

IVERMECTINA EN EL CONTROL DE ESTRONGILOIDIASIS, HELMINTOS TRANSMITIDOS POR EL SUELO Y ENFERMEDADES METAXENICAS EN POBLACIÓN SELVÁTICA DEL CUSCO- PERÚ

Manuel Montoya Lizarraga MD ID TM * Jaime Vargas MD ** Lic. Ascencio Quispe ***

Q.F. Anahi Cardona Rivero ****

RESUMEN

Este estudio de cohorte comunitario de dos años de duración documenta en los años 2017-2019, por primera vez a nuestro conocimiento, las tasas de incidencia y los factores de riesgo para la incidencia de Soil Transmitted Helminth (STH) (*Ascaris Lumbricoides*, *Trichuris trichura*, Uncinarias), en especial *Stongiloides. stercoralis* así como de enfermedades metaxenicas principalmente leishmaniasis como evento asociado en la población general y proporciona información esencial para guiar los esfuerzos de control con antiparasitarios como ivermectina contra STH y *S. stercoralis* y su posible uso en control de enfermedades metaxenicas. Su impacto se vería reforzado por la cobertura de saneamiento mejorada a nivel comunitario.

El diseño es de cohorte siguiendo durante 18 meses a dos poblaciones selváticas del Cusco en 405 pobladores del distrito de Camanti en la provincia de Quispicanchis quienes no reciben Ivermectina, y 414 pobladores del distrito de Santa Teresa en la provincia de La Convención a quienes se les administra Ivermectina oral a dosis de 200 ug/kg en dos tomas con intervalos de 6 meses y un control luego de seis meses. Los exámenes que se realizan son examen directo de heces para las helmintos transmitidos por el suelo STH y del método de Baerman para *S. stercoralis*, así como exámenes para evaluar presencia de malaria en personas febriles y de impronta de lesiones cutáneas en personas que tenían úlceras cutáneas sugerente de leishmaniosis.

Resultados: Las características demográficas como son la edad, ocupación y sexo no tienen significancia en la infección por estos parásitos. Las prevalencias fueron *S. stercoralis* 4.9%, *A. lumbricoides* 12.2%, *T. trichura* 2.1%, Uncinarias 2.3% y Leishmaniasis cutánea 1.7%. Se evidencia que *S. stercoralis*, *A. lumbricoides* y *T. trichura* tienen una tasa de incidencia mucho menor en que en los pobladores de Santa Teresa que recibieron Ivermectina por dos oportunidades. No se encuentra el mismo efecto con la Uncinarias donde la incidencia es incluso superior a población que no recibe tratamiento. La significancia y los riesgos relativos para adquirir las parasitosis mencionadas también corroboran lo hallado, es importante al comparar las poblaciones respecto a *S. stercoralis*, RR 6.88 IC 95% (2.3, 20.58) *A. lumbricoides* RR 5.34 IC 95% (2.95, 14.17) y *T. trichura* RR 13.42 IC 95% (2.49, 72.39) no así en Uncinarias. RR 0.65 IC 95% (0.24, 1.8) donde el uso de Ivermectina no tendría ningún beneficio.

En el caso de Leishmaniasis cutánea al ser una variable que tiene sesgo porque al ser diagnosticados estos pacientes recibían tratamiento estándar en centro de salud, no se puede inferir que la incidencia sea debido a la medicación.

Se recomienda implementar Terapia combinada de Ivermectina y benzimidazoles para el control integral de estos endoparásitos. En el caso de enfermedades metaxenicas como leishmaniosis, habría un efecto positivo, pero no se puede concluir con el diseño del presente estudio.

PALABRAS CLAVE: Estrongilidiasis, STH, Ivermectina, Metaxenicas, leishmaniosis.

SUMMARY

This two-year community cohort study documents in 2017-2019, for the first time to our knowledge, incidence rates and risk factors for the incidence of Soil Transmitted Helminth (STH) (*Ascaris Lumbricoides*, *Trichuris trichura*, *Uncinarias*), especially *Stongiloides. stercoralis* as well as metaxenica diseases mainly leishmaniasis as an associated event in the general population and provides essential information to guide control efforts with antiparasitics such as ivermectin against STH and *S. stercoralis* and its possible use in metaxenic disease control. Its impact would be reinforced by improved sanitation coverage at the community level.

The design is cohort following for 18 months two jungle populations of Cusco in 405 inhabitants of the Camanti district in the province of Quispicanchis who do not receive Ivermectina, and 414 villagers in the district of Santa Teresa in the province of The convention who are given oral Ivermectin at doses of 200 ug/kg in two doses with intervals of 6 months and a check after six months. The tests performed are direct stool examinations for soil-borne helminths transmitted by STH and Baerman's method for *S. stercoralis*, as well as tests to assess the presence of malaria in febrile and skin lesion imprinting people in people who had skin ulcers suggestive of leishmaniasis.

Results : Demographic characteristics such as age, occupation and sex have no significance in infection with these parasites Prevalence were *S. stercoralis* 4.9%, *A. lumbricoides* 12.2%, *T. trichura* 2.1% *Uncinarias* 2.3% and skin leishmaniasis. 1.7% It is evidenced that *S. stercoralis*. *A. lumbricoides* and *T. trichura* have a much lower incidence rate than in the inhabitants of St. Teresa who received Ivermectin for two occasions. The same effect is not found with *Uncinarias* where the incidence is even higher than the non-treatment population. The significance and relative risks to acquiring the parasitosis mentioned also corroborate what has been found, it is important when comparing populations against *S. stercoralis*, RR 6.88 CI 95% (2.3, 20.58) *A. lumbricoides* RR 5.34 CI 95% (2.95, 14.17) and *T trichura* RR 13.42 IC 95% (2.49, 72.39) not so in *Uncinarias*. RR 0.65 CI 95% (2.34, 0.18) where the use of Ivermectin would have no benefit.

In the case of skin leishmaniasis being a variable that has bias because when diagnosed these patients received standard treatment in health center, it cannot be inferred that the incidence is due to medication. It is recommended to implement Combined Ivermectin and benzimidazoles Therapy for the integral control of these endoparasitos. In the case of metaxenic diseases such as leishmaniasis, there would be a positive effect, but it cannot be concluded with the design of this study.

KEY WORDS: Strongilidiasis, STH, Ivermectin, Metaxenicas, leishmaniasis

*Medico Especialista Infectologia Medicina Tropical . Docente Facultad de Ciencias de la Salud Universidad Nacional San Antonio Abad Cusco (UNSAAC). Ministerio de Salud Hospital Regional Cusco. Peru

** Docente Ciencias de la Salud UNSAAC, Ministerio de Salud

*** Docente Ciencias de la Salud UNSAAC. Ministerio de Salud

**** Docente Ciencias de la Salud UNSAAC

INTRODUCCION

Los Helminthos transmitidos por el suelo. Soil Transmitted Helminth (STH), uncinarias (*Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale*), *Ascaris lumbricoides* y *Trichuris trichiura*. tienen una distribución mundial, con tasas de prevalencia elevadas en numerosas regiones. afectan a más de mil millones de personas(1)(2). Recientemente se busca incluir a *Strongyloides stercoralis* como STH único helminto transmitido por el suelo con la capacidad de replicarse dentro de su huésped, dando lugar a infecciones de larga duración y potencialmente mortales. estimado recientemente que su prevalencia mundial es por lo menos la mitad de la de la anquilostomiasis. (3) (4)

Recientemente se ha presentado una estimación aproximada (probablemente aún conservadora) de 220-370 millones de casos de infección Muchos aspectos epidemiológicos de la infección por *S. stercoralis* son desconocidos o poco documentados, pero datos de estudios recientes sugieren tasas de prevalencia entre 10% y 40%, y posiblemente hasta 60%, en los trópicos y subtropicos (5) (6) (7)(8)

En el Perú no hay estudios de la prevalencia o incidencia de *S. stercoralis* algunos estudios señalan diferentes resultados (9)(10)(11) según los métodos diagnósticos con 8.7% con examen simple de heces hasta un 72% con métodos enzimáticos ELISA en una comunidad nativa de Iquitos (12)(13) (14) 20% en pobladores de Puerto Maldonado (15) 24.5 En el Cusco 26.4% a baja altitud y 18.6% a gran altitud (16)

Según estos resultados se deben ejecutar programas de control y prevención a corto plazo para todas las infecciones parasitarias intestinales y en especial para *S. stercoralis* debido a su implicancia clínica (3)(6)(7)(10)

Desde el año 2000, la Organización Mundial de la Salud recomienda la administración Albendazol, para controlar la prevalencia de STH en grupos con mayores cargas parasitarias pero el tratamiento para *S. stercoralis* es Ivermectina, siendo resistente al albendazol (17)(18) . La quimioterapia preventiva es el pilar del control, esta estrategia, sin embargo, no previene la reinfección , las reinfecciones STH se producen rápidamente después del tratamiento con *A. lumbricoides* y *T. trichiura*. Se necesitan enfoques de control integrados con educación para la salud y el saneamiento ambiental La información sobre la epidemiología y tratamiento de *S. stercoralis* aún no ha determinado las modalidades de su control a gran escala, considerado hoy como un patógeno re-emergente, necesita un tratamiento específico distinto que el de los otros nemátodos debido a la dificultad de su diagnóstico. En los casos graves constituye hallazgo de necropsia cuando infecta a pacientes inmuno-comprometidos a través de un mecanismo de autoinfección endógena, es enfermedad con alto índice de mortalidad (5)(6)

Teniendo como pilar a Ivermectina una avermectina que tiene diferentes focos de acción en los parásitos especialmente helmintos, afectando la movilidad de los mismos (19)(20)(21)(22) En el diagnostico una combinación de métodos de examen de concentración o directo y para *S stercolaris* principalmente el método de Baermann o de placa o inmunológicos (23)(24)

Cabe mencionar que el control de enfermedades metaxenicas (transmitidas por vectores) es de principal importancia por la gravedad que representa para la salud pública (25)(26)(27) . Como prevalentes en nuestro medio es la Leishmaniasis , la que tiene un comportamiento endémico en áreas selváticas y con picos epidémicos , en especial en las zonas de selva alta que son consideradas como hiperendemicas (25) . Algunas experiencias a nivel mundial del uso de antiparasitarios que tienen efecto en ectoparásitos, endoparásitos y transmisores

podría servir como medida complementaria, el uso masivo en un área determinada de la ivermectina para erradicar a los vectores (28) . Se intentara explorar si su aplicación tiene algún efecto en la reducción de la incidencia de Leishmaniasis y malaria (29)(30) La experiencia del uso de Ivermectina en el control de ectoparasitos y artrópodos es amplia en veterinaria , pero aun se encuentra en aplicación en humanos (31)(32)(33) . Encuentra que el potencial de las avermectinas como elemento seguro y con poca toxicidad en el control de mosquitos vectores de *Leishmania spp.* (34).

Los objetivos de la presente investigación son : Determinar las características demográficas y su significancia en la infección por *S. stercoraris* , las STH (uncinarias *Ascaris lumbricoides* y *Trichuris trichiura*) y enfermedades transmitidas por vectores (leishmaniasis), en una cohorte de pobladores que reciben ivermectina comparada con otra que no recibe el medicamento, en comunidades selváticas del Cusco .Comparar la incidencia de estas patologías dentro de 18 meses después del tratamiento y Evaluar el riesgo de reinfección

MATERIAL Y METODO

Ubicacion, Tiempo Y Espacio.-

El estudio se realizó entre la población general de los distritos de Santa Teresa de la Provincia de la Convención del Cusco y el distrito de Camanti de la provincia de Quispicanchis del Cusco. Con poblaciones para el Distrito de Santa Teresa de 6476 con 3555 hombres y 2921 mujeres , y para el distrito de Camanti de 2094 con 1323 hombre y 771 mujeres (INEI) PERÚ: (Estimaciones y Proyecciones de Población por Sexo, según Departamento, Provincia y Distrito, 2000-2015 Boletín Especial N 18) Siendo áreas selváticas Santa Teresa con una altura de 1511 msnm, Coordenadas 13° 7' 47" S, 72° 35' 55" W. Camanti con 873 msnm. Coordenadas 13° 10' 6.3" S, 70° 36' 21.75" W . Zonas de características climatológicas similares son de endémicas en algunas enfermedades metaxénicas en especial leishmaniasis y algunos brotes esporádicos de malaria o dengue, que no se presentaron en el momento del estudio.

Se seleccionaron tres localidades en el distrito de Santa Teresa (Santa Teresa , Santa Rosa y Cirialo) donde se aplicó el tratamiento con Ivermectina y 2 localidades en el distrito de Quispicanchis (Quince mil y San Francisco) donde se siguió la prevalencia e incidencia de infestación por *S. stercoraris* y STH y presencia de leishmaniasis y malaria . En cada distrito se incluyeron pobladores en número de 500 cada uno con un total de mil . Durante los años 2016 a 2018

Tipo de Estudio

Estudio de tipo cohorte con dos grupos del Departamento del Cusco, en el distrito de Santa Teresa de la provincia de la Convención donde se dio tratamiento con Ivermectina y el Distrito de Camanti de la provincia de Quispicanchis que no recibió tratamiento

Tipo de muestreo:

Se ingresó en el estudio a los pobladores que voluntariamente aceptaban y firmaban los consentimientos informados en visitas domiciliarias de los pobladores, con apoyo logístico de las municipalidades distritales correspondientes. Se realizó un muestreo por conveniencia abarcando al total de población con posibilidad de recibir la Ivermectina en muestreo no probabilística dentro de los pobladores que cumplan con los criterios de inclusión , se obtuvieron datos sobre características demográficas (edad, sexo, ocupación principal, nivel de educación)

La cohorte del distrito de Santa Teresa Provincia de La Convención Cusco Se aplicó en 500 pobladores Ivermectina a dosis 200mg por Kg en una primera intervención luego de seis

meses una segunda intervención con tratamiento de ivermectina 200mg por Kg , en una tercera intervención luego de seis meses como control. Se midió la características demográficas prevalencia e incidencia de Estrongiloidiasis , STH , leishmaniasis cutánea y malaria.

La cohorte del distrito de Camanti Provincia de Quispicanchis Cusco Se estudió a 500 pobladores en una primera intervención luego de seis meses una segunda intervención, en una tercera intervención luego de seis meses como control. Se midió la características demográficas prevalencia e incidencia de Estrongiloidiasis , STH , leishmaniasis cutánea y malaria.

Criterios de inclusión.-

- Pobladores con una residencia en la zona mayor de 1 año.
- Pobladores varones y mujeres mayores de 10 años de edad

Criterios de exclusión.-

- Pobladores que tengan alguna medicación concomitante: benzodiazepinas.
- Mujeres embarazadas.
- Menores de 10 años
- Personas con compromisos hepáticos severos.
- Personas con antecedentes de convulsiones.
- Pobladores que migran constantemente

Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Se utilizó Una encuesta luego de la firma del consentimiento informado en los mayores de edad y con autorización del padre o responsable en los menores de edad

Ficha de información epidemiológica del paciente, la recolección de datos se realizara por medio de cuestionarios, mediante entrevista de los investigadores a los pobladores. La recolección de datos se realizó por medio de guías de observación.

Ficha de evaluación y asignación de tratamiento y ficha de seguimiento del tratamiento entre los meses de Primera encuesta y asignación de tratamiento setiembre – diciembre 2016 . Segunda encuesta y asignación de segunda dosis. mayo- Julio 2017. Tercera encuesta enero - julio 2018 . Para el procesamiento de datos final se consideran solamente a los pobladores que tuvieron las tres encuestas y sus exámenes respectivos.

La mecánica para la obtención de las muestras, fueron aleatoriamente en la población en general de ambos distritos. Hasta completar el número inicial en las siguientes encuestas se realizaron en las mismas personas. Por lo el número se redujo durante el periodo de tiempo del estudio

Técnicas de análisis de laboratorio.-

Para la evaluación de *S. stercoralis* se realizó por examen de heces por la técnica Baerman, para la presencia de STH por examen directo de heces para identificar huevos de *A. lumbricoides* o *T. trichura* o larvas de uncinarias (*Anquilostoma doudenale* y *Necátor americano*) .

El estudio de malaria fue por muestras de gota gruesa y lamina periférica en pobladores que presentaban fiebre o tenían historia reciente de alza térmica. Se tomó una impronta de lesiones cutáneas para el estudio de leishmaniasis con tinción Giemsa para el examen directo de amastigotes en pobladores que presentaban úlceras cutáneas y mucosas. (23)(24) Se consideró positivo para helmintos si en la muestra de heces , con examen directo se encontraba huevos de *A lumbricoides* , *T. trichura* , larvas de uncinarias o , en el caso de *S. stercoralis* , se consideró principalmente el método de Baerman que se realizó en todas las

muestras . La presencia de huevos otros parásitos como teniasis o formas quísticas o trofozoitos de protozoarios intestinales, que se identificaron, no se les considera dentro del estudio pues la actividad de Ivermectina no está reportada o tiene efecto en protozoarios . Intestinales. (23)

Administración del medicamento

La medicación con ivermectina se dio en la cohorte del distrito de Santa Teresa en la primera y segunda encuesta. Como Ivermectina 0.6% (Presentación para administrar en humanos). Cada 1 ml (30 gotas) contiene 6 mg de ivermectina, Frasco contiene 5 mL .Dosis 200 ug/kg de peso (1 gota/kg de peso) en forma directamente administrada por vía oral diluido en 100 cc de agua. (35)(36) Con supervisión de los investigadores. Se dio a en dos oportunidades. También se evaluó la presencia de efectos adversos luego de aplicada la medicación

Análisis estadístico

Todos los datos (cuestionario y laboratorio) se ingresaron y se validaron en IBM SPSS statistics 19.0 se consideraron dos definiciones de riesgo de infección por helmintos. El riesgo de infección por riesgo de infección por helmintos al inicio del estudio (prevalencia) y el riesgo de infección por riesgo de infección por helmintos en el seguimiento (incidencia).

Estos últimos incluyeron todos los casos ocurridos en cualquier encuesta de seguimiento, ya sea entre los participantes que se consideraron positivos al inicio, tratados y considerados negativos después del tratamiento ("reinfección") o los participantes diagnosticados negativos al inicio del estudio ("nueva infección").

El riesgo de infección en el seguimiento se definió como un resultado binario, que tomó el valor de uno si un participante estaba infectado en cualquiera de las encuestas de seguimiento, independientemente de su estado de infección en la línea de base, y cero en caso contrario.

La edad el sexo, el nivel educativo y la ocupación se centró en la media de cada muestra (es decir, línea de base o seguimiento) y se calcularon los términos cuadrado y cúbico. El índice de cada año. Por lo tanto, las diferencias entre los años 2016 y 2017 se relacionan con cambios en la infestación. Se utilizó la prueba de Chi cuadrado de Pearson (χ^2) para comparar las proporciones.

Se supuso que la tasa de curación alcanzada por la ivermectina era la proporción de pacientes con STH y *S. stercoralis* que habían tenido un diagnóstico laboratorial negativo 6 meses después de la aplicación de tratamiento y en el seguimiento posterior.

Se hizo un cálculo de riesgos por cada uno de los parásitos en estudio, hallando la incidencia en el tiempo de estudio , la significancia y el riesgo relativo para en los pobladores con intervención comparados a los sin intervención .

Consideraciones éticas

La aprobación ética se obtuvo de los responsables de la Dirección Regional de Salud Cusco y del Comité de Bioética del Hospital Regional del Cusco Perú , de los responsables sanitarios y las autoridades municipales de los Distritos de Santa Teresa y Camanti . Todos los participantes recibieron una explicación de los objetivos y procedimientos del estudio antes de la inscripción. El consentimiento informado por escrito se obtuvo de todos los adultos participantes, mientras que el consentimiento de los participantes de 10-18 años se obtuvo de los padres o tutores legales.

RESULTADOS

Tabla 1 participación de pobladores del distrito de Santa Teresa con intervención de ivermectina y del distrito de Camanti sin intervención. Grado de cumplimiento en el estudio durante los años 2016 a 2018.

SANTA TERESA	1 visita *Tx.	Cumpli miento	2 visita Tx.	Cumpli miento	3 visita control	Cumpli miento	Total exámenes	Total Tx
Santa Teresa	227		215		202		644	442
Santa Rosa	118		113		96		327	231
Cirialo	155		132		117		404	287
	500	100%	460	93.4%	415	85.4%	1375	960
CAMANTI								
	1 vista		2 vista		3 visita		Total Exámenes	Total Tx.
Quince mil	366		353		315		1034	*na
San Lorenzo	134		96		89		319	na
	500	100%	449	89.4%	404	81.4%	1353	na
TOTAL	1000		909		836		2728	960

Fuente : Ficha de recolección de estudio *Tx : tratamiento con ivermectina *na no se aplica

Al inicio del estudio, se visitaron 2850 pobladores (1920 en el Distrito de Santa Teresa con sus poblados de Santa Teresa, Santa Rosa y Cirialo. 930 en el Distrito de Camanti con sus poblados de Quince mil y San Francisco)

En la Primera encuesta se seleccionaron aleatoriamente de a 500 pobladores en cada distrito total de 1000, que contaban con datos completos cumplían los criterios de inclusión con aceptación del consentimiento informado . En distrito de Santa Teresa se les informaba sobre la aplicación del tratamiento con Ivermectina

En la segunda encuesta se conto con 460 en Santa Teresa con una tasa de cumplimiento de 93.4 % y de 449 en Camanti con tasa de cumplimiento de 89.4 %

En la tercera encuesta se conto con 415 en el distrito de Santa Teresa con una tasa de cumplimiento de 85.4 % y de 404 en el distrito de Camanti , tasa de cumplimiento de 81.4 % Se considera para el estudio los pobladores que cumplieron las tres visitas , que hacen un total de 819 en ambos distritos.

Tabla 2 Estudio parasitológico de helmintos, protozoarios intestinales y leishmaniasis cutánea de 404 pobladores del Distrito de Camanti y 415 pobladores del distrito de Santa Teresa

	Camanti	Santa Teresa	Total
<i>Strongiloides stercolaris</i>	16 (4.01%)	24 (5.79%)	40 (4.9%)
<i>Ascaris lumbricoides</i>	49 (12.2%)	51 (12.3%)	100 (12.2%)
<i>Tricuris trichura</i>	8 (1.9%)	9 (2.16%)	17 (2.1%)
Uncinarias	7 (1.7%)	12 (2.9%)	19 (2.3%)
Leishmaniasis cutanea.	8 (1.98%)	6 (1.4%)	14 (1.7%)
<i>Hymenolepis nana</i>	15	5	20
<i>Blastocystis hominis</i>	92	47	139
<i>Chilomastix mesnilli</i>	11	5	16
<i>Entamoeba coli</i>	27	51	78
<i>Entamoeba histolytica</i>	4	2	6
<i>Giardia lamblia</i>	27	47	74
<i>Iodamoeba butschii</i>	11	18	29
<i>Isoospora hominis</i>	4	6	10
Negativo	125	132	257
Total	404	415	819

Fuente : Ficha de recolección de estudio

Se presenta el resultado parasitológico total de heces por los métodos directo y Baerman para estrongiloides en los 819 pobladores así como los exámenes de úlceras cutáneas para diagnosticar leishmaniasis en 64 pobladores de los cuales 14 fueron positivos . asi como se realizaron 210 estudios de laminas periféricas y gota gruesa en los que referían fiebre actualmente o antecedentes de fiebre , no hubo ninguna muestra positiva por lo que solo se considera leishmania como única enfermedad metaxenica.

Solo se considera los resultados de Estrongiloidiasis, STH (*A. lumbricoides*, *T.trichura* , *Uncinarias*) y leishmaniasis. Los otros hallazgos no se consideran en el estudio por no ser parte de los objetivos y por que la medicación no es efectiva contra ellos .

Como dato adicional se encuentra pobladores poliparasitados 26 con dos parásitos intestinales y 12 con tres parásitos. 257 pacientes fueron negativos a los exámenes realizados.

Los resultados entre ambas poblaciones son similares sin diferencia significativa por lo que se toma como una sola población de 819 pobladores con características similares. Las prevalencias de los parásitos en estudio fueron *S. stercolaris* 4.9%, *A. lumbricoides* 12.2% , *T. trichura* 2.1% *Uncinarias* 2.3% y Leishmaniasis cutánea. 1.7%

Tabla 3 : Prevalencia de Estrongiloidiasis, STH (*Ascaris lumbricoides*, *Tricuris trichura* y *Uncinarias*) y leishmaniasis en 819 pobladores (404 pobladores del Distrito de Camanti y 415 pobladores del distrito de Santa Teresa Cusco Peru) y su relación con las características sociodemográficas en la primera intervención 2016-2018.

CARACTERISTICA		<i>S. stercolaris</i>	<i>A. lumbricoides</i>	<i>T. trichura</i>	<i>Uncinarias</i>	<i>Leishmania</i>
Sexo	Femenino	18/40 (45,0%)	56/100 (56,0%)	15/17 (88,2%)	12/19 (63,2%)	5/14 (35,7%)
	Masculino	22/40 (55,0%)	44/100 (44,0%)	2/17 (11,8%)	7/19 (36,8%)	9/14 (64,3%)
		.p= 0,255	.p=0,412	.p=0,003	.p=0,298	.p=0,321
Edad en años	10- 19	11/40(27,5%)	39/100 (39,0%)	4/17 (23,5%)	6/19 (31,6%)	1/14 (7,1%)
	20- 29	7/40 (17,5%)	16/100 (16,0%)	2/17 (11,8%)	1/19 (5,3%)	1/14 (7,1%)
	30- 39	8/40 (20,0%)	23/100 (23,0%)	2/17 (11,8%)	3/19 (15,8%)	3/14 (21,4%)
	40-49	5 /40 (12,5%)	11 /100 (11,0%)	6/17 (35,3%)	3/19(15,8%)	3/14 (21,4%)
	50-59	4/40 (10,0%)	7/100 (7,0%)	2/17 (11,8%)	4/19 (21,1%)	5/14 (35,7%)
	60 a mas	5/40 (12,5%)	4/100 (4,0%)	1/17 (5,9%)	2/19 (10,5%)	1/14 (7,1%)
		.p = 0,99	.p= 0.019 > en 10 y 19 años	.p= 0,121	.p= 0,488	.p=0,994
Ocupación	Agricultor	5/40 (12,5%)	12/100 (12,0%)	0/17 (0,0%)	6/19 (31,6%)	2/14 (14,3%)
	Ama de casa	3/40 (7,5%)	6/100 (6,0%)	2/17 (11,8%)	1/19 (5,3%)	2/14 (14,3%)
	Comerciante	9/40 (22,5%)	18/100 (18,0%)	5/17 (29,4%)	3/19 (15,8%)	5/14 (35,7%)
	Empleado	3/40 (7,5%)	9/100 (9,0%)	3/17 (17,6%)	0/19 (0,0%)	2/14 (14,3%)
	Estudiante	12/40 (30,0%)	39/100 (39,0%)	5/17 (29,4%)	5/19 (26,3%)	1/14 (7,1%)
	Minería	4/40 (10,0%)	3/100 (3,0%)	0/17 (0,0%)	0/19 (0,0%)	0/14 (0,0%)
	Obrero	0/40 (0,0%)	3/100 (3,0%)	0/17 (0,0%)	1/19 (5,3%)	1/14 (7,1%)
	Otros	0/40 (0,0%)	1/100 (1,0%)	0/17 (0,0%)	0/19 (0,0%)	0/14 (0,0%)
	Su casa	4/40 (10,0%)	9/100 (9,0%)	2/17 (11,8%)	3/19 (15,8%)	1/14 (7,1%)
	.p=0,691	.p=0,900	.p=0,488	.p=0,369	.p=0,386	

Fuente : Ficha de recolección de estudio

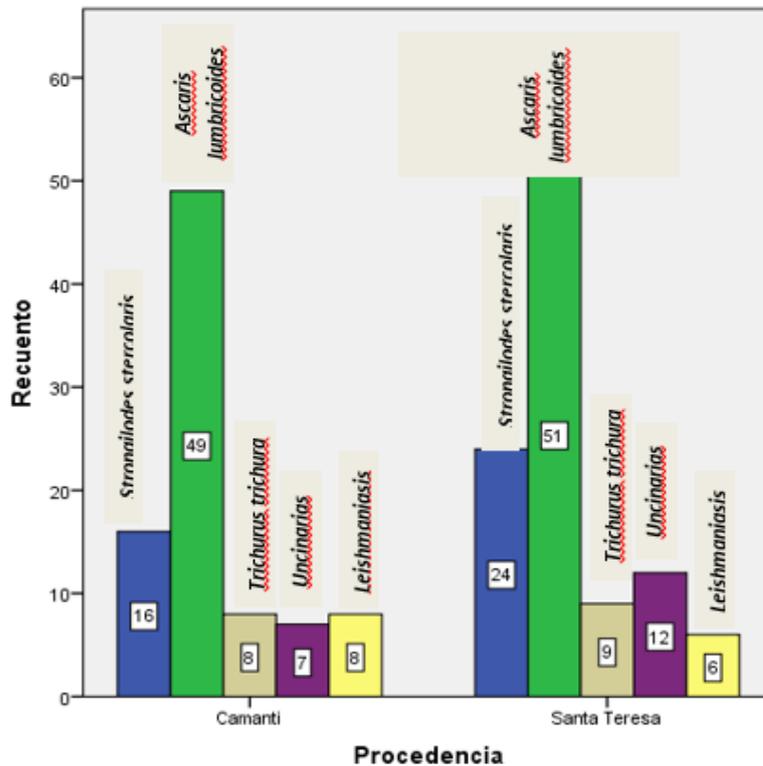
Se realizan tablas cruzadas y significancia en la presencia de las parasitosis con la sexo , edad y ocupación de los 819 pobladores , encontrándose solo significancia respecto a la edad entre 10 y 19 años , con p= 0.019 en la infestación de áscaridiasis y de p=0,003 respecto a la predominancia de *T. trichura* en el sexo femenino respecto al masculino . No se encontró otra significancia respecto a otras características aunque la mayor cantidad de parasitosis se encuentre en los escolares.

Tabla 4 : Parasitosis en tres intervenciones en 404 pobladores del Distrito de Camanti y 415 pobladores del distrito de Santa Teresa donde se administró Ivermectina

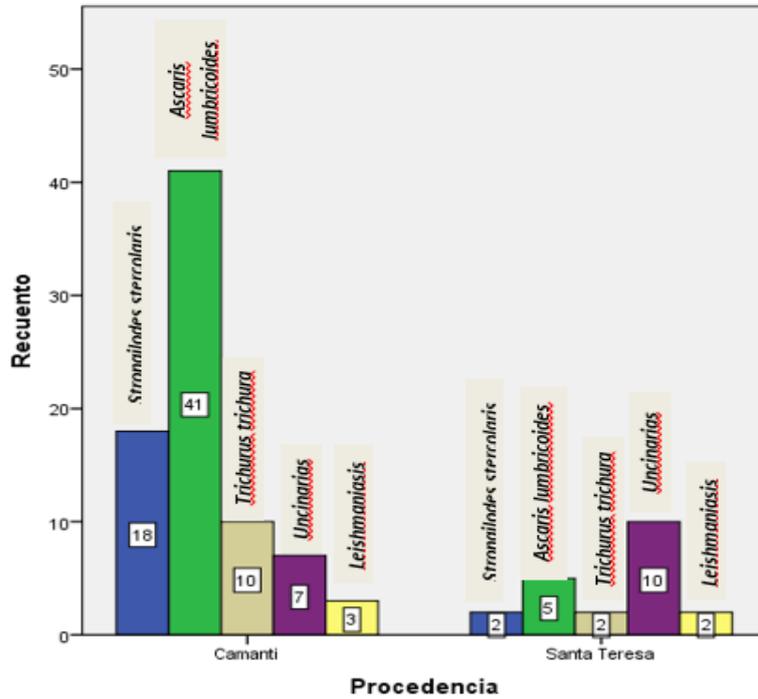
	Camanti			Santa Teresa		
	Primera Intervención	Segunda Intervención	Tercera Intervención	Primera Intervención	Segunda Intervención	Tercera Intervención
<i>S. stercoralis</i>	16 (4.01%)	18 (4.45%)	20 (4.95%)	24 (5.79%)	2(0.48%)	3(0.72%)
<i>A.lumbricoides</i>	49 (12.2%)	41 (10.1%)	52 (12.87%)	51 (12.3%)	5 (1.2%)	10(2.41%)
<i>T. trichura</i>	8 (1.9%)	10 (2.47%)	13(3.2%)	9 (2.16%)	2(0.48%)	1(0.24%)
Uncinarias	7 (1.7%)	7(1.7%)	7 (1.7%)	12 (2.9%)	10(2.41%)	11(2.65%)
Leishmaniasis cutánea.	8 (1.98%)	3 (0.74%)	2(0.49%)	6 (1.4%)	2(0.48%)	2(0.48%)

Fuente : Ficha de recolección de estudio

Grafica Comparativa de Parasitosis en la PRIMERA INTERVENCIÓN de 404 pobladores del Distrito de Camanti y 415 pobladores del distrito de Santa Teresa se administró primera dosis de Ivermectina



Grafica Comparativa de Parasitosis en la SEGUNDA INTERVENCIÓN luego de seis meses de 404 pobladores del Distrito de Camanti y 415 pobladores del distrito de Santa Teresa se administró segunda dosis de Ivermectina



Grafica Comparativa de Parasitosis en la TERCERA INTERVENCIÓN luego de doce meses de 404 pobladores del Distrito de Camanti y 415 pobladores del distrito de Santa Teresa sin administración de medicamentos

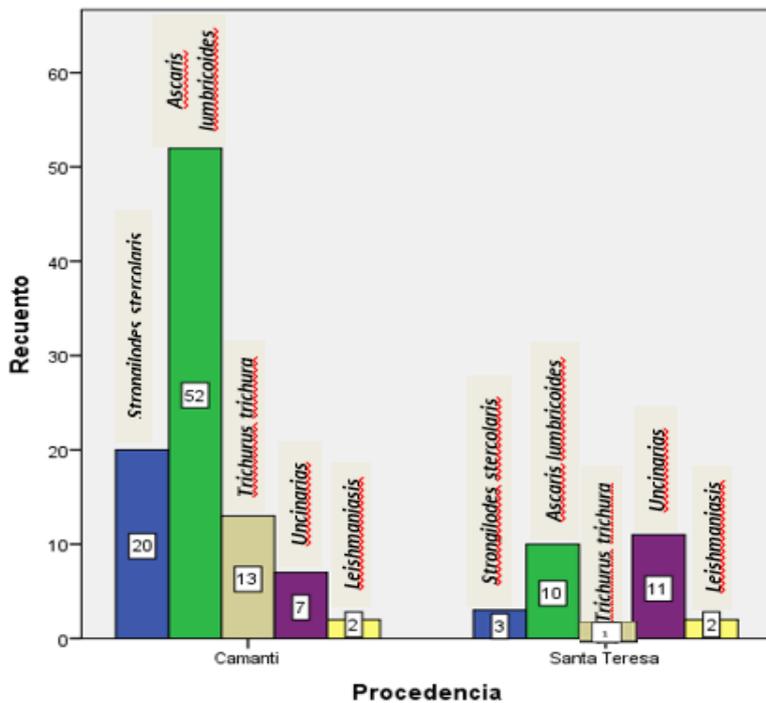


Tabla 5 : CÁLCULO DE RIESGOS Aplicando la corrección de Yates a Chi cuadrado En 404 pobladores del distrito de Camanti sin intervención y 414 pobladores del distrito de Santa Teresa con intervención de Ivermectina en dos dosis, control en 12 meses de seguimiento y tres estudios.

	Tasa de incidencia con Ivermectina Santa Teresa	Tasa de incidencia Sin Tratamiento Camanti	Chi cuadrado Significancia	Riesgo Relativo IC 95%
<i>E. stercoralis</i>	0.72 %	4.95%	11.9 P< 0.01	6.88 IC 95% (2.3, 20.58)
<i>A. lumbricoides</i>	2.41 %	12.87%	30.54 P<0.01	5.34 IC 95% (2.95, 14.17)
<i>T. trichura</i>	0.24%	3.22%	11.59 P<0.01	13.42 IC 95% (2.49 , 72.39)
Uncinarias	2.65 %	1.73%	0.43 P=0.5	0.65 IC 95% (2.34 ,0.18)
Leishmaniasis cutánea	0.48%	0.5%	0.22 P=0.5	1.05 IC 95% (0.88 ,1.22)

Fuente : Ficha de recolección de estudio

Se realiza la evaluación de la efectividad de la aplicación de Ivermectina en las dos poblaciones de Santa Teresa comparada con Camanti, durante todo el estudio en un lapso de 18 meses, con tres evaluaciones. Esta se realiza con cada uno de los parásitos

Se evidencia que *S. stercoralis*, *A. lumbricoides* y *T. trichura* tienen una tasa de incidencia mucho menor en que en los pobladores de Santa Teresa que recibieron Ivermectina, por dos oportunidades, no se encuentra el mismo efecto con la Uncinarias donde la incidencia es incluso superior a población que no recibe tratamiento.

La significancia y los riesgos relativos para adquirir las parasitosis mencionadas también corroboran lo hallado, es importante al comparar las poblaciones respecto a *S. stercoralis*, RR 6.88 IC 95% (2.3, 20.58) *A. lumbricoides* RR 5.34 IC 95% (2.95, 14.17) y *T. trichura* RR 13.42 IC 95% (2.49, 72.39) no así en Uncinarias. RR 0.65 IC 95% (2.34, 0.18) donde el uso de Ivermectina no tendría ningún beneficio.

En el caso de Leishmaniasis cutánea al ser una variable que tiene sesgo porque al ser diagnosticados estos pacientes recibían tratamiento estándar en centro de salud, no se puede inferir que la incidencia sea debido a la medicación.

DISCUSIÓN

Este estudio de cohortes comunitario de dos años de duración documenta, por primera vez a nuestro conocimiento, las tasas de incidencia y los factores de riesgo para la incidencia de STH y en especial *S. stercoralis* así como de enfermedades metaxenicas principalmente leishmaniasis como evento asociado en la población general y proporciona información esencial para guiar los esfuerzos de control quimioterapicos con ivermectina contra STH y *S. stercoralis*, infecciones y posible uso en control de enfermedades metaxenica es altamente beneficioso, y su impacto se vería reforzado por la cobertura de saneamiento mejorada a nivel comunitario.

Después del tratamiento o después de haber sido diagnosticados negativos al inicio, indicando que las poblaciones se beneficiaron fuertemente del tratamiento con ivermectina. Si bien se observa una disminución sostenida en *S. stercoralis*, dentro de las STH, se ve que las uncinarias no muestran una verdadera mejoría, lo que indicaría coherente con la bibliografía que ivermectina no debería usarse en caso de un paciente con uncinarias, pero

su efecto en los otros dos helmintos *A duodenal* y *T trichura* es efectivo corroborando estudios anteriores (37)

El número limitado de pacientes con leishmaniasis cutánea en el seguimiento no permite inferir efecto en el control de esto, pero revisando los datos estadísticos del distrito de Santa Teresa desde los años 2008 a la fecha se ve claramente una disminución dramática de los casos diagnosticados en la población en general, durante el año 2017 y 2018 de leishmaniasis cutánea. Dato importante porque son pobladores de las zonas de intervención.

Casos de leishmaniasis confirmado y con tratamiento distrito Santa Teresa (La convención) Datos del Centro de Salud 2007 2016										
Año	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Casos	30	22	33	34	36	30	25	24	15	12

La asociación entre las infecciones por *S. stercoralis* y el saneamiento rara vez ha sido estudiada hasta el momento (37) . Como es el caso de los mineros, que trabajan en áreas húmedas o lavaderos de oro de la región de Camanti donde la presencia *S stercoralis* es alta a diferencia del riesgo de infección en el seguimiento, la prevalencia basal fue similar en ambos distritos y no estuvo asociada con la cobertura de saneamiento, esto sugiere que, en ausencia de tratamiento, el efecto protector de los niveles de cobertura de saneamiento la carga de parasitosis se acumulan constantemente en el medio ambiente. (3)(4)

En ese caso, la asociación entre el riesgo de infección y la cobertura y el uso del saneamiento puede no ser observable en ausencia de un enfoque longitudinal. las medidas de saneamiento no se han incluido de manera concreta en los paquetes de intervención de STH porque su implementación es particularmente desafiante debido a su alto costo, complejidad, necesidad de colaboración intersectorial y falta de percepción de necesidad por parte de las comunidades, todavía hay una necesidad de evaluar y cuantificar qué medidas de mejora de saneamiento son eficaces para reducir la transmisión de *S. stercoralis* (así como otras STH), incluyendo las combinaciones con quimioterapia, y de acuerdo con qué escenarios ecológicos y socioculturales. (1)(3)(4)(37)

La infección en el seguimiento no se asoció con la edad, por lo que ningún grupo de riesgo de edad podría ser identificado como objetivo para el control. La prevalencia de *S. stercoralis* en la línea de base aumentó con la edad, un resultado coherente con otros hallazgos de todos los continentes (1)(4)

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones, restringimos la inclusión de los participantes menores de 10 años . Dada la alta tasa de curación alcanzada por la ivermectina y la rápida eliminación de parásitos después de una única dosis oral, el número de infecciones re-emergentes y los pacientes no curados es bajo.

La alta eficacia de la ivermectina y las bajas tasas de incidencia estimadas en el presente trabajo sugieren que la quimioterapia masiva con ivermectina como medida de control contra *S. stercoralis* y STH *A lumbricoides* y *T trichura* tendría un fuerte impacto. Nuestros resultados confirman los hallazgos recientes de un estudio retrospectivo realizado en Ecuador, que encontró que la administración masiva de fármacos de la ivermectina dirigida a la oncocercosis tuvo un impacto significativo en la prevalencia de *S. stercoralis* (17)(21).

Del presente estudio se concluye que: las características demográficas como son la edad , ocupación y sexo no tienen significancia en la infección por *Strongiloides stercoralis* , las STH (uncinarias *Ascaris lumbricoides* y *Trichuris trichiura*) y enfermedades transmitidas por

vectores (leishmaniasis), en una cohorte de pobladores de los distritos de Santa Teresa y Camanti del departamento de Cusco- Perú.

Las prevalencias fueron *S. stercoralis* 4.9%, *A. lumbricoides* 12.2% , *T. trichura* 2.1% Uncinarias 2.3% y Leishmaniasis cutánea. 1.7% en una cohorte de 819 pobladores de los distritos de Santa Teresa y Camanti del departamento de Cusco – Perú

Se evidencia que *S. stercoralis* . *A. lumbricoides* y *T. trichura* tienen una tasa de incidencia mucho menor en que en los pobladores de Santa Teresa que recibieron Ivermectina por dos oportunidades. No se encuentra el mismo efecto con la Uncinarias donde la incidencia es incluso superior a población que no recibe tratamiento.

La significancia y los riesgos relativos para adquirir las parasitosis mencionadas también corroboran lo hallado, es importante al comparar las poblaciones respecto a *S. stercoralis* , RR 6.88 IC 95% (2.3, 20.58) *A. lumbricoides* RR 5.34 IC 95% (2.95, 14.17) y *T trichura* RR 13.42 IC 95% (2.49 , 72.39) no así en Uncinarias . RR 0.65 IC 95% (2.34 ,0.18) donde el uso de Ivermectina no tendría ningún beneficio.

En el caso de Leishmaniasis cutánea al ser una variable que tiene sesgo porque al ser diagnosticados estos pacientes recibían tratamiento estándar en centro de salud, no se puede inferir que la incidencia sea debido a la medicación.

Aunque la intervención con ivermectina se comportó estadísticamente como un factor protector para las infecciones intestinales por los helmintos *A. lumbricoides*, *T. trichiura* y *S. stercoralis* . Esta no mostró tener efecto alguno sobre la infección por Uncinaria sp.

Por ello, el uso de la ivermectina se debería acompañar con los benzimidazoles como el albendazol no solamente el suministro periódico de antihelmínticos, sino el trabajo conjunto con la aplicación de las medidas de saneamiento básico como son provisión de agua desagüe y la educación sobre medidas higiénicas básicas, con un componente de educación para la salud.

BIBLIOGRAFIA

1. Pullan RL, Smith JL, Jasrasaria R, Brooker SJ. Global numbers of infection and disease burden of soil transmitted helminth infections in 2010. *Parasit Vectors*. 2014;7:37. Published 2014 Jan 21. doi:10.1186/1756-3305-7-37
2. Amoah, I. D., Adegoke, A. A., & Stenström, T. A. (2018). Soil-transmitted helminth infections associated with wastewater and sludge reuse: a review of current evidence. *Tropical medicine & international health : TM & IH*, 23(7), 692–703. <https://doi.org/10.1111/tmi.13076>
3. Clarke, N. E., Ng-Nguyen, D., Traub, R. J., Clements, A., Halton, K., Anderson, R. M., Gray, D. J., Coffeng, L. E., Kaldor, J. M., & Vaz Nery, S. (2019). A cluster-randomised controlled trial comparing school and community-based deworming for soil transmitted helminth control in school-age children: the CoDe-STH trial protocol. *BMC infectious diseases*, 19(1), 822. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4449-6>
- 4- Schär, F., Trostorf, U., Giardina, F., Khieu, V., Muth, S., Marti, H., Vounatsou, P., & Odermatt, P. (2013). Strongyloides stercoralis: Global Distribution and Risk Factors. *PLoS neglected tropical diseases*, 7(7), e2288. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002288>
5. Viney M. (2017). Strongyloides. *Parasitology*, 144(3), 259–262. <https://doi.org/10.1017/S0031182016001773>

6. Toledo, R., Muñoz-Antoli, C., & Esteban, J. G. (2015). Strongyloidiasis with emphasis on human infections and its different clinical forms. *Advances in parasitology*, *88*, 165–241. <https://doi.org/10.1016/bs.apar.2015.02.005>
7. Moncayo AL, Lovato R, Cooper PJ. Soil-transmitted helminth infections and nutritional status in Ecuador: findings from a national survey and implications for control strategies. *BMJ Open*. 2018;8(4):e021319. Published 2018 Apr 28. doi:10.1136/bmjopen-2017-021319
8. Socías, M. E., Fernández, A., Gil, J. F., & Krolewiecki, A. J. (2014). Geohelminthiasis en la Argentina. Una revisión sistemática [Soil transmitted helminthiasis in Argentina. A systematic review]. *Medicina*, *74*(1), 29–36.
9. Errea, R. A., Vasquez-Rios, G., Calderon, M. L., Siu, D., Duque, K. R., Juarez, L. H., Gallegos, R., Uriol, C., Rondon, C. R., Baca, K. P., Fabian, R. J., Canales, M., Terashima, A., Marcos, L. A., & Samalvides, F. (2019). Soil-Transmitted Helminthiasis in Children from a Rural Community Taking Part in a Periodic Deworming Program in the Peruvian Amazon. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, *101*(3), 636–640. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.18-1011>
10. Luis Marcos, Vicente Maco, Diferencias de prevalencia de parasitosis intestinal entre los hospitales Militar y Regional de Iquitos, Loreto-Perú. *Diagnostico Vol 41 4 Julio Agosto - 2002*
11. Buonfrate, D., Mena, M. A., Angheben, A., Requena-Mendez, A., Muñoz, J., Gobbi, F., Albonico, M., Gotuzzo, E., Bisoffi, Z., & COHEMI Project Study Group (2015). Prevalence of strongyloidiasis in Latin America: a systematic review of the literature. *Epidemiology and infection*, *143*(3), 452–460. <https://doi.org/10.1017/S095026881400156>
12. Herrera, J., Marcos, L., Terashima, A., Alvarez, H., Samalvides, F., & Gotuzzo, E. (2006). Factores asociados a la Infección por Strongyloides stercoralis en individuos de una zona endémica en el Perú. *Revista de Gastroenterología del Perú*, *26*(4), 357-362.
- 13- Yori, P. P., Kosek, M., Gilman, R. H., Cordova, J., Bern, C., Chavez, C. B., Olortegui, M. P., Montalvan, C., Sanchez, G. M., Worthen, B., Worthen, J., Leung, F., & Oré, C. V. (2006). Seroepidemiology of strongyloidiasis in the Peruvian Amazon. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, *74*(1), 97–102.
14. Rodríguez, J., & Calderón, J. (1991). Parasitosis intestinal en pre-escolares de Tarapoto [Intestinal parasitosis in pre-school children from Tarapoto]. *Revista de gastroenterología del Peru : organo oficial de la Sociedad de Gastroenterología del Peru*, *11*(3), 153–160.
15. Egidio, Jesús M; De Diego, J. A; Penin, P. The prevalence of enteropathy due to strongyloidiasis in Puerto Maldonado (Peruvian Amazon) *Braz. j. infect. dis*;5(3):119-123, Jun. 2001. tab.
16. Morales, M. L., Lopez, M., Ly, P., Anjum, S., Fernandez-Baca, M. V., Valdivia-Rodriguez, A. M., Mamani-Licon, F. M., Baca-Turpo, B., Farfan-Gonzales, N., Chaman-Illanes, Y., & Cabada, M. M. (2019). *Strongyloides stercoralis* Infection at Different Altitudes of the Cusco Region in Peru. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, *101*(2), 422–427. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.18-0568>
17. Mupfasoni, D., Bangert, M., Mikhailov, A., Marocco, C., & Montresor, A. (2019). Sustained preventive chemotherapy for soil-transmitted helminthiasis leads to reduction in prevalence and anthelmintic tablets required. *Infectious diseases of poverty*, *8*(1), 82. <https://doi.org/10.1186/s40249-019-0589-6>

18. Matamoros, G., Rueda, M. M., Rodríguez, C., Gabrie, J. A., Canales, M., Fontecha, G., & Sanchez, A. (2019). High Endemicity of Soil-Transmitted Helminths in a Population Frequently Exposed to Albendazole but No Evidence of Antiparasitic Resistance. *Tropical medicine and infectious disease*, 4(2), 73. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed4020073>
19. Marcos, L., Terashima, A., Samalvides, F., Alvarez, H., Lindo, F., Tello, R., ... & Gotuzzo, E. (2005). Tiabendazol para el control de la infección por *Strongyloides stercoralis* en una zona hiperendémica en el Perú. *Revista de Gastroenterología del Perú*, 25(4), 341-348.
20. Pedro Huapaya, Irma Espinoza Tratamiento de *Strongyloides stercoralis* con ivermectina y tiabendazole *An. Fac. Med.* 2003; 64 (2): 89 - 93
21. Forrer, A., Khieu, V., Schindler, C., Schär, F., Marti, H., Char, MC, ... y Odermatt, P. (2016). El tratamiento y el saneamiento con ivermectina reducen eficazmente el riesgo de infección por *Strongyloides stercoralis* en las comunidades rurales de Camboya. *PLoS descuidó las enfermedades tropicales*, 10 (8).
22. Vicente Amato Neto, Fábio Luís Carignani, Tratamiento de ratos, experimentalmente infectados pelo strongyloides venezuelensis, através da ivermectina administrada por via oral. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* Vol.30 n.6 uberaba nov./dec. 1997
23. Pajuelo-Camacho, G., Luján-Roca, D., Paredes-Pérez, B., & Tello-Casanova, R. (2006). Aplicación de la técnica de sedimentación espontánea en tubo en el diagnóstico de parásitos intestinales. *Revista Biomédica*, 17(2), 96-101.
24. Yori, P. P., Kosek, M., Gilman, R. H., Cordova, J., Bern, C., Chavez, C. B., Olortegui, M. P., Montalvan, C., Sanchez, G. M., Worthen, B., Worthen, J., Leung, F., & Oré, C. V. (2006). Seroepidemiology of strongyloidiasis in the Peruvian Amazon. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 74(1), 97-102.
25. Carrillo-Bonilla, L. M., Trujillo, J. J., Alvarez-Salas, L., & Vélez-Bernal, I. D. (2014). Estudio de los conocimientos, actitudes y prácticas de la leishmaniasis: evidencias del olvido estatal en el Darién Colombiano]. *Cadernos de saude publica*, 30(10), 2134-2144. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00139713>
26. Huntington, M. K., Allison, J., & Nair, D. (2016). Emerging Vector-Borne Diseases. *American family physician*, 94(7), 551-557.
27. Laroche, M., Bérenger, J. M., Delaunay, P., Charrel, R., Pradines, B., Berger, F., Ranque, S., Bitam, I., Davoust, B., Raoult, D., & Parola, P. (2017). Medical Entomology: A Reemerging Field of Research to Better Understand Vector-Borne Infectious Diseases. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 65(suppl_1), S30-S38. <https://doi.org/10.1093/cid/cix463>
28. Kassem, H. A., Tewfik, M. K., & El Sawaf, B. M. (2001). Evaluation of avermectins as sandfly control agents. *Annals of tropical medicine and parasitology*, 95(4), 405-411. <https://doi.org/10.1080/00034980120055517>
29. Foley DH, Bryan JH, Lawrence GW. The potential of ivermectin to control the malaria vector *Anopheles farauti*. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2000;94(6):625-628. doi:10.1016/s0035-9203(00)90211-6
30. Jones, J. W., Meisch, M. V., Meek, C. L., & Bivin, W. S. (1992). Lethal effects of ivermectin on *Anopheles quadrimaculatus*. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 8(3), 278-280.

31. De Freitas, R. M., Faria, M., Alves, S. N., & de Melo, A. L. (1996). Effects of ivermectin on *Culex quinquefasciatus* larvae. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, 38(4), 293–297. <https://doi.org/10.1590/s0036-46651996000400010>
32. Holbrook, F. R., & Mullens, B. A. (1994). Effects of ivermectin on survival, fecundity, and egg fertility in *Culicoides variipennis* (Diptera: Ceratopogonidae). *Journal of the American Mosquito Control Association*, 10(1), 70–73.
33. Mahmood, F., Walters, L. L., Guzman, H., & Tesh, R. B. (1991). Effect of ivermectin on the ovarian development of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *Journal of medical entomology*, 28(5), 701–707. <https://doi.org/10.1093/jmedent/28.5.701>
34. Yaman M. (2008). Tatarciklarla Mücadele ve Bu Alandaki Son Gelişmeler [Control of phlebotomine sandflies and the latest development in this field]. *Turkiye parazitoloji dergisi*, 32(3), 280–287.
35. Edwards, G., Dingsdale, A., Helsby, N., Orme, M. L., & Breckenridge, A. M. (1988). The relative systemic availability of ivermectin after administration as capsule, tablet, and oral solution. *European journal of clinical pharmacology*, 35(6), 681–684. <https://doi.org/10.1007/BF00637608>
36. Marty, F. M., Lowry, C. M., Rodriguez, M., Milner, D. A., Pieciak, W. S., Sinha, A., Fleckenstein, L., & Baden, L. R. (2005). Treatment of human disseminated strongyloidiasis with a parenteral veterinary formulation of ivermectin. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 41(1), e5–e8. <https://doi.org/10.1086/430827>
37. Knudson, A., Ariza, Y., López, M. C., Fajardo, O. S., Reyes, P., Moncada, L. I., Duque, S., Álvarez, C. A., & Nicholls, R. S. (2012). Impacto de la ivermectina sobre las geohelminthiasis en el foco de oncocercosis en Colombia [The effect of ivermectin on geohelminth frequency (i.e. as used in the onchocerciasis control program in Colombia)]. *Revista de salud publica (Bogota, Colombia)*, 14(4), 681–694.