

# Persistencia de los geohelmintos en Honduras: pobreza, baja eficacia del tratamiento y potencial emergencia de resistencia parasitaria.

Gabriela Matamoros<sup>1</sup>, Joshua Schultz<sup>2</sup>, Gustavo Adolfo Fontecha<sup>1,3</sup> y Ana Lourdes Sanchez<sup>2,3</sup>.

<sup>1</sup>Maestría en Enfermedades Infecciosas y Zoonóticas, Escuela de Microbiología, Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Tegucigalpa, Honduras.

<sup>2</sup>Department of Health Sciences, Brock University. St. Catharines, Ontario, Canada

<sup>3</sup>Instituto de Investigaciones en Microbiología, Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Tegucigalpa, Honduras.

**Palabras clave:** geohelmintos; helmintos transmitidos por el suelo; resistencia parasitaria; albendazol; campañas de desparasitación masiva; Honduras.

**Resumen.** Los helmintos-transmitidos por el suelo (HTS, también llamados geohelminetos) son un problema de salud global. En América Latina, se estima que hay aproximadamente 100 millones de casos de trichuriasis y 84 millones de casos ascariasis. En Honduras, el gobierno central ha implementado campañas de desparasitación masivas (CDM) basadas en la administración de benzimidazoles desde 1998. Al mismo tiempo, en este período ha habido un mejoramiento considerable de las condiciones de vida de la población. A pesar de esto, la prevalencia de geohelmintiasis en la infancia, en la mayoría del territorio es >20%, con áreas focales donde la prevalencia excede el 50%. ¿A qué se debe esta persistencia de las geohelmintiasis entre los niños hondureños? Se pueden proponer dos explicaciones para este fenómeno: (i) la baja eficacia del albendazol, ya que es ampliamente conocido que no es igual de eficaz para todas las especies de HTS; y (ii) la cobertura de las CDM en Honduras aun no llega a la meta ideal del 75% de la población, por lo que hay una gran proporción de niños que no reciben el tratamiento. Una tercera explicación sería lo que se ha demostrado en medicina veterinaria, la aparición de resistencia parasitaria contra los benzimidazoles. Enmarcada en la problemática hondureña, la presente revisión tiene por objetivo brindar una actualización en la epidemiología de los HTS, la eficacia de los tratamientos disponibles, la potencial emergencia de resistencia y los métodos que se utilizan para investigarla.

## Persistent prevalence of infections by soil-transmitted helminths in Honduras: poverty, low efficacy of treatment and potential emergence of parasitic resistance.

*Invest Clin* 2017; 58(4): 393 - 405

**Keywords:** soil transmitted helminths; parasitic resistance; albendazole; mass-deworming campaigns; Honduras.

**Abstract.** Soil-transmitted helminths (STH; also known as geohelminths) are a global health concern. In Latin America, there are approximately 100 million cases of infections caused by *T. trichiura* and 84 million cases of infections caused by *A. lumbricoides*. In Honduras, the central government has implemented since 1998, benzimidazole-based mass deworming administrations (MDA) programs. At the same time, considerable improvements in population's living conditions have been made. However, childhood STH prevalence continues to be high at >20% in most of the country, with areas where it can exceed 50%. So the question remains, what is the cause of the persistent high prevalence of STH in Honduran children? Two explanations come to mind: (i) low efficacy of benzimidazoles, which are widely known to have varied effect on different STH species; and (ii) the fact that MDA coverage in Honduras still does not reach the recommended target of 75% of the population at risk, leaving a large number of children without adequate treatment. Another explanation, drawing from the experience in veterinary medicine, is the possible emergence of antiparasitic resistance towards benzimidazoles. Framed within the Honduran context, the objective of this literature review is to provide an update on STH epidemiology, as well as on the efficacy of available pharmacological treatments, the potential emergence of resistance and the current methodology used to assess such resistance.

*Recibido: 16-03-2017 Aceptado: 21-09-2017*

### INTRODUCCIÓN

Según estimados recientes, a nivel global hay aproximadamente 5.3 mil millones de personas en riesgo de contraer una o más infecciones causadas por los geohelminths más comunes *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, y las uncinarias (también llamadas anquilostomídeos) *Necator americanus* y *Ancylostoma duodenale* (1).

Las geohelmintiasis prevalecen en comunidades con alto grado de pobreza donde existen condiciones precarias de saneamiento ambien-

tal. Los HTS predominan en regiones tropicales y sub-tropicales especialmente en poblaciones rurales con altos índices de pobreza y bajo índice de desarrollo humano (2, 3).

La estrecha relación entre pobreza y parásitos intestinales es indiscutible. Desde 1985 Chacín-Bonilla propuso que la prevalencia de estas infecciones se podría utilizar como un indicador del nivel de vida de los habitantes de áreas endémicas (4). Tres décadas después, Hotez y col. (5) retomaron el concepto y propusieron un “índice de lombrices” (“worm index”) que confirma la fuerte asociación entre las geohelmintiasis

y el desarrollo humano (5).

Las geohelmintiasis son un problema de salud pública pues imponen una carga social y médica considerable tanto a nivel individual como poblacional. A su vez, las inequidades prevalecientes en países endémicos exacerban el problema: la inseguridad alimentaria, el acceso insuficiente -y muchas veces ausente- a recursos de salud, las barreras para obtener medicinas esenciales, y las dificultades para obtener una buena educación, son todos factores fuertemente ligados a la exposición y morbilidad de estas infecciones (6). Cuando estas condiciones convergen, la población infantil experimenta el mayor riesgo de ser parasitados. De hecho, la mayoría de las infecciones por *A. lumbricoides* y *T. trichiura* ocurren en niños menores de 15 años dado los hábitos propios de su edad, que involucran mayor contacto con el suelo y, probablemente, porque aún no han adquirido la inmunidad parcial que se alcanza con la edad. Se ha demostrado que los escolares asistiendo a centros educativos que carecen de agua potable, letrinas e instalaciones sanitarias están aún en mayor riesgo de infectarse (7). Naturalmente, tal como lo demuestran Quintero y col. (8), las condiciones de la vivienda están entre los factores más relevantes para el riesgo de adquirir estas parasitosis. Otros factores socio-económicos como el nivel de escolaridad de la madre y desempleo han sido también identificados como factores directamente relacionados al parasitismo intestinal en escolares (9).

Además de los factores arriba mencionados, se postula que el cambio climático podría afectar la distribución y abundancia de estos parásitos. El calentamiento global podría generar efectos directos, aumentando la supervivencia de los estadios en el suelo (huevos o larvas), lo cual incrementaría la transmisión. Al mismo tiempo, podría operar indirectamente a través de alteraciones socio-económicas que a su vez conllevarían a exacerbar condiciones de riesgo

para la transmisión (11). La seriedad del problema de las geohelmintiasis es evidente al conocer las estadísticas mundiales. Se estima que, a nivel global, aproximadamente 25%-35% de los niños menores de 15 años están parasitados con estos helmintos (10). Específicamente, en América Latina se estima que hay aproximadamente 100 millones de niños padeciendo de trichuriasis y 84 millones padeciendo de ascariasis (6).

### Las geohelmintiasis en Honduras

En Honduras, pese a la implementación de campañas de desparasitación masiva (CDM) con benzimidazoles (BZ), desde el año 2003 la prevalencia de geohelmintiasis en la mayoría del territorio hondureño es >20%, con áreas focales donde la prevalencia excede el 50% (12-14). En el año 2015 se reportó que en el país habían 650.841 niños en edad pre-escolar y 1.748.936 niños en edad escolar que deberían recibir tratamiento por el hecho de vivir en zonas endémicas. La Secretaría de Salud hondureña reporta que en ese año se realizaron dos rondas de desparasitación alcanzando coberturas de 68,3% y 71,39% para niños en edad escolar y pre-escolar, respectivamente (15). Es importante mencionar que estos datos reflejan la distribución del medicamento y no necesariamente la administración individual del mismo. Por tanto, el número de niños recibiendo el antihelmíntico en el territorio nacional podría ser mucho menor.

Aunque en Honduras se han realizado varios estudios clínicos y epidemiológicos sobre parásitos intestinales, muy pocos trabajos son publicados y, por tanto, se dificulta el análisis. De los estudios publicados, la mayoría reportan trabajos realizados en poblaciones hospitalarias o en grupos poblacionales muy específicos, cuyos datos no son extrapolables a la población general (16, 17).

Entre los estudios epidemiológicos, se puede mencionar uno realizado en el año 1996, en la población de la Isla del Tigre, Amapala, que

demuestra prevalencias de 18% para *A. lumbricoides*, 19,4% para *T. trichiura*, y 0% para anquilostomideos (18). Estudios realizados recientemente por Sánchez y col. reportan prevalencias de 72,5% en escolares residiendo en nueve comunidades del departamento de Olancho (13), y de 69% en niños de 2-13 años en comunidades de la aldea de La Hicaca, en Olancho, Departamento de Yoro (19). En contraste, la encuesta parasitológica nacional del año 2011 reporta una prevalencia general de 43,5%, con 43% de tricuriasis, 22% de ascariasis y 0,9% de infecciones por anquilostomideos (12).

Otro hallazgo importante sobre los HTS en Honduras es que *A. lumbricoides* ha dejado de ser el geohelminto más prevalente, dándole paso a *T. trichiura*, el cual puede alcanzar el doble de prevalencias con respecto al primero (13, 14). Debido a que ambos parásitos predominan en áreas pobres con deficientes condiciones sanitarias, se transmiten de manera similar (por ingestión de partículas de tierra conteniendo huevos infectantes), y predominan en hospederos en el mismo rango de edad, una de las explicaciones de la actual predominancia de *T. trichiura* es que está siendo seleccionado positivamente por la administración masiva de antihelmínticos (20). Dicha selección podría ser debida a (i) cobertura insuficiente y/o inadecuada administración del medicamento; (ii) baja eficacia del fármaco; (iii) aparición de variantes resistentes a los BZ o (iv) una combinación de dichos factores.

### Tratamiento de las geohelmintiasis

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda cuatro fármacos para el tratamiento de las geohelmintiasis: levamisol, pamoato de pirantel, mebendazol (MBZ) y albendazol (ABZ). Los últimos dos medicamentos, pertenecientes al grupo de los BZ, son los más utilizados (21). Además de su efecto contra los nematodos, los BZ también tienen actividad contra cestodos intestinales (22, 23)

En países donde las geohelmintiasis son endémicas, la OMS recomienda que las CDM utilicen dosis únicas de ABZ y/o MBZ (24). Estos medicamentos son de fácil distribución y administración, pues se presentan en forma de tabletas masticables y son almacenables a temperatura ambiente. En cuanto a su inocuidad, estos antiparasitarios prácticamente no producen efectos adversos. Debido a ello, su administración masiva no es causa de preocupación clínica o ética (25).

El ABZ es el fármaco más utilizado en Honduras pues es recomendado para dichas campañas por varias razones: (i) tiene mayor efectividad contra los tres grupos de geohelmintos más comunes: *A. lumbricoides*, *T. trichiura* y los anquilostomideos (ii) puede ser administrado en una sola dosis anual o bianualmente con relativa eficacia; (iii) es relativamente inocuo, y (iv) la dosis necesaria no depende de la edad y peso del paciente (26).

El uso del ABZ fue aprobado en los Estados Unidos de América en el año 1996. Su nombre IUPAC es metil-5-(propiltio)-2-benzimidazol carbamato y su fórmula molecular es  $C_{12}H_{15}N_3O_2S$  (27). Se ha demostrado que el ABZ es efectivo para tratar coinfecciones y que tiene actividad larvicida, ovicida y vermícida (10). En vista de la poca factibilidad de implementar mejoras socioeconómicas y sanitarias a lo largo del país, la administración regular de ABZ a escolares se ha convertido en el principal mecanismo de control para las geohelmintiasis (28-31). Dicho fármaco no es absolutamente eficaz, pero su administración en dosis única de 400 mg reduce el número de gusanos adultos parasitando el intestino. Como es de esperar, la reducción de la carga parasitaria alivia el impacto clínico de las infecciones (21, 26).

El mecanismo primordial de acción del ABZ es la inhibición de la polimerización de los microtúbulos, mediante la interacción irreversible con la tubulina, específicamente la  $\beta$ -tubulina

(22). Mediante este acoplamiento se interrumpe la polimerización de los microtúbulos, alterando su estructura y función celular (29). A pesar de que esta interacción se ha estudiado extensamente desde comienzos de los años 90, aún se desconoce el mecanismo de acción exacto (32).

La tubulina es un dímero de dos proteínas globulares: la  $\alpha$ -tubulina y la  $\beta$ -tubulina, de aproximadamente 50 kDa cada una. Ambas son proteínas estructurales de los microtúbulos que conforman el citoesqueleto de los organismos eucariotas (23, 33).

Como su nombre lo dice, los microtúbulos son estructuras tubulares; miden aproximadamente 25 nm de diámetro exterior y 15 nm de diámetro interior y existen en equilibrio dinámico con la tubulina. Este equilibrio puede ser alterado *in vivo* o *in vitro* por medio de sustancias exógenas conocidas como inhibidores de los microtúbulos (22).

La estructura de la  $\beta$ -tubulina consiste en un núcleo de láminas beta rodeado por hélices alfa. La estructura de este monómero es bastante compacta, pero puede ser dividida en tres dominios funcionales: a) dominio amino-terminal, que contiene la región de acoplamiento de nucleótidos (acoplamiento al GTP); b) dominio intermedio, que contiene el sitio de acoplamiento a fármacos; y c) dominio carboxilo-terminal, que aparentemente constituye la superficie de acoplamiento para proteínas motoras (34).

Utilizando el tautómero II del sulfóxido de ABZ (ABZ-SO), Robinson y col. (35) han planteado que la interacción entre la  $\beta$ -tubulina y el ABZ ocurre mediante enlaces de hidrógeno entre el protón  $N_2$  de ABZ-SO y el oxígeno carbonilo del residuo 236 del isotipo I de la  $\beta$ -tubulina (35). Este planteamiento no se ha confirmado experimentalmente, pero hay grupos de investigación tratando de determinar con certeza la naturaleza de dicha interacción.

El ABZ causa alteraciones ultra-estructurales, tanto en las células intestinales de los nema-

todos como en las células tegumentarias de los cestodos. Se cree que los efectos que se observan al administrar ABZ se deben a la inhibición del transporte celular, así como del metabolismo de energía, que son consecuencia de la despolimerización de los microtúbulos (23). El ABZ agota progresivamente las reservas de energía (alterando la absorción de glucosa, causando muerte por inanición debido a la falta de energía calórica), e inhibe la excreción de desechos y factores celulares protectores de los parásitos. De esto se puede concluir que el tiempo de contacto entre el medicamento y el parásito es de mucha importancia para el efecto antihelmíntico deseado (29, 33).

Aunque el ABZ también muestra actividad contra la  $\beta$ -tubulina de las células fúngicas y células de mamíferos (22), presenta mucha mayor avidez por el isotipo de la proteína que poseen de helmintos. Esto explica su baja toxicidad contra células humanas. Es interesante mencionar que estudios recientes demuestran que el ABZ puede causar apoptosis en células tumorales, haciéndolo atractivo como posible tratamiento contra el cáncer (36).

### **Estrategia de las campañas de desparasitación masiva**

El control de las geohelmintiasis en la infancia es una prioridad de salud pública a nivel mundial. Por esta razón, en el año 2001 la OMS recomendó a los países donde las geohelmintiasis son endémicas que utilicen modelos de CDM para reducir la prevalencia a niveles por debajo de la morbilidad. La meta propuesta fue al menos 75% de cobertura para la población en riesgo (37), esperando que se alcance en el año 2020 (15). Ya que los países endémicos son a la vez los más desventajados económicamente, asegurar los medicamentos en cantidades necesarias es una preocupación seria. Afortunadamente, auspiciado por la OMS y otras entidades, se logró un compromiso mundial sin preceden-

tes para la provisión gratis de antiparasitarios y así asegurar la sostenibilidad de los programas de control de las enfermedades tropicales desatendidas, incluyendo las geohelmintiasis (38). Se anticipa que esta estrategia produzca una reducción significativa de los efectos deletéreos de las geohelmintiasis (25, 37, 39).

Una vez que los países tienen asegurada la existencia de antiparasitarios, el próximo paso es que determinen la frecuencia de las campañas de tratamiento. Para tal efecto, se han definido límites de prevalencia para determinar si una zona es de bajo, moderado o alto riesgo: <20%, ≥20% - <50%, y ≥50%, respectivamente. En zonas de bajo riesgo no se recomienda tratamiento masivo sino individual. En zonas de riesgo moderado y alto se recomienda tratamiento masivo una o dos veces al año, respectivamente (1).

Como herramientas de salud pública, las CDM han contribuido al descenso de la transmisión y, por tanto, de la prevalencia de las geohelmintiasis en las Américas (40). A pesar de que el tratamiento no puede revertir por sí solo los daños acumulados por infecciones crónicas, los escolares tratados de esta manera mejoran su capacidad cognitiva y se reduce el ausentismo escolar (10).

Por otro lado, las CDM también poseen desventajas. En primer lugar, ha sido ampliamente documentado que la administración de ABZ en una sola dosis, tiene diferente eficacia para cada especie de geohelminto, reportándose cifras de ≥95% para *A. lumbricoides*, ≥90% para los anquilostomideos, y ≥50% para *T. trichiura* (41). De acuerdo a estos datos, el beneficio del ABZ en una sola dosis para el tratamiento de *T. trichiura* es cuestionable (42). Adicionalmente, aunque los tratamientos antihelmínticos se administren periódicamente, cuando no son combinados con mejoras sanitarias, la reinfección ocurre rápidamente. A través de modelos matemáticos se ha demostrado que el tratamiento anual dirigido a niños en edad escolar muy

raramente resulta en eliminación de transmisión, excepto en zonas donde las geohelmintiasis sean inicialmente de baja endemicidad (43). Otra observación importante es que en muchas ocasiones la carga parasitaria individual regresa a los niveles previos al tratamiento (44). Los resultados de un meta-análisis realizado por Jia y col. (45), confirma que la prevalencia de geohelmintiasis a nivel comunitario se recupera rápidamente después de tratamiento, regresando a niveles basales 6 meses después (45).

Además de estas desventajas, no se puede ignorar el potencial problema de la emergencia de resistencia a los antihelmínticos. Es sabido que al administrarse periódicamente, los fármacos ejercen una presión selectiva que a lo largo favorecerá la selección de parásitos con características genéticas asociadas a la resistencia (31). Este fenómeno se ha venido observando por décadas entre helmintos de importancia veterinaria (46). La administración frecuente de antihelmínticos contra nematodos de rumiantes, caballos, ganado bovino y cerdos ha causado un desarrollo considerable de resistencia farmacológica generando deterioro en la salud animal y la economía mundial (28). Aunque la aparición de resistencia antihelmíntica en las especies de nematodos propios del humano todavía no es un problema de salud pública, existen varios estudios que han identificado características parasitarias de resistencia en varios países endémicos, incluyendo algunos en Latinoamérica (47, 48). Dicha resistencia antihelmíntica ha sido asociada con la presencia de mutaciones genéticas denominadas “polimorfismos de un solo nucleótido” (llamados comúnmente SNP por sus siglas en inglés: single nucleotide polymorphism) en el gen de la β-tubulina de los nematodos.

### ¿Baja eficacia o resistencia genética?

Existen diversas opiniones en cuanto al verdadero riesgo de la aparición de resistencia a los BZ. La OMS señala que antes de sospechar re-

sistencia, es necesario hacer estudios de eficacia. La eficacia de un fármaco es un indicador que permite cuantificar la efectividad del tratamiento para producir los resultados esperados (37). Mientras que el desarrollo de resistencia hace que un medicamento sea menos eficaz, la baja eficacia no es sinónimo de resistencia por parte del parásito. La eficacia de un fármaco puede verse afectada por un sinnúmero de factores; entre ellos, farmacocinética, dosis, interacción con otros medicamentos, e incluso factores biológicos del hospedador, como sexo y edad (49). Existen varios métodos para la evaluación de la eficacia de los tratamientos antihelmínticos, entre los que figuran la tasa de cura, la tasa de reducción en el conteo de huevos y los bioensayos o pruebas *in vitro* (41, 50).

La tasa de cura se calcula mediante el establecimiento de una línea base, investigando un número de personas infectadas expulsando huevos en heces, previo a la administración de un fármaco antihelmíntico. Posteriormente, se administra el tratamiento y se calcula cuántas personas dejan de expulsar huevos, interpretando dicha desaparición como tasa de cura (41). Este método no es considerado el más confiable debido a que se ve directamente afectado por la intensidad de la infección previa al tratamiento. Por ejemplo, si en determinada población existe una mayor prevalencia de infecciones leves, los resultados de la tasa de cura serán más elevados. Si por el contrario, existe una mayor prevalencia de infecciones moderadas o severas, la tasa de cura será menor. Esto es debido a que las infecciones leves lograrán ser eliminadas por la administración del tratamiento, mientras que las infecciones moderadas o severas experimentarán una disminución en el número de parásitos, pero no serán erradicadas (31, 41).

La tasa de reducción en el conteo de huevos es considerado un parámetro más confiable que el anterior pues toma en consideración la media numérica del conteo de huevos en las personas

analizadas, previo a la administración de tratamiento (49). Después del tratamiento se realiza un conteo para determinar la nueva media del número de huevos. La diferencia entre ambas medias da como resultado la tasa de reducción en el conteo de huevos (41). A pesar de ser una medida más confiable, este método tiene una limitación importante. Se ha demostrado que el número de huevos en heces no es necesariamente un reflejo del número de gusanos adultos, pues cuando hay un mayor número de parásitos las hembras tienden a ovipositar menos huevos. Este fenómeno confunde la estimación de carga parasitaria (44).

Los ensayos *in vitro* son utilizados para evaluar la eficacia de antihelmínticos en distintos estadios de los parásitos. Entre ellos se encuentra la cuantificación de prevención de embriónaje y eclosión en huevos. Adicionalmente, los ensayos bioquímicos miden la eficacia de los antihelmínticos para causar daños en el metabolismo del parásito (50).

La resistencia a los antihelmínticos en una población de parásitos es una característica transmitida genéticamente y se define como “la pérdida de susceptibilidad a un fármaco previamente efectivo para dicha población” (29). En otras palabras, la aparición de resistencia es una respuesta a la presión selectiva ejercida por los fármacos, los cuales a una dosis específica eliminan poblaciones de gusanos susceptibles pero fallan en eliminar individuos que -por azar- presentan mutaciones genéticas que confieren resistencia, ya sea parcial o total (46).

En medicina veterinaria es un hecho irrefutable que la aparición de resistencia antihelmíntica es el resultado del uso generalizado de antihelmínticos, especialmente los tratamientos basados en un solo fármaco (46, 51-53). Las primeras observaciones de resistencia genética a los BZ se hicieron en *Haemonchus contortus*, parásito que infecta rumiantes (51). Posteriormente, el fenómeno se observó en nematodos de

otros animales domésticos (29). Por ello se teme que las CDM en humanos pudieran tener el mismo resultado (29, 31). No obstante, los expertos en salud pública argumentan que el tratamiento masivo con una sola dosis de ABZ administrado una o dos veces al año no es suficiente para seleccionar variantes genéticas resistentes a los fármacos (54). En contradicción con esta línea de pensamiento, algunas investigaciones recientes demuestran la rápida selección de parásitos resistentes después de tratamiento (47, 48). Dichos estudios han identificado en parásitos humanos, los mismos SNPs asociados a resistencia en gusanos de importancia veterinaria.

La resistencia a los BZ ha sido asociada con tres polimorfismos de nucleótidos puntuales que causan la sustitución de aminoácidos en las posiciones 200, 167 y 198 en el gen de la beta-tubulina de los parásitos (28, 48, 55). El SNP en la posición 200 del gen de la  $\beta$ -tubulina es el de mayor relevancia, pues las mutaciones puntuales en los codones 167 y 198 se han encontrado con menor frecuencia (48).

El SNP en el codón 200 causa una sustitución de fenilalanina (TTC) por tirosina (TAC). Modelos moleculares sugieren que la mutación fenilalanina/tirosina en helmintos promueve la resistencia al BZ debido a que la tirosina en la posición 200 tiene la capacidad de formar enlaces de hidrógeno con un residuo de serina en la posición 165 de la  $\beta$ -tubulina. Esta unión elimina la hendidura hidrofóbica a la cual el BZ teóricamente se acopla (35).

Trabajos realizados por Diawara y col. demuestran la presencia de dicho polimorfismo en *T. trichiura* (35, 36). Un estudio realizado en Kenia, Haití y Panamá demostró un incremento en la población de parásitos con genotipos mutantes después de administrar un solo tratamiento con BZ (48). Estos hallazgos no han sido reportados por estudios previos. Hansen y col., en el año 2013 (56) no detectaron mutaciones puntuales en *T. trichiura*, y concluyeron que la

falta de detección podría explicarse por el hecho de haber usado MBZ para lograr que los pacientes expulsaran los gusanos adultos. De acuerdo a los autores es importante tener en consideración que si los gusanos son expulsados después del tratamiento con un BZ, es porque son susceptibles al mismo y, por ende, no es probable que posean una mutación asociada a resistencia (56).

El SNP en la posición 167 del gen de la  $\beta$ -tubulina causa la misma sustitución amino-acídica que el de la posición 200 [fenilalanina (TTC) por tirosina (TAC)] (53). Aunque ya se ha detectado en *A. lumbricoides* y *T. trichiura*, la frecuencia alélica de este polimorfismo parece ser menor que la del SNP en el codón 200 (48).

El SNP del codón 198 del gen de la  $\beta$ -tubulina causa una sustitución de glutamato (GAA) por alanina (GCA) (56). Este polimorfismo es el menos común de los tres y solamente se ha encontrado en *T. trichiura* en Haití. De manera similar a los polimorfismos en los codones 200 y 167, la frecuencia del polimorfismo en esta posición aumenta después de administrar tratamiento antihelmíntico (48).

Las dos técnicas más utilizadas para la detección de los SNPs son la secuenciación convencional (Sanger) y la pirosecuenciación. La secuenciación de Sanger es la técnica estándar de secuenciación de ADN. Esta técnica enzimática se basa en la interrupción controlada de la replicación del ADN *in vitro* (57, 58). En la actualidad, otra de las técnicas más utilizadas para secuenciar es la pirosecuenciación. Esta se basa en la detección de pirofosfatos liberados durante la síntesis del ADN (59, 60). Esta técnica ha sido utilizada por múltiples estudios de SNPs asociados con resistencia al ABZ (47, 48, 53, 55).

En resumen, la persistente prevalencia de los HTS en Honduras amerita la realización de estudios para elucidar sus causas. Ciertamente, la pobreza es el principal factor que favorece la transmisión de estos parásitos. A la vez, la po-



breza y la inequidad causan situaciones de vulnerabilidad social y biológica ente los niños que están más expuestos a ellos. El Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD) reporta que el índice de desarrollo humano (IDH) ha incrementado en Honduras en un 23,2% desde el año 1990 hasta el 2015 (61). A pesar de ello, el Instituto Nacional de Estadística (INE) demuestra que en el año 2016, el 60,9% de los hogares hondureños se encontraban en condición de pobreza y el 38,4% en pobreza extrema (62). Estas cifras aparentemente contradictorias solamente indican la amplia brecha socioeconómica existente entre los diferentes sectores de la sociedad hondureña.

Sin embargo, la premisa básica de este trabajo es que pobreza no es el único factor que incide en la elevada prevalencia de *T. trichiura* respecto a la de *A. lumbricoides*. Si ambos parásitos son transmitidos de manera similar y si ambos afectan a niños en el mismo rango de edad, sería recomendable indagar si *T. trichiura* está siendo seleccionado positivamente por la administración masiva de antihelmínticos.

Adicionalmente, en Honduras no se han realizado estudios para evaluar el impacto de las CDM, ni se han llevado a cabo estudios de eficacia real del ABZ. Tampoco hay trabajos de investigación que hayan explorado la posibilidad de resistencia parasitaria (13). En otros países endémicos ya se han reportado estudios longitudinales de eficacia de los antihelmínticos por medio de estimaciones de tasas de cura o de reducción de huevos, pero por la escasez de recursos en Honduras, proyectos semejantes serían no solamente costosos sino también complejos. Un primer paso atractivo y factible sería investigar, por medio de métodos moleculares, la presencia de mutaciones SNP en parásitos (ya sea huevos o nematodos adultos) expulsados por niños infectados. En el presente, los autores han iniciado un proyecto para abordar esta problemática.

## REFERENCIAS

1. **WHO.** Soil-transmitted helminthiases: eliminating soil-transmitted helminthiases as a public health problem in children. Progress report 2001–2010 and strategic plan 2011–2020 2012; World Health Organization, Geneva. 1-78.
2. **Hotez PJ, Brindley PJ, Bethony JM, King CH, Pearce EJ, Jacobson J.** Helminth infections: the great neglected tropical diseases. *J Clin Invest* 2008;118:1311-1321.
3. **Sowemimo OA, Asaolu SO.** Current status of soil-transmitted helminthiases among pre-school and school-aged children from Ile-Ife, Osun State, Nigeria. *J Helminthol* 2011; 85:234-238.
4. **Chacin-Bonilla L.** Geohelmintiasis en Venezuela: un viejo y grave problema que tiende a persistir. *Invest Clín* 1985; 26:1-3.
5. **Hotez PJ, Herricks JR.** Helminth elimination in the pursuit of sustainable development goals: a “worm index” for human development. *PLoS Negl Trop Dis* 2015; 9:e0003618.
6. **Hotez PJ, Bottazzi ME, Franco-Paredes C, Ault SK, Periago MR.** The neglected tropical diseases of Latin America and the Caribbean: a review of disease burden and distribution and a roadmap for control and elimination. *PLoS Negl Trop Dis* 2008; 2:e300.
7. **Ekpo UF, Odoemene SN, Mafiana CF, Sam-Wobo SO.** Helminthiasis and hygiene conditions of schools in Ikenne, Ogun State, Nigeria. *PLoS Negl Trop Dis* 2008; 2:e146.
8. **Quintero K, Duran C, Duri D, Medina F, Garcia J, Hidalgo G, Nakal S, Echeverria-Ortega M, Albano C, Incani RN, Cortez J, Jimenez S, Diaz M, Maldonado C, Matute F, Rodriguez-Morales AJ.**

- Household social determinants of ascariasis and trichuriasis in North Central Venezuela. *Int Health* 2012; 4:103-110.
9. **Quihui L, Valencia ME, Crompton DW, Phillips S, Hagan P, Morales G, Diaz-Camacho SP.** Role of the employment status and education of mothers in the prevalence of intestinal parasitic infections in Mexican rural schoolchildren. *BMC Public Health* 2006; 6:225.
  10. **Brooker S, Clements ACA, Bundy DAP.** Global epidemiology, ecology and control of soil-transmitted helminth infections. *Adv Parasitol* 2006; 62:221-261.
  11. **Weaver HJ, Hawdon JM, Hoberg EP.** Soil-transmitted helminthiasis: implications of climate change and human behavior. *Trends Parasitol* 2010; 26:574-581.
  12. **Mejia-Torres RE, Franco Garcia DN, Fontecha Sandoval GA, Hernandez Santana A, Singh P, Mancero Bucheli ST, Saboya M, Paz MY, Silva ND.** Prevalence and Intensity of soil-transmitted helminthiasis, prevalence of malaria and nutritional status of school-going children in Honduras. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8:e3248.
  13. **Sanchez AL, Gabrie JA, Usuanlele M-T, Rueda MM, Canales M, Gyorkos TW.** Soil-transmitted helminth infections and nutritional status in school-age children from rural communities in Honduras. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7:e2378.
  14. **Sanchez AL, Gabrie JA, Rueda MM, Mejia RE, Bottazzi ME, Canales M.** A scoping review and prevalence analysis of soil-transmitted helminth infections in Honduras. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8:e2653.
  15. **WHO.** Neglected tropical diseases, preventive chemotherapy database, 2017 [accessado 14 Marzo 2017]; Disponible en URL: [http://www.who.int/neglected\\_diseases/preventive\\_chemotherapy/sth/en/](http://www.who.int/neglected_diseases/preventive_chemotherapy/sth/en/)
  16. **Kaminsky R.** Parásitos intestinales en distintas poblaciones de Honduras: prevalencia de parásitos en pacientes VIH/SIDA. *Rev Med Hond* 1999; 67:235-242.
  17. **Kaminsky R, Lupiac JA.** Estrongiloidiasis, teniasis y otras parasitosis desatendidas en privados de libertad, Honduras. *Rev Med Hond* 2011; 79:121-127.
  18. **Kaminsky R, Retes, EH.** Helminthiasis en niños en Amapala, Honduras. *Honduras Pediátrica* 2000; 21.
  19. **Sanchez AL, Gabrie JA, Canales M, Rueda MM, Fontecha GA, Mason P, Bearmen G, Steven MP.** Soil-transmitted helminths, poverty, and malnutrition in Honduran children living in remote rural communities. *Hum Parasit Dis* 2016; 8:27-35.
  20. **Bruschi F.** Helminth Infections and their impact on global public health. Pisa (Italia): Springer; 2014, p. 508.
  21. **Bethony J, Brooker S, Albonico M, Geiger SM, Loukas A, Diemert D, Hotez PJ.** Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. *Lancet* 2006; 367:1521-1532.
  22. **Lacey E.** Mode of action of benzimidazoles. *Parasitology Today* 1990; 6:112-115.
  23. **Vercruyse J, Claerebout E.** Anthelmintics. 11th Ed. En: *The Merck Veterinary Manual*. Line S (ed.) Merck&Co. 2016.
  24. **Levecke B, Montresor A, Albonico M, Ame SM, Behnke JM, Bethony JM, Noumedem CD, Engels D, Guillard B, Kotze AC, Krolewiecki AJ, McCarthy JS, Mekonnen Z, Periago MV, Sopheak H, Tchuem-Tchuente LA, Duong TT, Huong NT, Zeynudin A, Vercruyse J.** Assessment of anthelmintic efficacy of mebendazole in school children in six countries where soil-transmitted helminths are endemic. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8:e3204.

25. **WHO.** Preventive chemotherapy in human helminthiasis. Coordinated use of anthelmintic drugs in control interventions: a manual for health professionals and programme managers. World Health Organization, France: 2006; 74 pp.
26. **Pawluk SA, Roels CA, Wilby KJ, Ensom MH.** A review of pharmacokinetic drug-drug interactions with the anthelmintic medications albendazole and mebendazole. *Clin Pharmacokinet* 2015; 54:371-383.
27. **GSK.** Zentel (Albendazole) product information 2011 [Consultado 14 marzo 2017]; Disponible en: [https://www.gsk.com.au/resources.ashx/prescriptionmedicinesproductschilddataproinfo/1252/FileName/214005870BB4EF194E1B-5C2A6F986051/Zentel\\_PI\\_-\\_clean.pdf](https://www.gsk.com.au/resources.ashx/prescriptionmedicinesproductschilddataproinfo/1252/FileName/214005870BB4EF194E1B-5C2A6F986051/Zentel_PI_-_clean.pdf).
28. **Betson MS, Martin Jensen; Nejsum, Peter.** Human trichuriasis: Whipworm genetics, phylogeny, transmission and future research directions. *Curr Trop Med Rep* 2015; 2:209-217.
29. **Kohler P.** The biochemical basis of anthelmintic action and resistance. *Int J Parasitol* 2001; 31:336-345.
30. **WHO.** Modelo OMS de información sobre prescripción de medicamentos: Medicamentos utilizados en las enfermedades parasitarias. 1991; p.80-98.
31. **Vercruyse J, Behnke JM, Albonico M, Ame SM, Angebault C, Bethony JM, Engels D, Guillard B, Nguyen TVH, Kang G, Kattula D, Kotze AC, McCarthy JS, Mekonnen Z, Montresor A, Periago MV, Sumo L, Tchuente L-AT, Dang TCT, Zeynudin A, Levecke B.** Assessment of the anthelmintic efficacy of albendazole in school children in seven countries where soil-transmitted helminths are endemic. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; 5:e948.
32. **Aguayo-Ortiz R, Méndez-Lucio O, Romo-Mancillas A, Castillo R, Yépez-Mulia L, Medina-Franco JL, Hernández-Campos A.** Molecular basis for benzimidazole resistance from a novel  $\beta$ -tubulin binding site model. *J Mol Graph Model* 2013; 45:26-37.
33. **Lacey E.** The role of the cytoskeletal protein, tubulin, in the mode of action and mechanism of drug resistance to benzimidazoles. *Int J Parasitol* 1988; 18:885-936.
34. **Nogales E, Wolf S, Downing K.** Structure of the alfa-beta tubulin dimer by electron crystallography. *Nature* 1998; 391:6.
35. **Robinson MW, McFerran N, Trudgett A, Hoey L, Fairweather I.** A possible model of benzimidazole binding to beta-tubulin disclosed by invoking an inter-domain movement. *J Mol Graph Model* 2004; 23:275-284.
36. **Chu SW, Badar S, Morris DL, Pourgholami MH.** Potent inhibition of tubulin polymerization and proliferation of paclitaxel-resistant human ovarian cancer cells by albendazole. *Anticancer Res* 2009; 29:3791-3796.
37. **WHO.** Helminth control in school-age children: A guide for managers of control programmes. Second Ed. 2011; 90 pp. [Consultado 12 marzo 2017]; Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44671/1/9789241548267\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44671/1/9789241548267_eng.pdf)
38. **Crompton DWT.** Accelerating work to overcome the global impact of neglected tropical diseases: A roadmap for implementation. World Health Organization 2012; 22 pp.
39. **Hotez PJ, Molyneux DH, Fenwick A, Kumaresan J, Sachs SE, Sachs JD, Savioli L.** Control of neglected tropical diseases. *N Engl J Med* 2007; 357:1018-1027.
40. **Silva ND, Brooker S, Hotez PJ, Montresor A, Engels D, Savioli L.** Soil transmitted helminth infections: Updating the global

- picture. *Trends Parasitol* 2003; 19:547-551.
41. **Vercruyse J, Albonico M, Behnke JM, Kotze AC, Prichard RK, McCarthy JS, Montresor A, Levecke B.** Is anthelmintic resistance a concern for the control of human soil-transmitted helminths? *Int J Parasitol Drugs Drug Resist* 2011; 1:14-27.
  42. **Ache A, Verde O, Lisette A, Gonzales J, Guerra A, Sanchez V, Salas C, Martina-donna G, Salazar M, Frontado H.** Evaluación de la eficacia de drogas antihelmínticas para el control de *Trichuris trichiura* y otras helmintiasis en el estado Aragua, Venezuela. *Bol Malariol Salud Amb* 2012; 52:16.
  43. **Truscott JE, Hollingsworth TD, Brooker SJ, Anderson RM.** Can chemotherapy alone eliminate the transmission of soil transmitted helminths? *Parasit Vectors* 2014; 7:266.
  44. **Hall A, Hewitt G, Tuffrey V, de Silva N.** A review and meta-analysis of the impact of intestinal worms on child growth and nutrition. *Matern Child Nutr* 2008; 4 (Suppl 1):118-236.
  45. **Jia TW, Melville S, Utzinger J, King CH, Zhou XN.** Soil-transmitted helminth reinfection after drug treatment: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6:e1621.
  46. **Prichard RK.** Anthelmintic resistance in nematodes: extent, recent understanding and future directions for control and research. *Int J Parasitol* 1990; 20:515-523.
  47. **Diawara A, Drake LJ, Suswillo RR, Kihara J, Bundy DAP, Scott ME, Halpenny C, Stothard JR, Prichard RK.** Assays to detect beta-tubulin codon 200 polymorphism in *Trichuris trichiura* and *Ascaris lumbricoides*. *PLoS Negl Trop Dis* 2009; 3:e397.
  48. **Diawara A, Halpenny CM, Churcher TS, Mwandawiro C, Kihara J, Kaplan RM, Streit TG, Idaghdour Y, Scott ME, Basanez MG, Prichard RK.** Association between response to albendazole treatment and beta-tubulin genotype frequencies in soil-transmitted helminths. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7:e2247.
  49. **Vercruyse J, Albonico M, Behnke JM, Bundy D, Coles G, Churcher TS, Drake L, Hotez PJ, Kaplan RM, Koo K, Kotze AC, McCarthy JS, Prichard RK, Samson-Himmelstjerna G, Wilson M.** Monitoring anthelmintic efficacy for soil-transmitted helminths (STH). 2008.
  50. **Taylor MA, Hunt KR, Goodyear KL.** Anthelmintic resistance detection methods. *Vet Parasitol* 2002; 103:183-194.
  51. **Barrere V, Alvarez L, Suarez G, Ceballos L, Moreno L, Lanusse C, Prichard RK.** Relationship between increased albendazole systemic exposure and changes in single nucleotide polymorphisms on the beta-tubulin isotype 1 encoding gene in *Haemonchus contortus*. *Vet Parasitol* 2012; 186:344-349.
  52. **Wolstenholme AJ, Fairweather I, Prichard R, Samson-Himmelstjerna G, Sangster NC.** Drug resistance in veterinary helminths. *Trends Parasitol* 2004; 20:469-476.
  53. **Diawara A, Schwenkenbecher JM, Kaplan RM, Prichard RK.** Molecular and biological diagnostic tests for monitoring benzimidazole resistance in human soil-transmitted helminths. *Am J Trop Med Hyg* 2013; 88:1052-1061.
  54. **Montresor A, Gabrielli AF, Savioli L.** Approaches to control of STH including *Ascaris*. En Holland (ed.), *Ascaris: the neglected parasite*. 1era Ed: London, UK:Elsevier Inc; 2013, P 383-393.
  55. **Ghisi M, Kaminsky R, Maser P.** Phenotyping and genotyping of *Haemonchus contortus* isolates reveals a new putative

- candidate mutation for benzimidazole resistance in nematodes. *Vet Parasitol* 2007; 144:313-320.
56. **Hansen TV, Thamsborg SM, Olsen A, Prichard RK, Nejsum P.** Genetic variations in the beta-tubulin gene and the internal transcribed spacer 2 region of *Trichuris* species from man and baboons. *Parasit Vectors* 2013; 6:236.
57. **ThermoFisherScientific Sanger Sequencing Method.** 2017 [Consultado 4 Marzo 2017]; Disponible en: [https://www.thermofisher.com/ca/en/home/life-science/sequencing/sanger-sequencing/sanger\\_sequencing\\_method.html](https://www.thermofisher.com/ca/en/home/life-science/sequencing/sanger-sequencing/sanger_sequencing_method.html).
58. **Márquez Valdelamar LM, Serrato Diaz A, Cerritos Flores R.** Secuenciación de fragmentos de ADN. En: Romero AC, Serrato A, Rendon B, Rocha, MG, Eds. Herramientas moleculares aplicadas en ecología: aspectos teóricos y prácticos. Mexico: INECC; 2014 P 231-249.
59. **Ronaghi M.** Pyrosequencing sheds light on DNA sequencing. *Genome Res* 2001; 11:3-11.
60. **Thanchomnang T, Tantrawatpan C, Intapan PM, Sanpool O, Janwan P, Lulitanond V, Tourtip S, Yamasaki H, Maleewong W.** Rapid molecular identification of human taeniid cestodes by pyrosequencing approach. *PloS One* 2014; 9:6, p.e100611.
61. **UNDP.** Human development report. 2016. [Consultado 3 Abril 2017]; Disponible en: [http://hdr.undp.org/sites/default/files/2016\\_human\\_development\\_report.pdf](http://hdr.undp.org/sites/default/files/2016_human_development_report.pdf)
62. **INE.** Hogares en condición de pobreza. 2016. [Consultado 3 Abril 2017]; Disponible en: [http://www.ine.gob.hn/index.php?option=com\\_content&view=article&id=9](http://www.ine.gob.hn/index.php?option=com_content&view=article&id=9).