26, 34 días y después mensualmente hasta 4 meses).	4 meses	IVM: sin reacciones adversas TBZ: diarrea (25%), náuseas (25%)
Marti	1996	Niños de la isla de Zanzíbar (incluidos en área endémica: Chaani y Kinyasini) con síntomas	9 a 22	IVM 200 µg/kg en 1 dosis (n=152) vs ABZ 400 mg/día por 3	Pruebas negativas de Kato-Katz + Baermann en heces (3 y 21 días)	3 semanas	IVM: diarrea (10%), cefalea (9%), tos seca (7%), fiebre (6%), dolor abdominal (4%), dolor torácico (4%), mareo (3%), náuseas (3%), prurito (2%)

		gastrointestinales, tos, cefalea, fiebre, mareo, náuseas o prurito.		días (n=149)			ABZ: cefalea (11%), diarrea (10%) mareo/vértigo (6%), tos (5%), náuseas (4%), prurito (4%),
Adenusi	2003	Nigerianos residentes en área endémica(Yewa South)	5-66	IVM 200µg/kg en 1 dosis (n=113) vs TBZ 50mg/kg/día en 2 dosis x 3 días (n=103)	Prueba negativa de Baermann en heces en los días 7, 21 y 30.	1 mes	IVM: fatiga (13%), cefalea (9%), fiebre (7%), constipación (6%), náuseas (4%), mareo (5%), TBZ: fatiga (50%), náuseas (45%), anorexia (36%), mareo (26%), malestar (19%), desorientación (15%), dolor abdominal (6%), cefalea (6%)
Nontasut	2005	Tailandeses asintomáticos incluidos en área endémica (San Pa Tong)	NM	IVM 200 µg/kg en 1 dosis (n=78) vs ABZ400 mg/12h x 5 días (n=33)	Pruebas negativas de Kato-Katz + cultivo de heces en placas de agar (3 y 30 días).	1 mes	IVM: somnolencia (4%), anorexia (3%), diarrea (3%), prurito (3%), mareo (1%), ABZ: diarrea (3%), mareo (3%)
Suputtamongkol	2008	Tailandeses ingresados en el Hospital de Siriraj, Bangkok con síntomas gastrointestinales. Se incluyeron pacientes en tratamiento con inmunosupresores, SIDA/VIH, oncohematológicos, cirróticos y diabéticos.	22 a 87 IVM: (41) ABZ: (50)	IVM 200 µg/kg en 1 dosis (n=21) vs ABZ 800 mg/día x 7 días (n=21)	Pruebas negativas de frotis + método de concentración formol-éter en heces a los 7 días.	2, 4 y 12 semanas	IVM: exantema (6%), elevación de transaminasas (6%) ABZ: elevación de transaminasas (19%)
Bisoffi	2011	Residentes de área no endémica. Viajeros italianos atendidos en el Hospital Sacro Cuore, Verona (40-50% con síntomas).	5-85 IVM: (43,9) TBZ:(41,3)	IVM 200 µg/kg en 1 dosis (n=106) vs TBZ 25 mg/kg/día en 2 dosis x 2 días (n=92)	Prueba negativa de cultivo de heces en placas de agar y prueba de detección de anticuerpos por inmunofluorescencia indirecta (IFAT) negativa o disminución de 2 o más títulos de anticuerpos.	4 y 6 meses	IVM: mareo (50%), somnolencia TBZ: mareo (72%), náuseas, vómitos

Suputtamongkol	2011	Tailandeses ingresados en el Hospital de Siriraj, Bangkok con síntomas gastrointestinales. Se incluyeron pacientes lúpicos, SIDA/VIH, oncohematológicos, oncológicos, enfermos reumatológicos, cirróticos, diabéticos, con insuficiencia renal crónica, alcohólicos).	23 a 81 IVM 1 dosis: (51) IVM2: (52) ABZ: (54)	IVM 200 µg/Kg en 1 dosis (n=31) vs IVM 200µg/kg en 1 dosis repetida a las 2 semanas (n=29) vs ABZ 400 mg/12h x 7 días (n=30)	Pruebas negativas de frotis + método de concentración formol-éter + cultivo en agar Koga modificado en heces a los 14 días.	1, 2, 4, 12,16 semanas.	IVM: elevación de transaminasas (3%) ABZ: náuseas, vómitos (3%)
Estudios incluidos en la revisión sistemática y no en el metaanálisis							
Chanthavanich	1989	Tailandeses con síntomas gastrointestinales leves ingresados en un hospital de Bangkok	5 a 12 (8,3)	ABZ 400 mg/día x 3 días consecutivos (n=26) vs ABZ 400 mg/día x 3 días consecutivos y repetido una semana después (n=24).	Prueba negativa en heces de cultivo de heces en placas de agar. Para el seguimiento (13, 14, 15, 21, 22, y 23 días) después de la primera dosis de tratamiento, se utilizó frotis y cultivo de Harada Mori	1 mes	ABZ(en los dos grupos): vómitos (4%)
Singthong	2006	Tailandeses pertenecientes al área endémica de Khon Kaen, Kalasin, Udon Thani, Loei, Nong Bualamphu, Nong Khai y Sakhon Nakhon.	12 a 74 ABZ1: (47,6) ABZ2: (46,1)	ABZ 400 mg/12h en 2 dosis x 3 días (n=58). Dosis repetida a los 7 días. vs ABZ 400 mg/12h en 2 dosis x 5 días. Dosis repetida a los 7 días (n=57)	Pruebas negativas de cultivo de heces en placas de agar (14 y 10 días después del segundo ciclo de tratamiento, respectivamente)	2 semanas	ABZ (3 días): constipación (5%), dolor abdominal (2%), mareo (2%) ABZ (5 días): dolor abdominal (7%), malestar (4%), somnolencia (2%).
Pitisuttithum	1995	Tailandeses ingresados en un hospital de	18 a 40 ABZ: (30)	ABZ 400 mg/12h x 5 días (n=23) vs	Pruebas negativas de frotis + método de concentración formol-éter + conteo de larvas	3 semanas	ABZ: mialgia (13%), debilidad (9%), cefalea (9%), náuseas (4%), diarrea (4%), insomnio (4%), exantema

		Bangkok	TBZ: (32)	TBZ 1 G/12h x 5 días (n=12)	por el método de Stoll modificado + cultivo Harada Mori en heces (21, 22 y 23 días)		(4%). TBZ: anorexia (17%), debilidad (17%), cefalea (17%), insomnio (17%), náuseas (8%), exantema (8%), mialgia(8%).
--	--	---------	-----------	--------------------------------	--	--	--

NM: no mencionado en el ensayo clínico y no ha sido posible de obtener información a través del contacto con los autores. ABZ: Albendazol. IVM: Ivermectina. TBZ: Tiabendazol.

*Año de publicación

** La eficacia fue medida durante el periodo de seguimiento, el cual fue variable entre los ensayos clínicos incluidos (desde las 2 semanas de iniciado el tratamiento hasta los 30 meses)

*** No hubieron reacciones adversas graves (que requirieran ingreso hospitalario o prolongación de un ingreso previo; incapacidad persistente o significativa o peligro vital). Solo se han descrito reacciones adversas leves y en algunos casos, reacciones adversas que llevaron a la suspensión del tratamiento.

**** En el estudio de Datry se especifica un rango en la dosis de ivermectina usada. Puede estar en relación a que se incluyó población pediátrica pero no se especifica en el estudio.

Tabla 2. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el metaanálisis

Autor	Adecuada generación de secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la secuencia de aleatorización	Enmascaramiento	Datos incompletos
Datry 1994	No (métodos no descritos).	No (métodos no descritos).	No	Si: 7/60 participantes (12%) perdidos durante el periodo de seguimiento.
Gann 1994	Si (tabla de números aleatorios).	No (métodos no descritos).	No	Si: 4/16 (25%), 6/18 (33%) y 7/19 (37%) perdidos durante el periodo de seguimiento.
Salazar 1994	Si (esquema aleatorio)	No (métodos no descritos)	No	No hubo pérdida de información durante el periodo de seguimiento.
Marti 1996	Si (tabla de números aleatorios).	No (métodos no descritos)	No	Si: 56/218 (25.6%) y 60/209 (28.7%) perdidos durante el periodo de seguimiento.
Adenusi 2003	Si (tabla de números aleatorios).	No (Método no descrito).	No	Si: 15/252 participantes (6%) perdidos durante el periodo de seguimiento activo.
Nontasut 2005	No (métodos no descritos)	No (métodos no descrito)	No	No hubo pérdida de información durante el periodo de seguimiento.
Suputtamongkol 2008	No (métodos no descritos)	No (métodos no descritos)	No	No hubo pérdida de información durante el periodo de seguimiento
Bisoffi 2011	Si (lista informatizada de aleatorización generada por un bioestadista).	Si (la lista fue entregada a la enfermera quien no estuvo directamente involucrada en el estudio. La lista fue conservada en un armario asegurado).	No	No hubo pérdida de información durante el periodo de seguimiento.
Suputtamongkol 2011	Si (secuencias de aleatorización generada por un ordenador y preparadas para los 3 grupos)	Si (sobres sellados, opacos y numerados)	No	No hubo pérdida de información durante el periodo de seguimiento

El riesgo de sesgo de los ensayos clínicos incluidos fue basado en 4 aspectos: generación de la secuencia de aleatorización, ocultamiento de la secuencia de aleatorización, enmascaramiento e información incompleta. La clasificación de cada uno de ellos fue: adecuada, inadecuada o no claro

En todos los ensayos clínicos no hubo enmascaramiento. Sin embargo dado que la medición de los resultados (cura) fue determinada por procedimientos objetivos (estudios parasitológicos) se consideró que la falta de ella no determinó un alto riesgo de sesgo.

Tabla 3. Características de los estudios excluidos

Estudio	Razón de exclusión
Franz 1963	Asignación de la intervención no aleatorizada. Sin grupo control
Chaun 1967	Asignación de la intervención no aleatorizada. Sin grupo control
Bezjak 1968	Asignación de la intervención no aleatorizada. Sin grupo control
Krubwa 1974	Asignación de la intervención no aleatorizada.
Gupte 1975	Asignación de la intervención no aleatorizada. Sin grupo control
Grove 1982	Asignación de la intervención no aleatorizada. Sin grupo control
Rossignol 1983	El ensayo utilizó participantes con multiparasitismo
Mojon 1987	Asignación de la intervención no aleatorizada. Sin grupo control
Pungpak 1987	Asignación de la intervención no aleatorizada.
Naquira 1989	Sin grupo control
Shikiya 1990	Asignación de la intervención no aleatorizada.
Beus 1991	Asignación de la intervención no aleatorizada.
Oyakawa 1991	Asignación de la intervención no aleatorizada. Sin grupo control
Shikiya 1991	Asignación de la intervención no aleatorizada.
Whitworth 1991	Estudio de corte transversal, basado en un ensayo clínico aleatorizado de pacientes infectados con oncocerca
Nimura 1992	Asignación de la intervención no aleatorizada. Sin grupo control
Shikiya 1992	Asignación de la intervención no aleatorizada.
Archibald 1993	Asignación de la intervención no aleatorizada. Sin grupo control
Shikiya 1994	Asignación de la intervención no aleatorizada.

Reynoldson 1997	El ensayo incluyó participantes con multiparasitismo
Schaffel 2000	Sin grupo control
Toma 2000	Asignación de la intervención no aleatorizada.
Portugal 2002	El ensayo incluyó participantes con pruebas negativas para <i>S. stercoralis</i> desde el principio.
Huapaya 2003	Asignación de la intervención no aleatorizada. Sin grupo control
Igual 2004	Asignación de la intervención no aleatorizada.
Zaha 2004	Asignación de la intervención no aleatorizada.
Marcos 2005	Asignación de la intervención no aleatorizada. Sin grupo control
Steinmann 2008	El ensayo utilizó participantes con multiparasitismo

FIGURAS

Figura 1: Diagrama de flujo de selección de los estudios

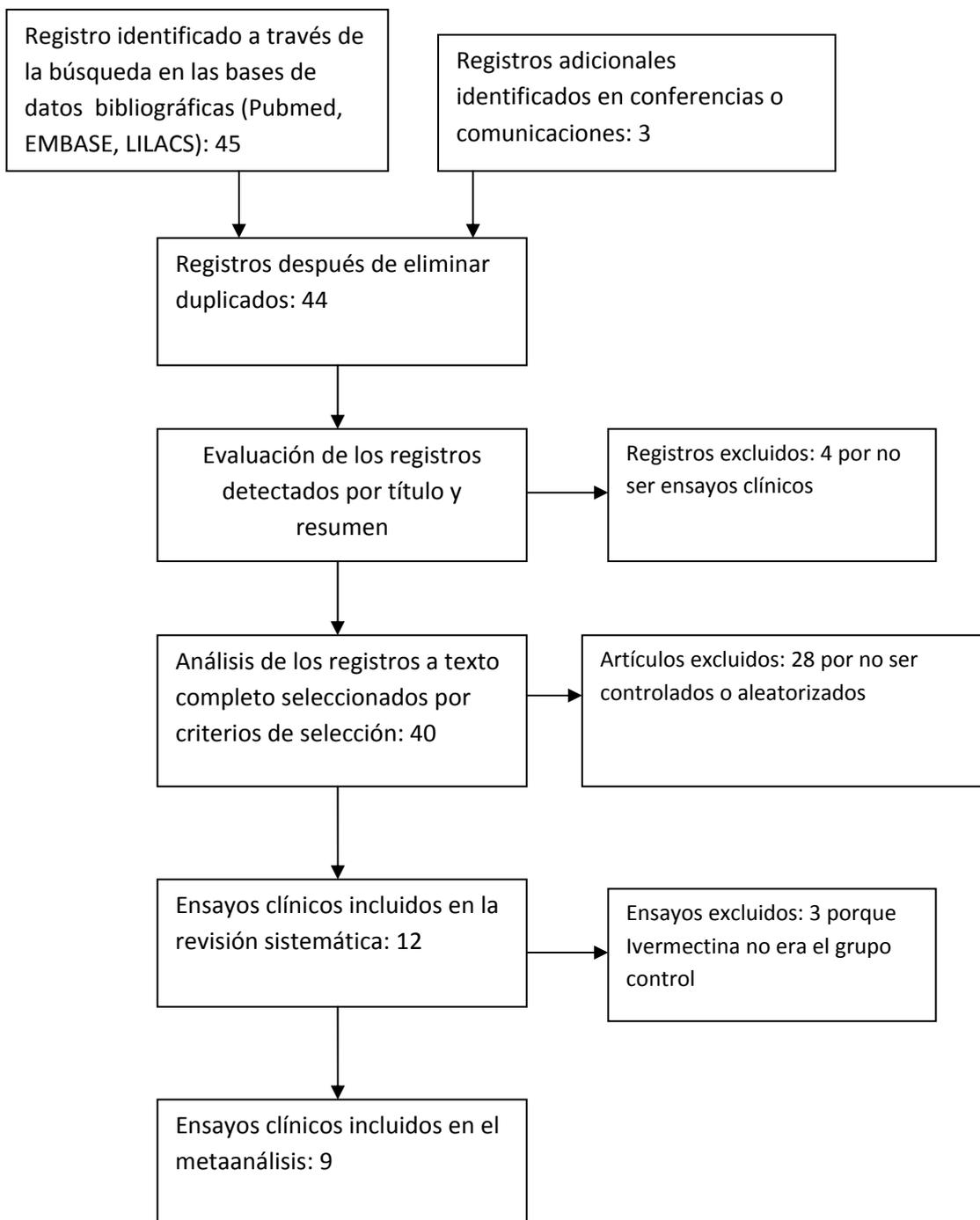
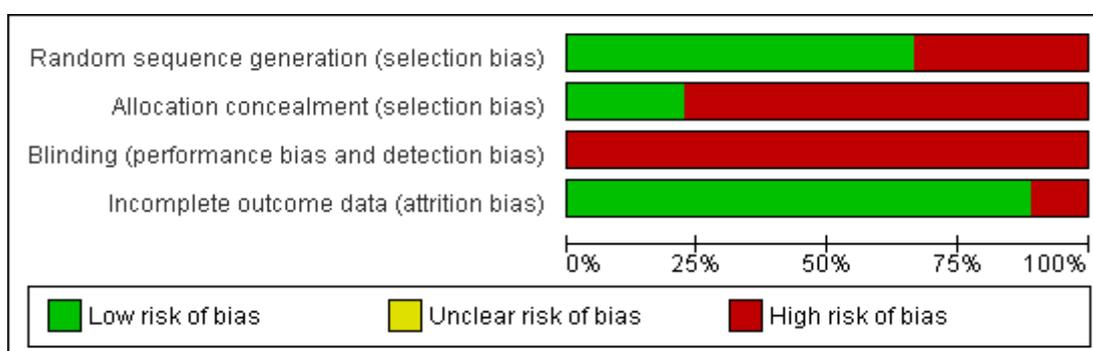


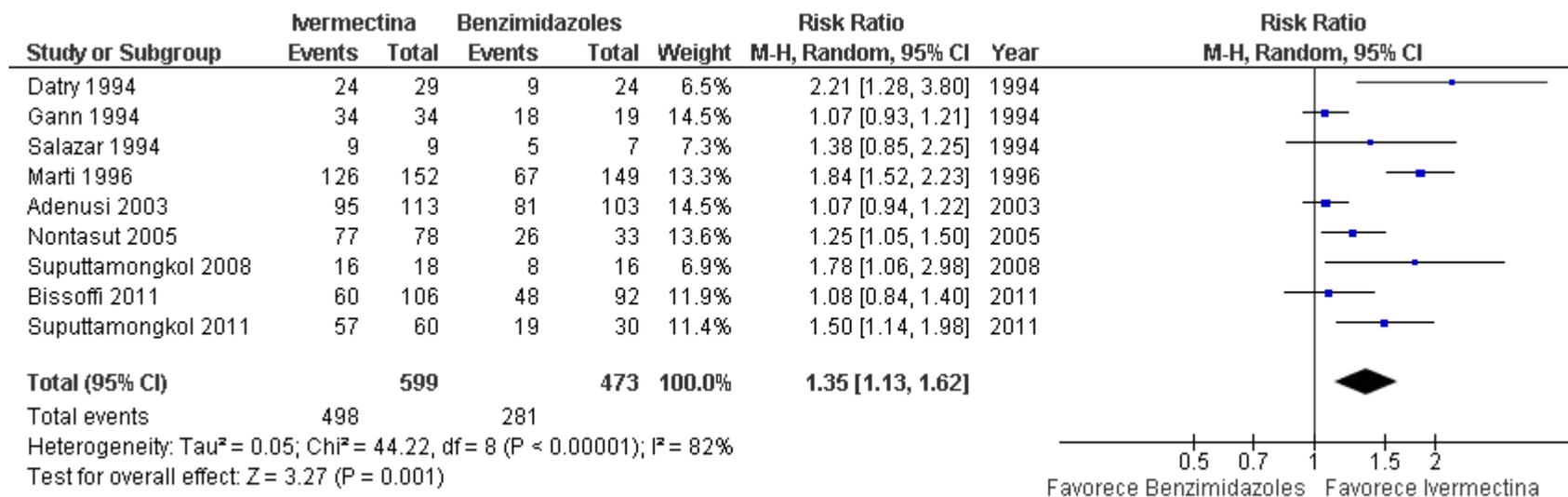
Figura 2: Riesgo de sesgos de los estudios incluidos en el metaanálisis

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding (performance bias and detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)
Adenusi 2003	+	-	-	+
Bisoffi 2011	+	+	-	+
Datry 1994	-	-	-	+
Gann 1994	+	-	-	-
Marti 1996	+	-	-	+
Nontasut 2005	-	-	-	+
Salazar 1994	+	-	-	+
Suputtamongkol 2008	-	-	-	+
Suputtamongkol 2011	+	+	-	+



*Los espacios en blanco significan que el riesgo de sesgo no pudo ser determinado por falta de información de los autores de los estudios. **Se considera que en los estudios seleccionados la falta de enmascaramiento no implica un riesgo alto de sesgo dado que la medida de los resultados fueron realizados objetivamente.

Figura 3. Comparación entre ivermectina vs benzimidazoles. Variable resultado: cura parasitológica



M-H: Método de Mantel-Haenszel

95% CI: Intervalo de Confianza del 95%

Figura 4. Comparación: Ivermectina vs benzimidazoles, variable resultado: cura parasitológica. Subgrupo dosis de ivermectina

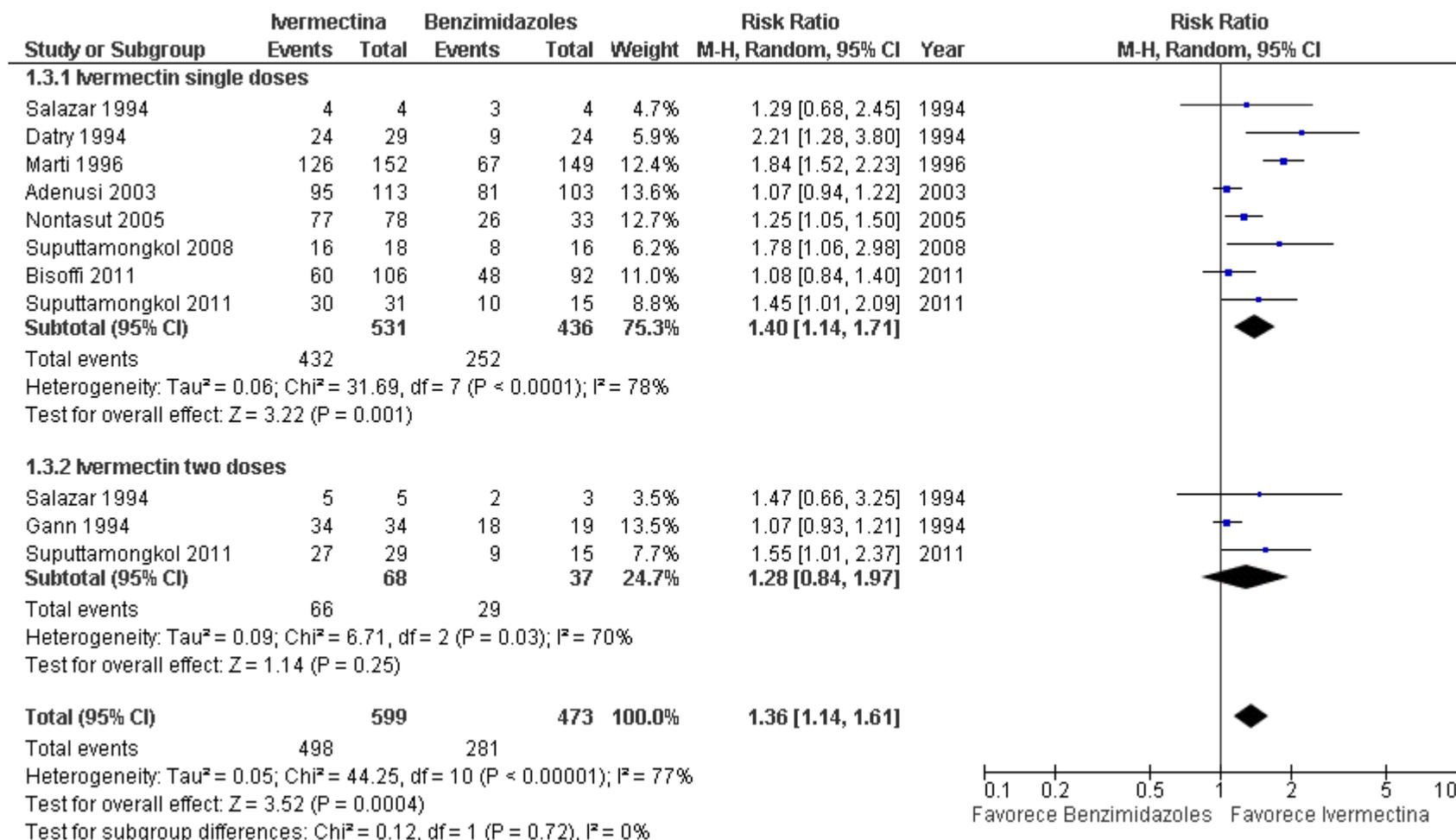


Figura 5. Comparación: Ivermectina vs benzimidazoles, variable resultado: cura parasitológica. Subgrupo edad.

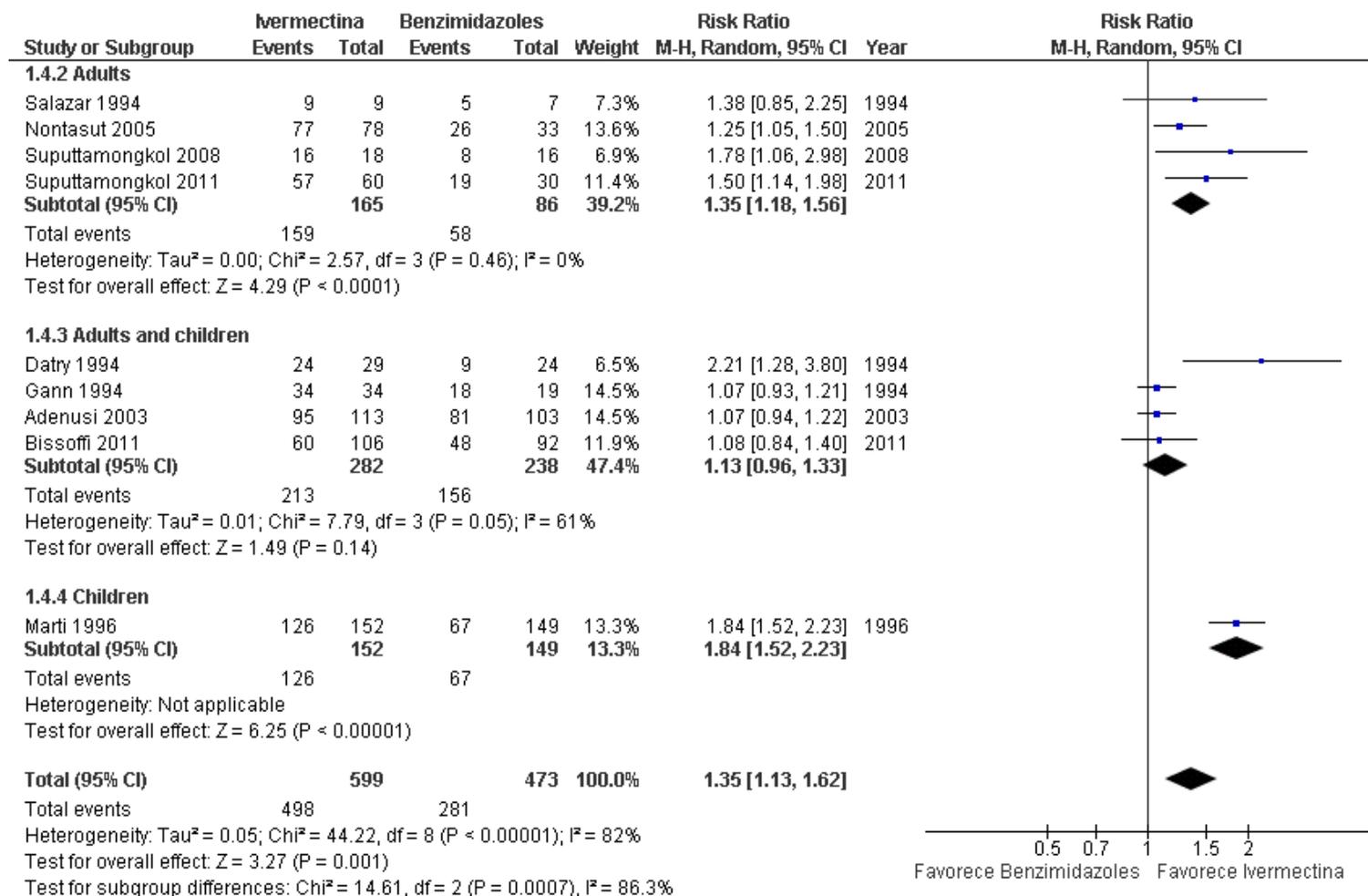


Figura 6. Comparación: Ivermectina vs benzimidazoles, variable resultado: cura parasitológica. Subgrupo tipo de población (área endémica vs área no endémica)

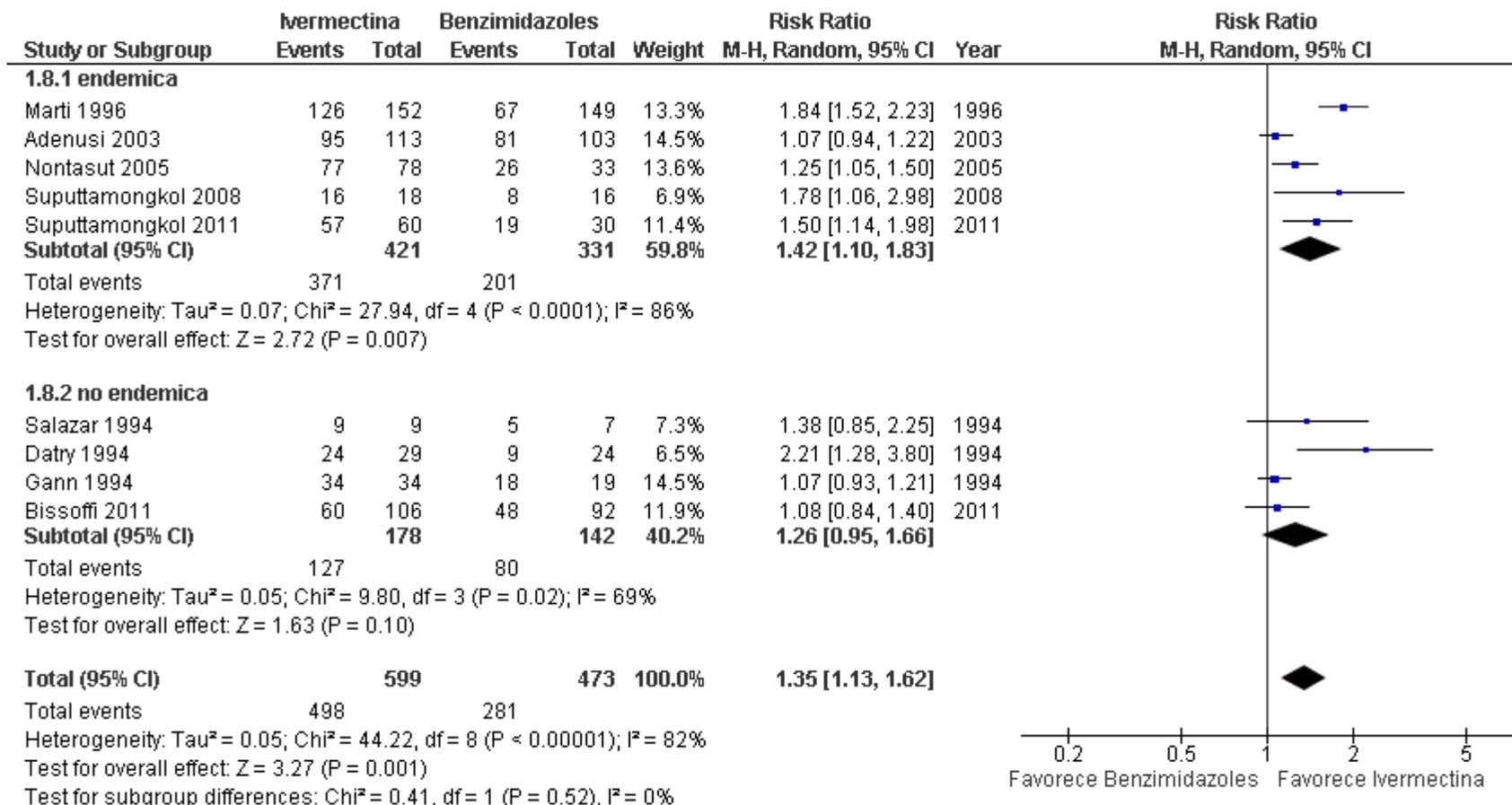


Figura 7. Comparación: ivermectina vs benzimidazoles, variable resultado: cura parasitológica. Subgrupo tipo de benzimidazol (tiabendazol vs albendazol)

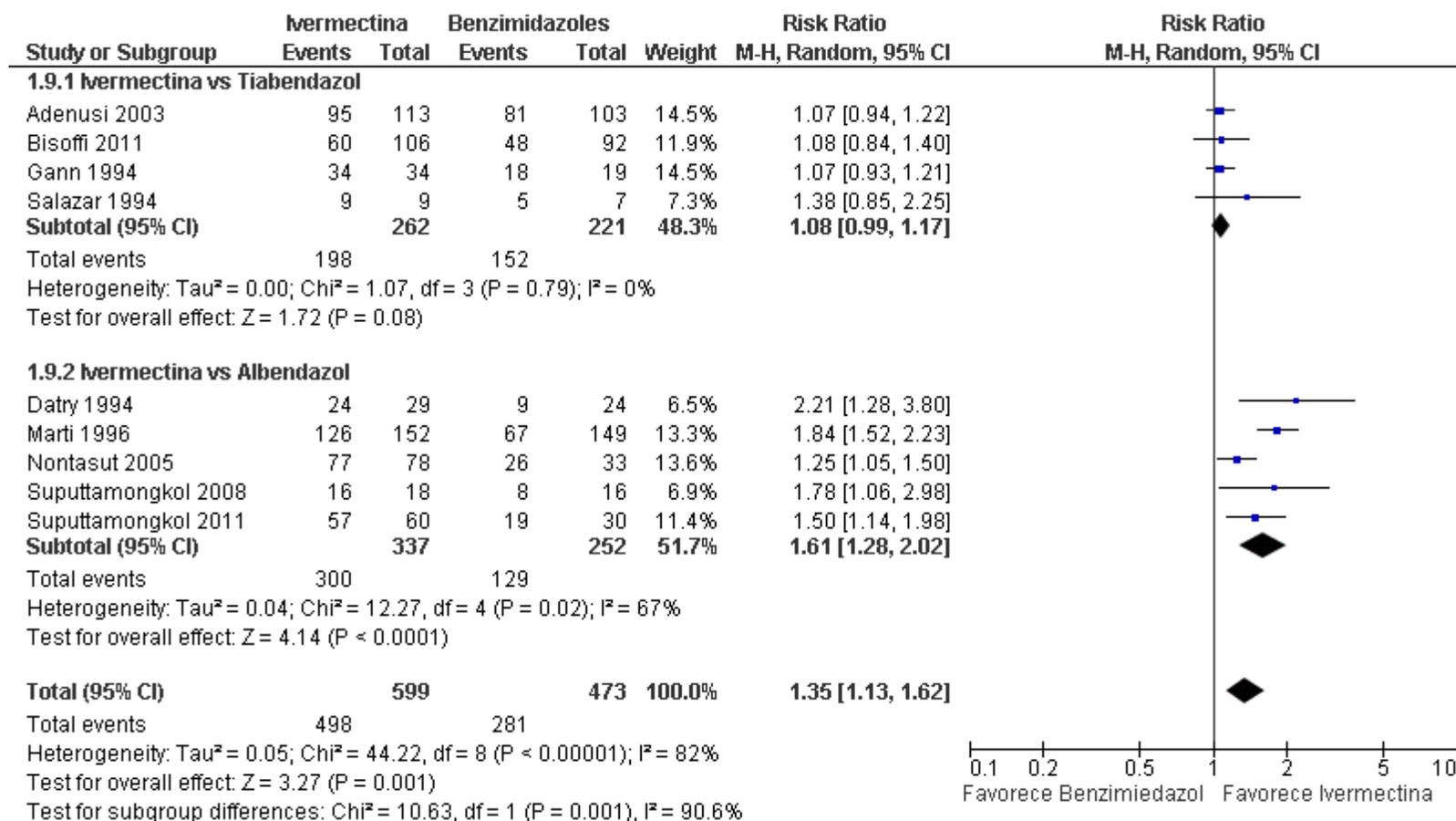
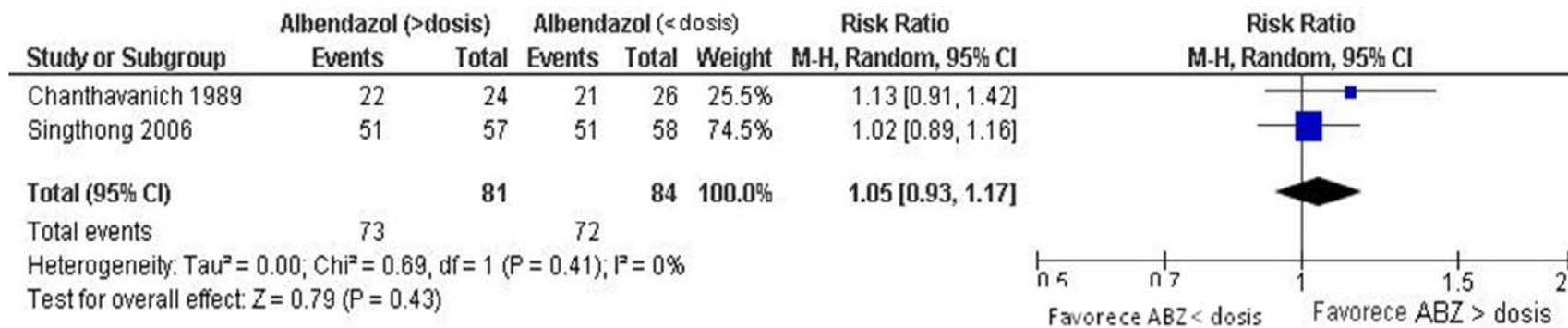


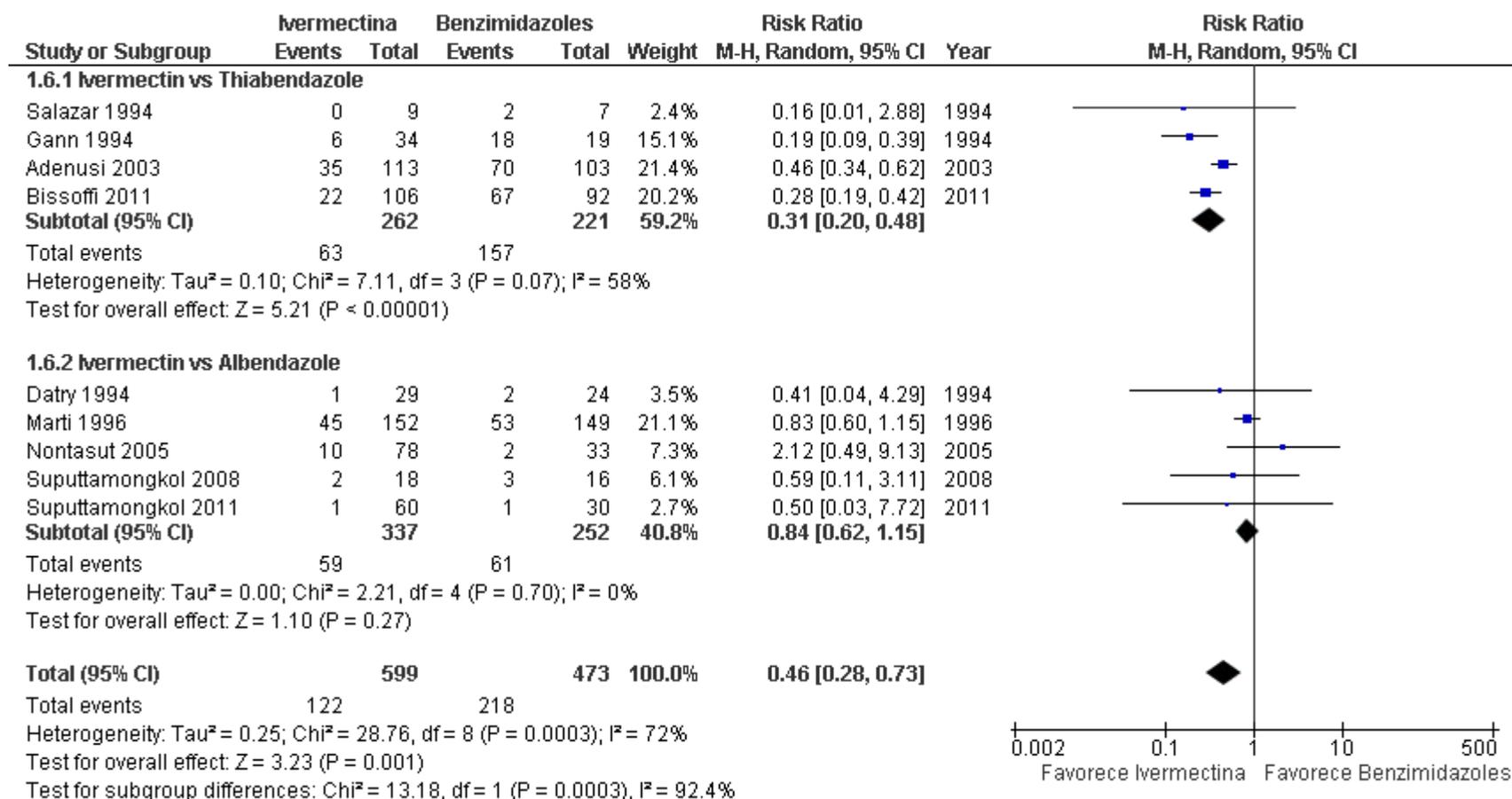
Figura 8. Comparación: albendazol dosis baja vs albendazol dosis alta, variable resultado: cura parasitológica



Dosis alta: Albendazol 400 mg cada 12 horas en 2 dosis por 5 días o Albendazol 400 mg cada 24 horas por 3 días consecutivos y repetido una semana después.

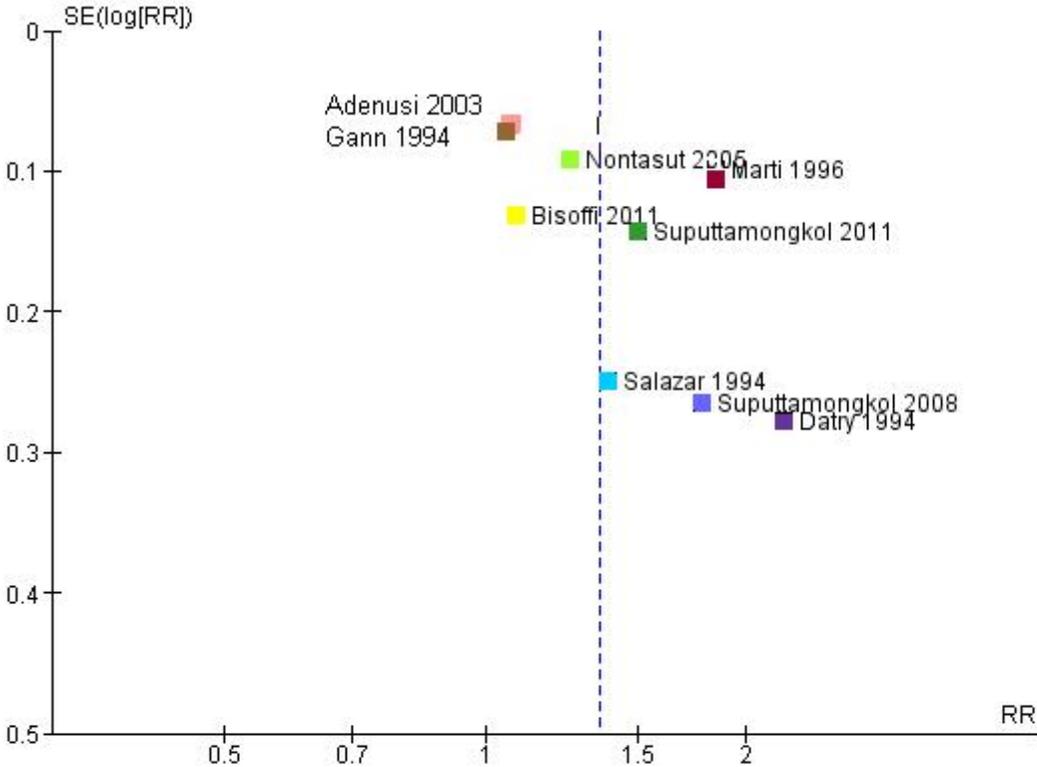
Dosis baja: Albendazol 400 mg cada 12h en 2 dosis por 3 días o Albendazol 400 mg cada 24 horas por 3 días consecutivos.

Figura 9. Comparación: Ivermectina vs benzimidazoles, variable resultado: todas las reacciones adversas.



Se consideran todas las reacciones adversas descritas en los ensayos incluidos en esta revisión. No se informó de ninguna reacción adversa grave.

Figura 10. Sesgo de publicación por funnel plot. Comparación: Ivermectina vs benzimidazoles, variable resultado: cura parasitológica



APÉNDICE

Ciclo de vida de *Strongyloides stercoralis*

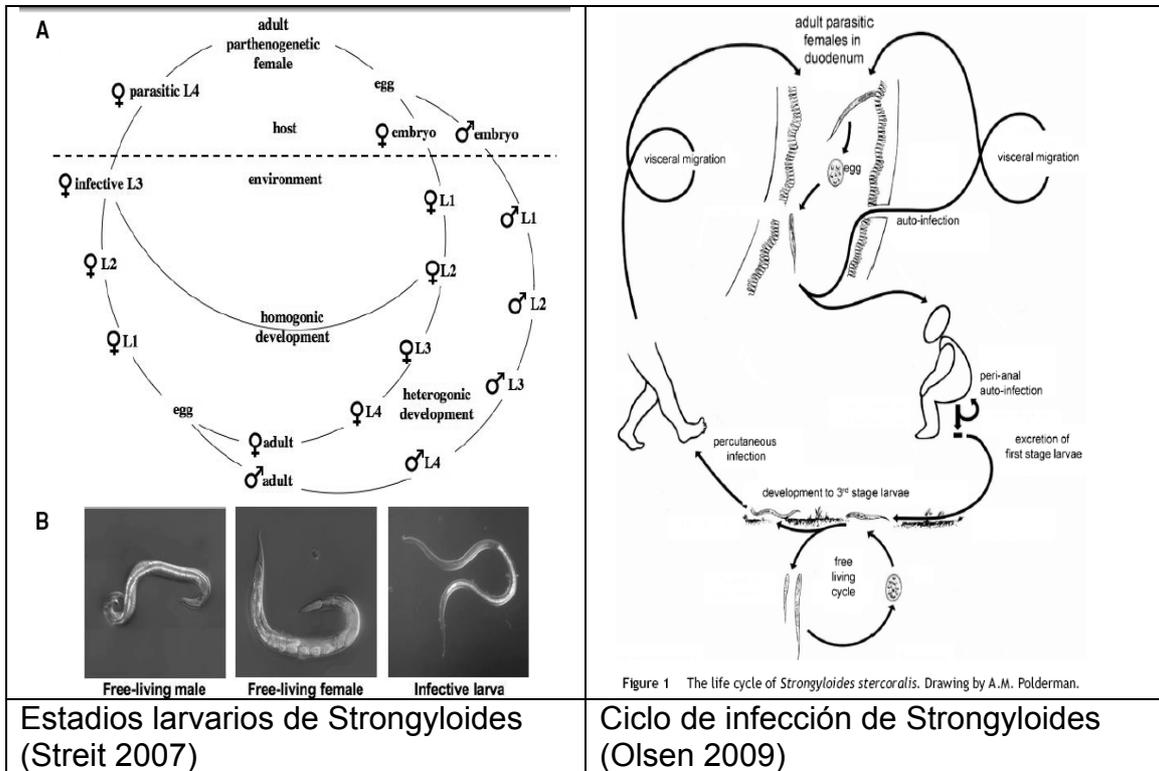
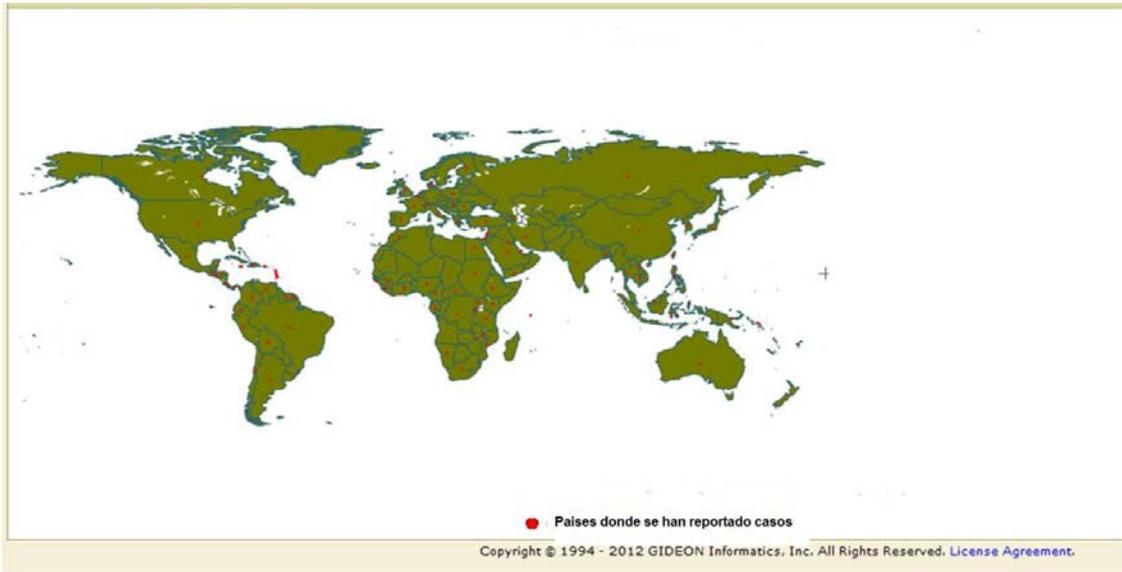


Figure 1 The life cycle of *Strongyloides stercoralis*. Drawing by A.M. Polderman.

Mapa epidemiológico



Distribución global de estrongiloidosis. Fuente: Gideon 2012. <http://www.gideon.com>

Métodos de búsqueda: estrategia de búsqueda al detalle

	CIDG SR ^a	CENTRAL	MEDLINE ^b	EMBASE ^b	LILACS ^b
1	strongyloid*	STRONGYLOIDES	STRONGYLOIDES	STRONGYLOIDIASIS	strongyloid*
2	thiabendazole	STRONGYLOIDES STERCORALIS	STRONGYLOIDES STERCORALIS	STRONGYLOIDIASIS-INFECTION	Thiabendazole
3	albendazole	strongyloid*	strongyloid*	strongyloides NEAR infection\$	Albendazole
4	mebendazole	strongyloides infection*	strongyloides infection*	strongyloides NEAR stercoralis	Mebendazole
5	anthelmint*	1 or 2 or 3 or 4	1 or 2 or 3 or 4	1 or 2 or 3 or 4	anthelmint*
6	ivermectin*	Thiabendazole	thiabendazole	THERAPY	2 or 3 or 4 or 5
7	2 or 3 or 4 or 5 or 6	albendazole	albendazole	TREATMENT	1 and 6
8	1 and 7	mebendazole	mebendazole	thiabendazole	—
9	—	anthelmint\$	anthelmint\$	albendazole	—
10	—	ivermectin*	ivermectin*	mebendazole	—
11	—	6 or 7 or 8 or 9 or 10	6 or 7 or 8 or 9 or 10	anthelmint\$	—
12	—	5 and 11	5 and 11	ivermectin\$	—
13	—	—	—	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	—
14	—	—	—	5 and 13	—

^a Registro especializado del grupo de enfermedades infecciosas de la Cochrane.

^b Términos de búsqueda usados en combinación con la estrategia de búsqueda para la recuperación de ensayos, desarrollado por la Colaboración Cochrane (Lefebvre 2008); mayúsculas: MeSH; minúsculas: término en texto libre.