



## **FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en Farmacia

# **Evaluación de la terapia combinada de albendazol e ivermectina en el tratamiento de geohelmintiasis**

**Memoria de Trabajo Fin de Grado**

Sant Joan d'Alacant

Diciembre 2025

**Autor: Mohamed Zakariae Aremmaz**

Modalidad: Revisión sistemática.

Tutor: Lucrecia Acosta Soto

Co-tutor: Fernando Jorge.Bornay Llinares

# ÍNDICE

|                                                                                                            |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>RESUMEN.....</b>                                                                                        | <b>3</b>  |
| <b>ABSTRACT .....</b>                                                                                      | <b>4</b>  |
| <b>1.INTRODUCCIÓN.....</b>                                                                                 | <b>5</b>  |
| 1.1. Geohelmintiasis: epidemiología e impacto global.....                                                  | 5         |
| 1.2. Impacto en la salud, vulnerabilidad infantil .....                                                    | 7         |
| 1.3. Agentes causales de las geohelmintiasis .....                                                         | 9         |
| 1.4. Tratamiento actual y limitaciones.....                                                                | 12        |
| 1.4.1. Mecanismo de acción del albendazol.....                                                             | 12        |
| 1.5. Nueva estrategia terapéutica: combinación albendazol + ivermectina.....                               | 12        |
| 1.5.1. Mecanismo de acción de la ivermectina.....                                                          | 13        |
| 1.6. Justificación.....                                                                                    | 13        |
| <b>2. OBJETIVOS .....</b>                                                                                  | <b>14</b> |
| 2.1. Objetivo general. ....                                                                                | 14        |
| 2.2. Objetivos específicos. ....                                                                           | 14        |
| <b>3. MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>                                                                        | <b>15</b> |
| 3.1. Diseño .....                                                                                          | 15        |
| 3.2. Estrategia de búsqueda .....                                                                          | 15        |
| 3.3. Criterios de selección.....                                                                           | 16        |
| 3.3.1. Criterios de inclusión .....                                                                        | 16        |
| 3.3.2. Criterios de exclusión .....                                                                        | 17        |
| 3.4. Consideraciones éticas .....                                                                          | 17        |
| <b>4. RESULTADOS .....</b>                                                                                 | <b>17</b> |
| 4.1. Resultados de la búsqueda.....                                                                        | 17        |
| 4.1.1. Características de los estudios incluidos.....                                                      | 18        |
| 4.2. Eficacia de la terapia combinada frente a monoterapia.....                                            | 20        |
| 4.2.1. Eficacia frente a <i>trichuris trichiura</i> .....                                                  | 20        |
| 4.2.2. Eficacia frente a <i>Ascaris lumbricoides</i> .....                                                 | 22        |
| 4.2.3. Eficacia frente a anquilostómidos ( <i>Ancylostoma duodenale</i> y <i>Necator americanus</i> )..... | 24        |
| 4.3. Resultados de seguridad y tolerabilidad según región geográfica .....                                 | 27        |
| 4.4. Resultados relevantes relacionados con la variabilidad entre estudios .....                           | 30        |
| 4.4.1. Farmacocinética .....                                                                               | 30        |
| 4.4.2. Microbioma intestinal .....                                                                         | 31        |
| 4.4.3. Variación en la excreción de huevos .....                                                           | 32        |
| 4.4.4. Métodos diagnósticos (Kato-Katz vs qPCR) .....                                                      | 32        |
| <b>5. DISCUSIÓN.....</b>                                                                                   | <b>33</b> |
| <b>6. CONCLUSIONES.....</b>                                                                                | <b>37</b> |
| <b>7. REFERENCIAS .....</b>                                                                                | <b>37</b> |

## RESUMEN

Las geohelmintiasis continúan siendo un importante problema de salud pública en regiones tropicales y subtropicales, donde las condiciones de saneamiento favorecen su transmisión. El tratamiento estándar con albendazol muestra una eficacia limitada frente a *Trichuris trichiura*, lo que ha impulsado la evaluación de regímenes combinados más eficaces. Este trabajo analiza la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de la combinación albendazol–ivermectina frente a la monoterapia con albendazol en el tratamiento de las geohelmintiasis.

Se realizó una revisión de ensayos clínicos multicéntricos, estudios farmacocinéticos, análisis del microbioma intestinal y comparaciones diagnósticas entre Kato-Katz y qPCR. La combinación albendazol–ivermectina mostró tasas de curación y reducción de huevos superiores para *T. trichiura* en la mayoría de los escenarios, especialmente en Laos y Pemba Island, mientras que en Côte d'Ivoire la eficacia fue baja para ambos tratamientos. Frente a *Ascaris lumbricoides* y anquilostómidos, la eficacia fue comparable. La seguridad del tratamiento combinado fue adecuada, con efectos adversos leves y transitorios. Factores como variabilidad farmacocinética, composición del microbioma y sensibilidad diagnóstica influyeron en la interpretación de los resultados.

En conclusión, la combinación albendazol–ivermectina representa una alternativa más eficaz que el albendazol en monoterapia para el tratamiento de geohelminthos sin comprometer la seguridad, y constituye una opción válida en contextos donde la respuesta al tratamiento convencional es insuficiente.

## PALABRAS CLAVE:

Geohelmintiasis; Albendazol; Ivermectina; Terapia combinada; Eficacia terapéutica.

## ABSTRACT

Geohelminthiasis remains a significant public health problem in tropical and subtropical regions, where poor sanitation conditions facilitate its transmission. Standard treatment with albendazole has shown limited efficacy against *Trichuris trichiura*, prompting the evaluation of more effective combination regimens. This study analyzes the available scientific evidence on the efficacy and safety of the albendazole-ivermectin combination compared to albendazole monotherapy in the treatment of geohelminthiasis.

A review of multicenter clinical trials, pharmacokinetic studies, gut microbiome analyses, and diagnostic comparisons between Kato-Katz and qPCR was conducted. The albendazole-ivermectin combination demonstrated superior cure rates and egg reduction for *T. trichiura* in most settings, particularly in Laos and Pemba Island, while in Côte d'Ivoire, efficacy was low for both treatments. Efficacy against *Ascaris lumbricoides* and hookworms was comparable. The safety of the combination therapy was adequate, with mild and transient adverse effects. Factors such as pharmacokinetic variability, microbiome composition, and diagnostic sensitivity influenced the interpretation of the results.

In conclusion, the albendazole-ivermectin combination represents a more effective alternative to albendazole monotherapy for the treatment of soil-transmitted helminths without compromising safety, and constitutes a valid option in contexts where the response to conventional treatment is insufficient.

### KEY WORDS:

Geohelminthiasis; Albendazole; Ivermectin; Combination therapy; Therapeutic efficacy.

# 1.INTRODUCCIÓN

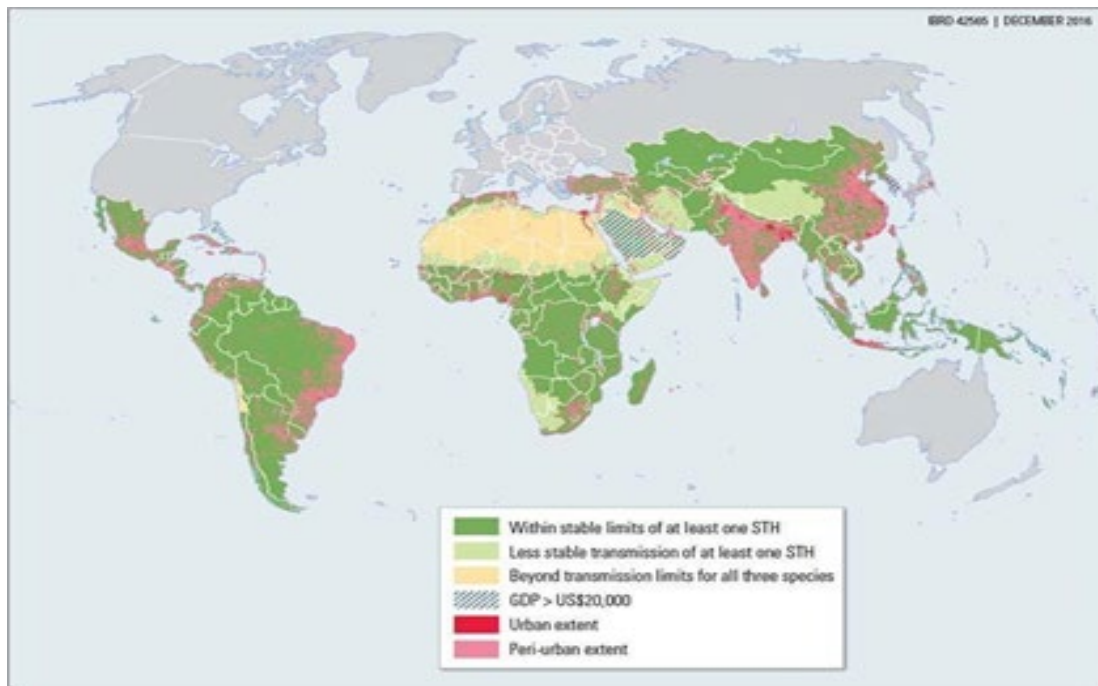
Las infecciones causadas por helmintos transmitidos por el suelo (geohelmintosis) son uno de los problemas de salud pública más comunes en los países tropicales y subtropicales, afectando especialmente a los niños y contribuyendo a alterar la nutrición, el crecimiento y el rendimiento escolar. A pesar de los logros obtenidos por programas de desparasitación masiva basados en benzimidazoles, su eficacia en el caso de algunas especies es insuficiente. Esto ha conducido a que se explore la posibilidad de alternativas más eficaces. Dentro de esas alternativas, la combinación de albendazol e ivermectina ha sido la que más atenciones ha generado recientemente y constituye el objeto de la revisión que aquí se presenta (1).

## 1.1. Geohelmintiasis: epidemiología e impacto global

Las geohelmintiasis se consideran una de las infecciones parasitarias de mayor prevalencia, particularmente en regiones tropicales y subtropicales. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que actualmente hay más de 1,5 billones de personas infectadas por los geohelmintos alrededor del mundo, y en particular en aquellas zonas donde existen deficientes condiciones de saneamiento y la higiene es escasa (2).

Las elevadas prevalencias están presentes en el Sudeste de Asia, el Este de Asia y el Pacífico, en los países de la África Subsahariana y también se registran en algunas áreas de América Latina y el Caribe (ver figura 1) (3). La intensidad de la transmisión dependerá de las condiciones climáticas y del grado de desarrollo en el ámbito de la infraestructura sanitaria, y en zonas hiperendémicas estas tasas pueden llegar a ser superiores al 50 % de la población (2).

Los principales agentes etiológicos, *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, los anquilostómidos (*Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*) poseen vías de transmisión que se relacionan con el contacto con el suelo contaminado, lo que favorece las coinfecciones y las infecciones crónicas (4).



**Figura 1.** Distribución del riesgo de infección por helmintos transmitidos por el suelo aplicando límites de exclusión climática (Fuente: Bundy *et al.*, 2017 ) (3).

El impacto mundial también se manifiesta en los años de vida ajustados por incapacidad (DALYs), en 2013, más de 400 millones de niños estaban afectados y causaban cerca de 1,46 millones de DALYs, con una carga proporcionalmente mayor en África subsahariana y América Latina, pero con Asia representando el mayor número absoluto debido a su mayor densidad poblacional(3).

La más prevalente de las infecciones por STH a nivel global en niños es la ascariasis, lo que refleja la distribución por edad de la infección. La ascariasis es especialmente preocupante en los niños en edad preescolar de África subsahariana, resultando en 143 DALYs por cada 100.000 habitantes (ver tabla 1) (3).

Esta variabilidad epidemiológica apela a la necesidad de intervenciones terapéuticas más eficientes y adoptando estrategias de control sostenidas que reduzcan la carga de enfermedad entre las poblaciones más vulnerables.

**Tabla 1.** Distribución de DALYs por infecciones por helmintos transmitidos por el suelo, por cada 100.000 habitantes (Fuente: Bundy *et al*) (3).

|                                            | DALYs por 100,000 habitantes |                     |                  |
|--------------------------------------------|------------------------------|---------------------|------------------|
|                                            | Uncinarias                   | Ascariasis          | Trichuriasis     |
| <b>Edad preescolar (menores de 5 años)</b> |                              |                     |                  |
| Oriente medio y Norte de África            | 4,2 (2,4–6,4)                | 14,3 (9,9–19,7)     | 0,0 (0,0–0,1)    |
| Latinoamérica y el Caribe                  | 21,8 (13,1–34,1)             | 34,1 (24,6–46,1)    | 8,2 (4,3–15,2)   |
| África Subsahariana                        | 39,7 (25,3–59,7)             | 143,2 (117,6–173,7) | 6,5 (3,7–10,6)   |
| Asia Oriental y el Pacífico                | 21,7 (13,4–34,2)             | 19,7 (13,3–28,9)    | 7,3 (3,3–14,0)   |
| Asia Meridional (Sur de Asia)              | 19,3 (11,4–29,8)             | 43,1 (32,2–58,0)    | 2,0 (0,9–3,8)    |
| <b>Edad escolar (5-14 años)</b>            |                              |                     |                  |
| Oriente medio y Norte de África            | 7,3 (4,4–11,0)               | 4,8 (2,7–8,2)       | 0,1 (0,0–0,3)    |
| Latinoamérica y el Caribe                  | 73,7 (47,0–107,7)            | 19,2 (10,7–31,8)    | 16,9 (8,7–30,2)  |
| África Subsahariana                        | 80,7 (51,8–120,2)            | 33,7 (22,5–49,6)    | 18,1 (10,0–30,2) |
| Asia Oriental y el Pacífico                | 52,7 (34,0–78,5)             | 11,6 (6,0–20,9)     | 14,4 (6,3–28,5)  |
| Asia Meridional (Sur de Asia)              | 38,1 (22,8–58,4)             | 36,6 (21,4–60,6)    | 5,2 (2,5–9,5)    |

Nota: IC = intervalo de confianza/ Los valores entre paréntesis indican el intervalo de confianza al 95%.

## 1.2. Impacto en la salud, vulnerabilidad infantil

Las geohelmintiasis afectan y perjudican especialmente a la población infantil ya que son más propensos a estar expuestos al suelo contaminado. Al tener un sistema inmunitario poco desarrollado, así como vivir en situaciones de mayor vulnerabilidad en aquellos escenarios donde el saneamiento y el acceso a agua segura son escasos. De este modo, los niños presentan una carga parasitaria mayor, un mayor riesgo de reinfección y, por lo tanto, una mayor cantidad de efectos clínicos adversos (2).

Las manifestaciones más habituales son la desnutrición crónica, el crecimiento retardado, la anemia, el bajo rendimiento físico y las alteraciones gastrointestinales crónicas. Se ha podido observar su efecto sobre el desarrollo cognitivo, a través de problemas de atención, una menor memoria de trabajo y un bajo rendimiento escolar, principalmente por el efecto de la anemia y el estado inflamatorio crónico (5).

La presencia simultánea de *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* y ancilostómidos se observa con frecuencia en aquellos lugares donde son endémicos, lo que acabará resultando en un incremento de la carga total de la enfermedad, así como de la gravedad clínica de la misma (6). Estas coinfecciones no sólo incrementan el déficit nutricional sino que también dificultan el éxito logrado en campañas de desparasitación, debido a que las monoterapias presentan poco efecto sobre este tipo de especies, como es el caso de *T. trichiura* (7).

La vulnerabilidad infantil se ve acentuada en áreas donde también son frecuentes altas tasas de reinfección, como es el caso de lo que ocurre con los niños en Pemba (Tanzania) y Laos, en los que la tasa de reinfección tras el tratamiento con albendazol administrado como monoterapia puede ser prácticamente del 100 % en un intervalo de entre 6 y 12 meses (8).

La importancia médica, epidemiológica y social de estas infecciones es tal que la OMS las clasifica dentro de las Enfermedades Tropicales Desatendidas (ETDs), que es lo que son ante la alta prevalencia en las poblaciones empobrecidas, la repercusión persistente en el desarrollo infantil y la carencia histórica de atención respecto al diagnóstico, la vigilancia y la innovación terapéutica (1).

Dentro de la hoja de ruta 2021-2030 de la OMS se establece la reducción del número de personas que requieren tratamiento en un 90% y la eliminación de las geohelmintiasis como problema de salud en el mundo. Para ello, promueve entre otras medidas el fortalecimiento del saneamiento, el acceso a los tratamientos eficaces y la investigación de nuevas estrategias para interrumpir la transmisión, la mezcla terapéutica de albendazol–ivermectina entre ellas (1).

**Tabla 2:** Objetivos mundiales establecidos por la OMS para el control de las helmintiasis transmitidas por el suelo en el marco de la hoja de ruta para las enfermedades tropicales desatendidas (2021–2030) (Fuente: OMS) (9).

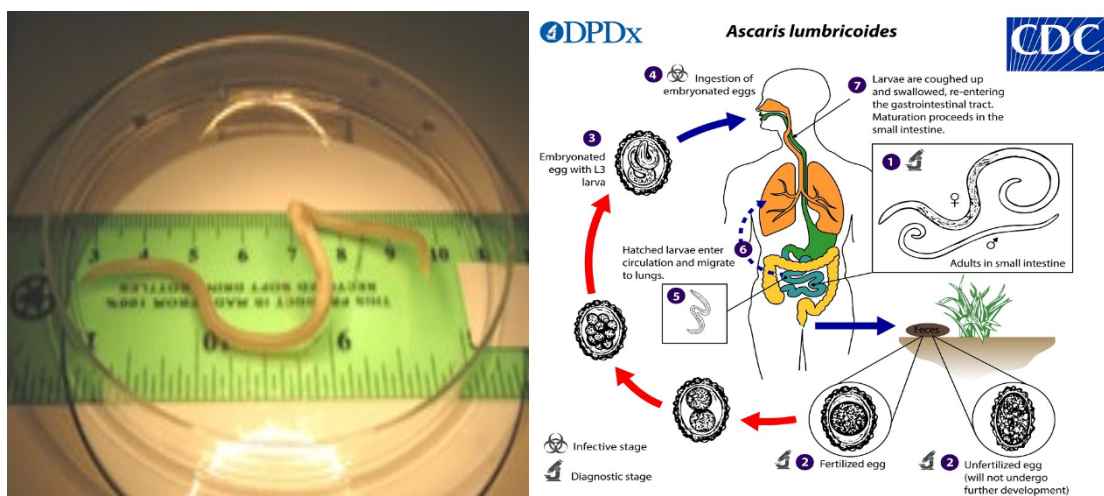
| N.º | Objetivo                                                                                                                 | Meta 2030                                                                                          |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1   | Lograr y mantener la eliminación de la morbilidad por STH en niños en edad preescolar y escolar para 2030                | 98 países con una prevalencia <2% de niños con infecciones STH de intensidad moderada a alta (MHI) |
| 2   | Reducir el número de tabletas necesarias en la quimioprofilaxis preventiva para STH                                      | Reducción del 50%                                                                                  |
| 3   | Aumentar el apoyo financiero nacional para la quimioprofilaxis preventiva contra STH                                     | 25 países que desparasiten a los niños con fondos nacionales                                       |
| 4   | Establecer un programa eficiente de control de STH en adolescentes, mujeres embarazadas y lactantes en edad reproductiva | 75% de las mujeres en edad reproductiva en áreas endémicas reciban medicación desparasitante       |
| 5   | Establecer un programa eficiente de control de la estrongiloidiasis en niños en edad escolar                             | 75% de los niños en riesgo de estrongiloidiasis recibiendo ivermectina                             |
| 6   | Garantizar acceso universal al menos a saneamiento e higiene básicos para 2030 en áreas endémicas de STH                 | Reducir la defecación al aire libre al 0%                                                          |

### 1.3. Agentes causales de las geohelmintiasis

Para contextualizar la problemática, se detallan seguidamente los agentes etiológicos más importantes, sus características biológicas y sus ciclos de transmisión.

#### 1.3.1. *Ascaris lumbricoides*

*Ascaris lumbricoides* es el nematodo intestinal más grande que parasita al ser humano (4).

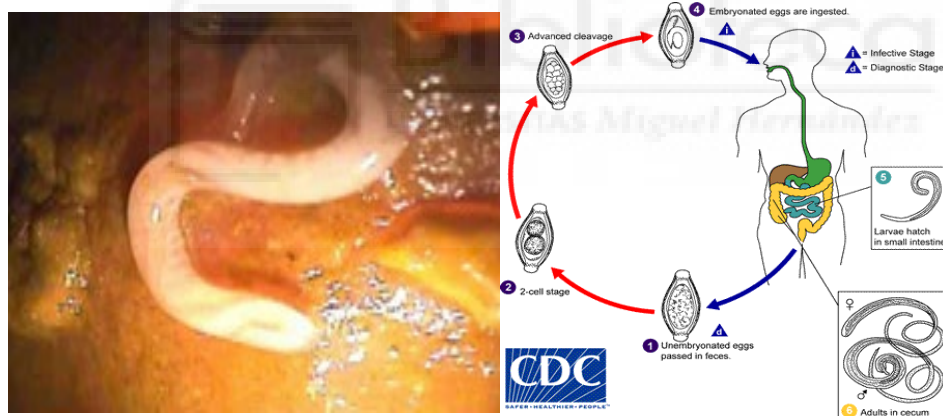


**Figura 2.** Derecha: ciclo biológico de *A. lumbricoides*. Izquierda: hembra de *A. lumbricoides*. (Fuente: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades) (4).

Los adultos residen en el intestino delgado donde la hembra cada día pone miles de huevos que son expulsados junto con las heces. Tras un periodo de maduración embrionaria de entre dos y tres semanas en suelos húmedos, los huevos se convierten en larvas infectantes o de tercer estadio. Una vez que son ingeridas, las larvas atraviesan la pared intestinal y migran por la vía portal hasta llegar al hígado; posteriormente las larvas migran al pulmón donde ascienden por el árbol respiratorio y son deglutidas, completando así su ciclo en el intestino (ver figura 2). Este es una posible explicación del alta prevalencia en áreas rurales donde el saneamiento es deficiente, y de la aparición de síntomas respiratorios durante la fase larval pulmonar (4).

### 1.3.2. *Trichuris Trichiura*

*Trichuris trichiura*, conocido como “gusano látigo” por su morfología característica, habita en el intestino grueso, principalmente en el ciego (10).

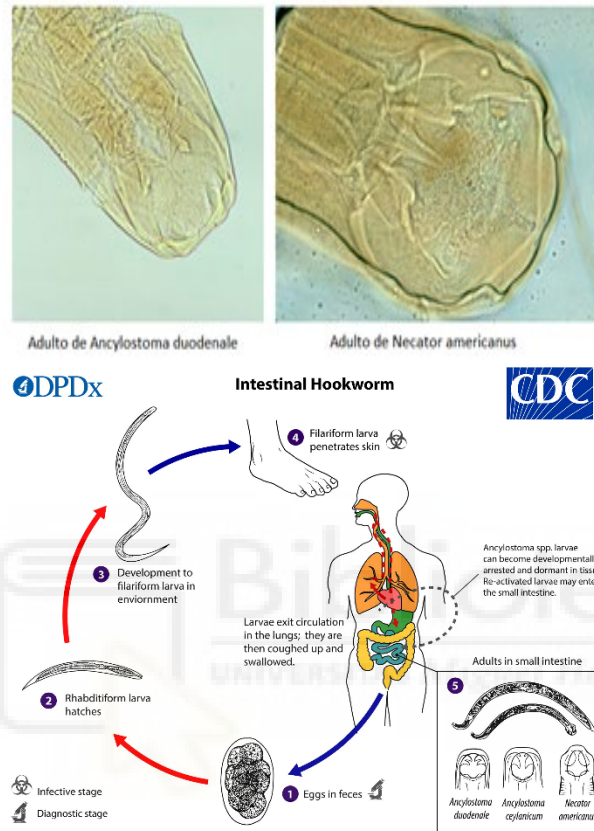


**Figura 3.** Izquierda: Extremo posterior de un ejemplar adulto de *T. trichiura*, imagen tomada durante una colonoscopia. Derecha: ciclo biológico de *T. trichiura* (Fuente: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades) (10).

La infección se origina por la ingestión de huevos embrionados que se encuentran en alimentos o agua contaminados por el suelo infectado (ver figura 3). Los huevos son capaces de eclosionar en el intestino delgado; ya las larvas migran hacia el colon, donde los adultos se fijan a la mucosa mediante el extremo anterior delgado. La enfermedad (tricuriasis) puede manifestarse con diarrea crónica, anemia y retraso del crecimiento en niño (10).

### 1.3.3. Anquilostómidos (*Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*)

Los anquilostómidos son nematodos hematófagos que infectan al ser humano por vía transcutánea (11).



**Figura 4.** Arriba: Extremo anterior de los adultos de *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*, mostrando sus estructuras bucales cortantes. Abajo: ciclo biológico de anquilostómidos (Fuente: *Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades*)(11).

Las larvas filariformes en suelos contaminados infectan activamente la piel y migran en la corriente sanguínea hasta los pulmones para llegar finalmente al intestino delgado donde se convergen en el estado adulto (ver figura 4). El parásito se alimenta de sangre, pudiendo producir anemia por falta de hierro (anemia ferropénica) y malnutrición, especialmente en niños y mujeres embarazadas. La infección está relacionada directamente con caminar descalzo por suelos cálidos y húmedos (11).

## 1.4. Tratamiento actual y limitaciones

El tratamiento indicado para el control de las geohelmintiasis, como indica la OMS, es la administración de benzimidazoles, sobre todo albendazol (400 mg) o mebendazol (500 mg) en dosis única, dado su escaso coste, facilidad de uso y perfil de seguridad adecuado (2).

La eficacia de estos fármacos es alta frente a *Ascaris lumbricoides* y aceptable ante los anquilostómidos, como así lo demuestran múltiples ensayos clínicos a gran escala. Por otro lado, la eficacia frente a *Trichuris trichiura* es escasa, con tasas de curación frecuentemente inferiores al 40 %, incluso con el uso de las dosis únicas recomendadas, tal como refleja la evidencia de estudios realizados en Laos y Tanzania. Esta escasa eficacia es una de las principales limitaciones de la quimioterapia preventiva basada únicamente en benzimidazoles (8,12).

Estos datos son una clara muestra de la falta de efecto que tienen los benzimidazoles en el control sostenido de la geohelmintiasis, y que también parece depender del ciclo local de transmisión.

### 1.4.1. Mecanismo de acción del albendazol

El albendazol constituye un benzimidazol cuyo mecanismo principal se centra en la inhibición de la polimerización de los microtúbulos de  $\beta$ -tubulina del parásito, lo que perjudica la formación de microtúbulos citoplasmáticos, esenciales para la correcta absorción de nutrientes, así como la homeostasis celular. Como consecuencia de tal acción, el parásito es incapaz de mantener las reservas de glucógeno, logra una menor capacidad de generar ATP y finalmente muere por inanición energética. El albendazol se metaboliza a nivel hepático, a albendazol sulfóxido, su metabolito activo siendo responsable de la mayor parte de su actividad sistémica (13).

## 1.5. Nueva estrategia terapéutica: combinación albendazol + ivermectina

Cada vez son más frecuentes los estudios que han abordado el uso de albendazol-ivermectina como alternativa terapéutica a los tratamientos

convencionales con benzimidazoles, debido a sus limitaciones, sobre todo en infecciones causadas por *Trichuris trichiura*. Esta combinación de dos fármacos distintos se debe al interés en mejorar el rendimiento terapéutico en especies que son poco sensibles al tratamiento estándar (8,12).

La combinación de los dos fármacos se ha vuelto un tema relativamente frecuente en el ámbito de la salud pública, sobre todo en los casos donde la monoterapia presenta limitaciones en su efectividad. Todo ello se relaciona con el desarrollo de nuevas herramientas farmacológicas, destinadas a mejorar el control de las geohelmintiasis.

#### **1.5.1. Mecanismo de acción de la ivermectina**

La ivermectina es un fármaco antiparasitario que forma parte de los antiparasitarios del grupo de las avermectinas, obtenidas a partir de la especie producida por el *Streptomyces avermitilis*. Su mecanismo de acción se basa fundamentalmente en la unión selectiva a los canales de ión cloruro estimulados por el glutamato situados en las neuronas y musculares de los invertebrados. La unión de ivermectina a esos canales aumenta la permeabilidad de la membrana a los iones cloruro, desencadenando hiperpolarización y una consecuente parálisis flácida que impide la movilidad y la alimentación del nematodo, favoreciendo su muerte (14).

#### **1.6. Justificación**

Las geohelmintiasis todavía constituyen un considerable reto para la salud pública debido la escasa efectividad de los benzimidazoles, sobre todo para aquellas especies como *T. trichiura*. Esta escasa efectividad ha llevado a combinar diferentes antimicrobianos, como por ejemplo ababendazol–ivermectina que con su mecanismo de acción diferente permite potencializar su efecto terapéutico (7).

La ivermectina, al actuar sobre los canales de cloro regulados por glutamato, da lugar a un aumento de la acción del albendazol, y mejora notablemente los resultados frente a las especies con escasa sensibilidad, sobre todo *T. trichiura* (14).

La combinación albendazol–ivermectina es la única combinación que ha dado lugar a resultados positivos en ensayos clínicos multicéntricos y presenta ventajas farmacocinéticas que la hacen más interesante que mebendazol (15), el albendazol tiene mayor biodisponibilidad que mebendazol y se convierte en albendazol sulfóxido, un metabolito activo que puede alcanzar concentraciones plasmáticas que favorecen la sinergia con la ivermectina. Por el contrario, la escasísima absorción sistémica de mebendazol (5–10 %) impide cualquier efecto combinado, motivo por el cual no se observan los beneficios clínicos en mebendazol–ivermectina (16).

La importancia de dicha combinación se encuentra reflejada en la lista de Medicamentos Esenciales de la OMS que la incluye desde 2017 así como en la opinión científica positiva de la EMA (Agencia Europea del Medicamento) de 2025 para su uso en países endémicos (17,18).

En resumen, albendazol–ivermectina es la alternativa terapéutica más eficaz y la única sustentada por pruebas clínicas sólidas y por organismos reguladores. Dicha combinación es esencial para guiar estrategias de control y para la consecución de los objetivos globales de eliminación de las enfermedades tropicales desatendidas.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo general.**

Evaluar la evidencia científica existente sobre la eficacia y la seguridad de la terapia combinada con albendazol e ivermectina para el tratamiento de las geohelmintiasis en comparación con la monoterapia con albendazol.

### **2.2. Objetivos específicos.**

- 2.2.1. Analizar la eficacia de la combinación albendazol–ivermectina frente a las principales especies de helmintos transmitidos por el suelo (*Trichuris trichiura*, *Ascaris lumbricoides*, *Ancylostoma/Necator*).

- 2.2.1. Comparar las tasas de curación y de reducción de carga parasitaria entre la combinación y la monoterapia en distintos contextos epidemiológicos.
- 2.2.3. Evaluar el perfil de seguridad de la combinación, describiendo los eventos adversos notificados.
- 2.2.4. Identificar los factores metodológicos (tipo de diagnóstico, ventana de seguimiento) y biológicos (farmacocinética, resistencia, microbioma) que pueden explicar la variabilidad en los resultados de eficacia.

## **3. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **3.1. Diseño**

En el presente TFG se ha llevado a cabo una revisión sistemática de los artículos científicos existentes sobre la eficacia y la seguridad de la terapia combinada con albendazol e ivermectina en el tratamiento de las geohelmintiasis con monoterapia con el albendazol.

La revisión sistemática se ha realizado siguiendo las recomendaciones de PRISMA, incluyendo artículos publicados en revistas científicas revisadas por pares y documentos oficiales de diferentes organismos internacionales como la OMS, UNICEF y EMA.

### **3.2. Estrategia de búsqueda**

Una vez que ya se desveló la línea de investigación principal del estudio, el próximo paso fue llevar a cabo una búsqueda bibliográfica en la base de datos MEDLINE mediante el uso de la base de datos PubMed, así como en Scopus y Cochrane Library, que se utilizaron como fuentes de información científica primarias.

Para llevar a cabo la búsqueda se seleccionaron unas palabras clave que estaban vinculadas con el objeto de estudio, las cuales se adaptaron a los Medical Subject Headings (MeSH) con la finalidad de obtener resultados más específicos y proceder a eliminar los no relevantes.

La ecuación de búsqueda utilizada en Pubmed fue la siguiente:

("albendazole"[Supplementary Concept] OR "albendazole"[All Fields] OR "albendazol"[All Fields] OR "albendazole"[MeSH Terms]) AND ("ivermectin"[Supplementary Concept] OR "ivermectin"[All Fields] OR "ivermectin"[MeSH Terms] OR "ivermectine"[All Fields] OR "ivermectin s"[All Fields] OR "ivermectins"[All Fields]) AND ("helminthes"[All Fields] OR "helminthic"[All Fields] OR "helminths"[MeSH Terms] OR "helminths"[All Fields] OR "helminth"[All Fields]) AND ("combinable"[All Fields] OR "combined"[All Fields] OR "combination"[All Fields] OR "combinational"[All Fields] OR "combinations"[All Fields] OR "combinative"[All Fields] OR "combine"[All Fields] OR "combined"[All Fields] OR "combines"[All Fields] OR "combining"[All Fields]).

La ecuación de búsqueda utilizada en Scopus fue la siguiente:

( TITLE-ABS-KEY ( ivermectin ) AND TITLE-ABS-KEY ( albendazole ) AND TITLE-ABS-KEY ( helminthiasis ) AND TITLE-ABS-KEY ( combination ) )

La ecuación de búsqueda utilizada en cochrane library fue la siguiente:

Albendazol en Título Resumen Palabra clave AND ivermectin en Título Resumen Palabra clave AND helminthiasis en Título Resumen Palabra clave AND treatment outcome en Título Resumen Palabra clave.

### **3.3. Criterios de selección**

Para poder elegir los estudios de mayor relevancia para la revisión que se ha llevado a cabo, se definieron los criterios de inclusión y de exclusión, que nos permitieron limitar la búsqueda a artículos con un diseño de estudio que garantizase la obtención de información científica de adecuada calidad.

#### **3.3.1. Criterios de inclusión**

Los criterios de inclusión fueron definidos para poder obtenerlos, de acuerdo con lo anteriormente mencionado y buscando, de esta forma, añadir estudios recientes, de diseño adecuado y en población humana a la final de conseguir resultados comparables y de calidad.

Los criterios aplicados fueron los siguientes:

- Publicaciones de los últimos 10 años (2015-2025).
- Artículos en texto completo gratuito.
- Estudios en humanos.
- Idiomas: inglés y español.
- Diseños: ensayos clínicos (fase I, II, III y IV), ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios multicéntricos y protocolos de ensayos clínicos.

### **3.3.2. Criterios de exclusión**

Se descartaron los artículos que presentaban las siguientes condiciones:

- Estudios realizados en animales o modelos experimentales.
- Publicaciones en idiomas distintos al inglés o español.
- Trabajos sin acceso a texto completo.
- Artículos fuera del intervalo temporal definido (>10 años).
- Diseños no pertinentes para los objetivos de la revisión.

### **3.4. Consideraciones éticas**

Este TFG ha sido aprobado por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández de Elche (UMH) con el código:

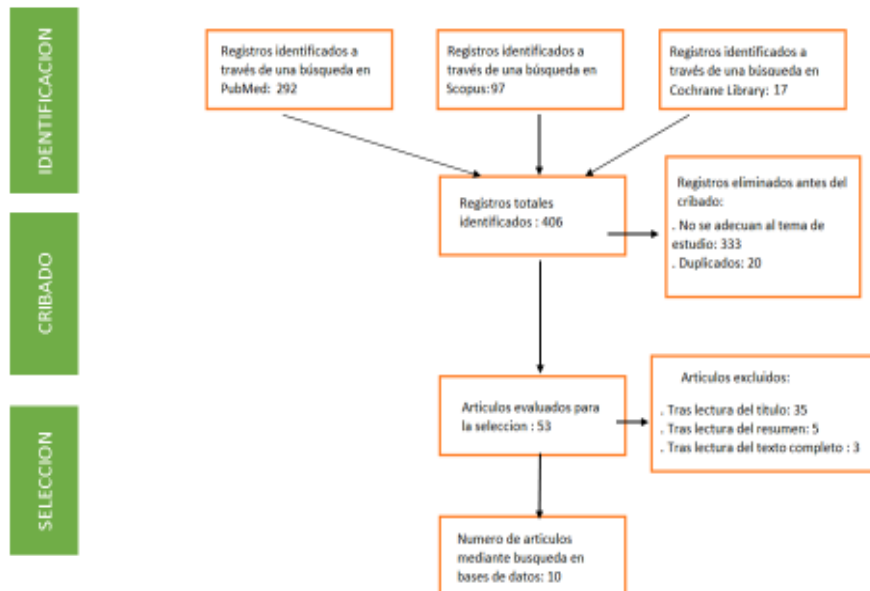
**TFG.GFA.ASL.MZA.250910.**

## **4. RESULTADOS**

### **4.1. Resultados de la búsqueda**

Realizada la búsqueda de tipo bibliográfica según los descriptores seleccionados, se obtuvieron 292 registros en PubMed, 97 en Scopus y 17 en Cochrane Library, dando un total de 406 artículos obtenidos (ver figura 5).

El proceso de selección de registros se ha realizado conforme al siguiente diagrama:



**Figura 5.** Diagrama de la selección de artículos (Fuente: elaboración propia).

A continuación, los criterios de inclusión y de exclusión previamente definidos fueron aplicados, así como se eliminaron los registros duplicados y fueron revisados título, resumen y texto completo, siendo como resultado final 10 artículos que fueron la base principal de la presente revisión sistemática. Los artículos finalmente seleccionados, así como el lugar de realización del estudio, tamaño muestral y tipo de estudio se encuentran detallados en la tabla 3.

**Tabla 3.** Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática (Fuente: Elaboración propia).

| Referencia                                      | País                       | Tipo de estudio                                                                    | Tamaño muestral                                         | Población                                                                               |
|-------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Patel et al., 2019 (15)</b>                  | Côte d'Ivoire, Pemba, Laos | Protocolo de ECA multicéntrico, doble ciego                                        | Previsto 1.800 (≈600/país)                              | 6–60 años, positivos para <i>T. trichiura</i> (≥100 EPG)                                |
| <b>Keller et al., 2020 (19)</b>                 | Pemba (Tanzania)           | Subestudio diagnóstico y variación día a día dentro de ECA                         | 500 (320 positivos <i>T. trichiura</i> + 180 controles) | Escolares y adultos (≈6–60 años) de Pemba; Kato-Katz y qPCR                             |
| <b>Keller et al., 2021 (8)</b>                  | Laos, Pemba, Tanzania      | ECA doble ciego con seguimiento a 6 y 12 meses                                     | 1.162 (549 Laos; 613 Pemba)                             | 6–60 años (mayoría adultos en Laos; mayoría escolares en Pemba)                         |
| <b>Hürlimann et al., 2022 (12)</b>              | Côte d'Ivoire, Laos, Pemba | ECA fase 3, doble ciego, paralelo, multicéntrico                                   | 1.673 (511 CI; 549 Laos; 613 Pemba)                     | 6–60 años, <i>T. trichiura</i> (coinfecciones comunes)                                  |
| <b>Schneeberger et al., 2022 (20)</b>           | Laos                       | Subestudio de microbioma (observacional analítico) dentro de ECA                   | 80                                                      | 6–56 años; <i>T. trichiura</i> (86% coinfectados con hookworm); 10 aldeas               |
| <b>Palmeirim et al., 2024 (21)</b>              | Uganda                     | Ensayo clínico aleatorizado, abierto (superioridad, paralelo)                      | 161 (81 ALB; 80 ALB+IVM)                                | Escolares de 6–12 años con <i>T. trichiura</i> (coinfecciones frecuentes)               |
| <b>Curico et al., 2024 (22)</b>                 | Perú, Amazonía             | Cohorte prospectiva (intervención según práctica; retratamientos por persistencia) | 441 niños incluidos (de 1.041 evaluados)                | Niños 2–11 años, zonas ribereñas/urbanas; <i>Ascaris</i> y <i>Trichuris</i> prevalentes |
| <b>Pillay-Fuentes Lorente et al., 2024 (23)</b> | Tanzania; Côte d'Ivoire    | Análisis farmacométrico (PK/PD) en adolescentes (subestudio de ensayos)            | 44 (17 CI; 27 TZ)                                       | Adolescentes 12–19 años con <i>T. trichiura</i> ; muestreo sanguíneo PK                 |
| <b>Welsche et al., 2024 (24)</b>                | Laos                       | Subestudio longitudinal de excreción de huevos (muestreo diario 28 días)           | 87                                                      | 6–60 años con <i>T. trichiura</i> ; Pak Khan, Lao PCR                                   |
| <b>Matamoros et al., 2024 (25)</b>              | Honduras                   | Subestudio diagnóstico (ECA fase II abierto con evaluador ciego)                   | 115                                                     | Niños 2–14 años (>15 kg) con <i>T. trichiura</i> ; comparación Kato-Katz vs qPCR        |

Nota: ECA: Ensayo clínico aleatorizado; ALB: Albendazol; IVM: Ivermectina.

## 4.2. Eficacia de la terapia combinada frente a monoterapia

A continuación, se presentan los resultados de eficacia obtenidos en los estudios incluidos, organizados por especie parasitaria y región geográfica.

### 4.2.1. Eficacia frente a *trichuris trichiura*

Los estudios incluidos muestran una gran heterogeneidad geográfica y metodológica, pero sí permiten describir de una forma comparativa lo que se ha conseguido con albendazol en monoterapia y lo obtenido con la combinación albendazol–ivermectina. He aquí los resultados por país en función del esquema terapéutico usado, el tipo de estudio y las tasas de curación (ver tabla 4).

Respecto a los ensayos llevados a cabo en el continente africano. En Uganda, un ensayo clínico con 161 escolares que recibieron dosis única de albendazol a 400 mg mostró una tasa de curación del 12,3%. Cuando se utilizó una única dosis de albendazol 400 mg de ivermectina 200 µg/kg, la tasa de curación fue del 31,3%. El recuento de huevos también mostró diferencias entre ambos esquemas, mostrando un 52,7% para albendazol y un 91,4% para la combinación (21).

Los resultados de la isla de Pemba (Tanzania) provienen de dos estudios. En el ensayo multicéntrico de más de 1 100 pacientes la combinación albendazol 400 mg en dosis única obtuvo tasas de curación del 1,4% a los 6 meses y del 3,4% a los 12 meses. Con la misma pauta de seguimiento con la administración de albendazol 400 mg más ivermectina 200 µg/kg en dosis única se obtuvieron tasas del 17,8 % a los 6 meses y del 19,5% a los 12 meses (19). Por último, en el ensayo fase 3 realizado posteriormente en la misma isla y con la misma pauta de albendazol en dosis única se obtuvo una tasa de curación del 6 %, mientras que la combinación en dosis única obtuvo el 49% (8).

En Côte d'Ivoire los datos son también los del ensayo fase 3, donde con una dosis única de albendazol 400 mg, la tasa de curación fue del 10% y con la combinación de albendazol 400 mg e ivermectina 200 µg/kg la tasa fue del 14% (todos los tratamientos fueron valorados bajo el mismo protocolo de seguimiento (12).

**Tabla 4.** Eficacia de albendazol y de la combinación albendazol–ivermectina frente a *Trichuris trichiura* según región y tipo de estudio (fuente: elaboración propia).

| Región / País             | Tipo de estudio                     | n     | Pauta Alb (monoterapia) | CR Alb (%)                      | Pauta Alb+Ivm (combinación)                   | CR Alb+Ivm (%)                  | Referencia                          |
|---------------------------|-------------------------------------|-------|-------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
| África – Uganda           | Ensayo clínico                      | 161   | Alb 400 mg 1 dosis      | 12,3                            | Alb 400 mg + Ivm 200 µg/kg 1 dosis            | 31,3                            | Palmeirim <i>et al.</i> , 2024 (19) |
| África – Pemba (Tanzania) | Ensayo multicéntrico (6 y 12 meses) | >1100 | Alb 400 mg 1 dosis      | 1,4 (6 meses), 3,4 (12 meses)   | Alb 400 mg + Ivm 200 µg/kg 1 dosis            | 17,8 (6 meses), 19,5 (12 meses) | Keller <i>et al.</i> , 2021 (8)     |
| África – Pemba (Tanzania) | Ensayo fase 3                       | 613   | Alb 400 mg 1 dosis      | 6                               | Alb 400 mg + Ivm 200 µg/kg 1 dosis            | 49                              | Hürlimann <i>et al.</i> , 2022 (12) |
| África – Côte d'Ivoire    | Ensayo fase 3                       | 511   | Alb 400 mg 1 dosis      | 10                              | Alb 400 mg + Ivm 200 µg/kg 1 dosis            | 14                              | Hürlimann <i>et al.</i> , 2022 (12) |
| América – Perú (Amazonía) | Estudio prospectivo                 | 441   | Alb 400 mg 1 dosis      | 27,1                            | Alb 400 mg + Ivm 200 µg/kg 1 dosis            | 75,2 (día 90), 68,5 (día 130)   | Curico <i>et al.</i> , 2024 (22)    |
| América – Honduras        | Subestudio clínico                  | 115   | —                       | —                               | Alb 400 mg + Ivm 200 µg/kg (1 dosis / 3 días) | 85,7 (1 dosis), 100 (3 días)    | Matamoros <i>et al.</i> , 2024 (25) |
| Asia – Laos               | Ensayo multicéntrico (6 y 12 meses) | >1100 | Alb 400 mg 1 dosis      | 13,4 (6 meses), 23,4 (12 meses) | Alb 400 mg + Ivm 200 µg/kg 1 dosis            | 65,8 (6 meses), 74,0 (12 meses) | Keller <i>et al.</i> , 2021 (8)     |
| Asia – Laos               | Ensayo fase 3                       | —     | Alb 400 mg 1 dosis      | 8                               | Alb 400 mg + Ivm 200 µg/kg 1 dosis            | 66                              | Hürlimann <i>et al.</i> , 2022 (12) |

Nota: Alb: Albendazol; Ivm: Ivermectina.

Respecto a las Américas, en la región amazónica del Perú, un estudio prospectivo en 441 niños comparó la eficacia de albendazol 400 mg en dosis única frente a la administración posterior de la combinación en los casos

persistentes. Con albendazol, la tasa de curación fue del 27,1%. En los participantes que recibieron después albendazol 400 mg más ivermectina 200 µg/kg en dosis única, la curación alcanzó el 75,2% al día 90 y el 68,5% al día 130 (22).

En el país de Honduras, en el contexto de un subestudio de un ensayo clínico, fueron aceptados 115 niños solamente tratados con la combinación. Esta combinación fue 400 mg como dosis única de albendazol más 200 µg/kg de ivermectina, obteniendo un 85,7% de tasa de curación, mientras que cuando se utilizó un esquema de tres días con la misma combinación de fármacos, la tasa alcanzó hasta un 100%. En este subestudio no existe el brazo de albendazol en monoterapia (25).

Si observamos los resultados obtenidos en Asia, en Laos el ensayo multicéntrico se encontró en fase 3. Los pacientes recibieron albendazol 400 mg en dosis única se tradujo en tasas de curación del 13,4% a los 6 meses y del 23,4% a los 12 meses. La combinación en dosis única fue del 65,8% a los 6 meses y del 74,0% a los 12 meses (8). En el ensayo fase 3, las tasas de curación fueron del 8% para albendazol y del 66% para albendazol–ivermectina, con el mismo esquema de dosis única para ambos brazos y el mismo periodo de seguimiento (12).

#### **4.2.2. Eficacia frente a *Ascaris lumbricoides***

Respecto a África, en Uganda, se llevó a cabo un estudio clínico por el que se administró a 161 niños una dosis única de albendazol 400 mg, obteniéndose un 90,6% de eficacia curativa. Cuando se aplicó la administración conjunta de la dosis única de albendazol 400 mg de ivermectina 200 µg/kg, el porcentaje de cura alcanzado fue del 96,9%. El valor correspondiente a los dos regímenes representó más del 99% de la reducción del número de huevos, y fue descrito según el protocolo en el estudio (21).

En Pemba (Tanzania), el ensayo multicéntrico en más de 1.100 pacientes mostró que la administración de albendazol 400 mg en una única dosis alcanzó una tasa de curación del 92,0%. Albendazol 400 mg más ivermectina 200 µg/kg produjo una tasa de curación del 95,0%. Para todos los grupos estudios, la reducción del recuento de huevos se acercó al 99% (8).

En Côte d'Ivoire, el ensayo fase III en el que se empleó el tratamiento con la dosis de carga (un solo tratamiento) de 400 mg de albendazol alcanzó una tasa de curación cercana al 95%; en ese mismo protocolo, el tratamiento con albendazol a 400 mg + ivermectina a 200 µg/kg alcanzó tasas de curación superiores al 98 % a partir de la evaluación de un único punto de la eficacia postratamiento (12).

Por otro lado en las américas, un estudio prospectivo, realizado en 441 niños de la Amazonía peruana tratados inicialmente con albendazol 400 mg, mostró que la tasa de curación fue del 98,8%. Todos los casos que permanecieron positivos y posteriormente fueron tratados con albendazol 400 mg + ivermectina 200 µg/kg mostraron la eliminación completa de *A. lumbricoides* en las evaluaciones de seguimiento (22).

Con respecto a eso, un subestudio en población infantil en Honduras combinaba la administración de albendazol 400 mg más ivermectina 200 µg/kg de peso, alcanzando una tasa de curación del 100% tanto para el esquema de dosis única como para el esquema de tres días. Este estudio no incluía un brazo de albendazol en monoterapia para esta especie (25).

Respecto a Asia, el ensayo multicéntrico llevado a cabo en Laos, que implicaba a más de 1.100 participantes, también confirmó que la administración de albendazol 400 mg en dosis única produjo una tasa de curación del 95,6% y que el régimen de albendazol 400 mg más ivermectina 200 µg/kg alcanzó una tasa de curación del 97,0%. En ambos tratamientos, la reducción en el recuento de huevos también fue superior al 99% (8).

En el ensayo fase 3 llevado a cabo también en Laos, la dosis única de albendazol 400 mg mostró tasas de curación del 95% y la combinación de la misma con ivermectina (un solo día de tratamiento administrando la dosis de ivermectina 200 µg/kg) mostró tasas de curación superiores al 98%, realizadas bajo el mismo protocolo de seguimiento (12).

**Tabla 5.** Eficacia de albendazol y de la combinación albendazol–ivermectina frente a *Ascaris lumbricoides* según región y tipo de estudio (fuente: elaboración propia).

| Región / País             | Tipo de estudio      | n      | Pauta Alb (monoterapia) | CR Alb (%) | Pauta Alb+Ivm (combinación)                   | CR Alb+Ivm (%)         | Referencia                          |
|---------------------------|----------------------|--------|-------------------------|------------|-----------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------|
| África – Uganda           | Ensayo clínico       | 161    | Alb 400 mg 1 dosis      | 90,6       | Alb 400 mg + Ivm 200 µg/kg 1 dosis            | 96.9                   | Palmeirim <i>et al.</i> , 2024 (21) |
| África – Pemba (Tanzania) | Ensayo multicéntrico | >1.100 | Alb 400 mg 1 dosis      | 92,0       | Alb 400 mg + Ivm 200 µg/kg 1 dosis            | 95.0                   | Keller <i>et al.</i> , 2021 (8)     |
| África – Côte d'Ivoire    | Ensayo fase 3        | 511    | Alb 400 mg 1 dosis      | ~95        | Alb 400 mg + Ivm 200 µg/kg 1 dosis            | >98                    | Hürlimann <i>et al.</i> , 2022 (12) |
| América – Perú (Amazonía) | Estudio prospectivo  | 441    | Alb 400 mg 1 dosis      | 98,8       | Alb 400 mg + Ivm 200 µg/kg 1 dosis            | Eliminación completa   | Curico <i>et al.</i> , 2024 (22)    |
| América – Honduras        | Subestudio clínico   | 115    | —                       | —          | Alb 400 mg + Ivm 200 µg/kg (1 dosis / 3 días) | 100 (1 dosis y 3 días) | Matamoras <i>et al.</i> , 2021 (25) |
| Asia – Laos               | Ensayo multicéntrico | >1.100 | Alb 400 mg 1 dosis      | 95,6       | Alb 400 mg + Ivm 200 µg/kg 1 dosis            | 97.0                   | Keller <i>et al.</i> , 2021 (8)     |
| Asia – Laos               | Ensayo fase 3        | —      | Alb 400 mg 1 dosis      | ~95        | Alb 400 mg + Ivm 200 µg/kg 1 dosis            | >98                    | Hürlimann <i>et al.</i> , 2022 (12) |

Nota: Alb: Albendazol; Ivm: Ivermectina.

#### 4.2.3. Eficacia frente a anquilostómidos (*Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*)

Respecto a África, en un ensayo clínico llevado a cabo en Uganda en escolares tratados con una única dosis de albendazol 400 mg, se mostró una tasa de curación de 81,0% frente a anquilostómidos. Cuando se aplicó una única dosis de albendazol de 400 mg asociado a 200 µg/kg de ivermectina, la tasa de curación alcanzó el 84,8%. En ambos regímenes, la reducción del recuento de

huevo fue del 97,0% por encima, tal y como se evidenció en el protocolo del estudio (21).

El ensayo multicéntrico sobre la eficacia del albendazol 400 mg en dosis única realizado en Pemba (Tanzania), con más de 1.100 participantes, puso de manifiesto que el tratamiento se traduciría en un porcentaje de curación del 89,7%. Asimismo, al utilizar la combinación albendazol 400 mg más ivermectina 200 µg/kg, la tasa de curación mostrada por este mismo ensayo fue del 90,0 %. En todos los brazos analizados la disminución del recuento de los huevos fue superior al 99% (8).

En Côte d'Ivoire, el ensayo fase 3 que valoró una dosis única de albendazol 400 mg arrojó tasas de curación que oscilaron entre el 91% y el 95%. En el mismo protocolo de ensayo, la co-administración de albendazol 400 mg de ivermectina 200 µg/kg obtuvo tasas de curación que variaron entre el 93% y el 97%, considerando para ello un solo punto de evaluación fijado en el ensayo (12).

En un estudio prospectivo realizado en la Amazonía peruana, 441 niños recibieron una única dosis de albendazol 400 mg y la tasa de curación fue de un 95,1%. En aquellos niños que posteriormente recibieron la asociación de albendazol 400 mg más ivermectina 200 µg/kg se observó en todos los casos la completa eliminación de los parásitos y un recuento de huevos en los seguimientos de más del 99% de reducción de los huevos, 0,407, respectivamente (22).

Un subestudio en individuos en edad pediátrica realizada en Honduras que usó estrictamente la combinación albendazol 400 mg más ivermectina 200 µg/kg mostró tasas del 100 % de cura usando un esquema de tres días, mientras que la dosis única mostró valores que oscilaron entre el 85% y el 89%. Este estudio no incluyó un brazo de albendazol en monoterapia para esta especie (25).

El ensayo multicéntrico llevado a cabo en Laos, el cual incluyó más de 1.100 sujetos, mostró una tasa de curación del 96,3% cuando se administró albendazol (400 mg) en dosis única, y una tasa de curación del 98,1% cuando se utilizó la combinación de albendazol (400 mg) más ivermectina (200 µg/kg)

tras el mismo esquema de seguimiento. En todos los grupos de tratamiento se redujo el recuento de huevos en más del 99% (8).

En el ensayo fase 3 que también se llevó a cabo en Laos, la administración de un único 400 mg de albendazol estuvo asociada a las tasas de curación más altas, siendo estas estimadas entre 91% y 95%, mientras que la combinación de albendazol 400 mg con 200 µg/kg de ivermectina estuvo asociada a tasas de curación estimadas entre 93% y 97%, siendo evaluadas estas tasas de curación en la única visita de seguimiento planteada en el protocolo (12).

**Tabla 6.** Eficacia de albendazol y de la combinación albendazol–ivermectina frente a anquilostómidos según región y tipo de estudio (Fuente: elaboración propia).

| Región / País             | Tipo de estudio      | n     | Pauta Alb (monoterapia) | CR Alb (%) | Pauta Alb+Ivm (combinación)                   | CR Alb+Ivm (%)                | Referencia                          |
|---------------------------|----------------------|-------|-------------------------|------------|-----------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| África – Uganda           | Ensayo clínico       | —     | Alb 400 mg 1 dosis      | 81,0       | Alb 400 mg + Ivm 200 µg/kg 1 dosis            | 84,8                          | Palmeirim <i>et al.</i> , 2024 (21) |
| África – Pemba (Tanzania) | Ensayo multicéntrico | >1100 | Alb 400 mg 1 dosis      | 89,7       | Alb 400 mg + Ivm 200 µg/kg 1 dosis            | 90,0                          | Keller <i>et al.</i> , 2021 (8)     |
| África – Côte d'Ivoire    | Ensayo fase 3        | 511   | Alb 400 mg 1 dosis      | 91–95      | Alb 400 mg + Ivm 200 µg/kg 1 dosis            | 93–97                         | Hürlimann <i>et al.</i> , 2022 (12) |
| América – Perú (Amazonía) | Estudio prospectivo  | 441   | Alb 400 mg 1 dosis      | 95,1       | Alb 400 mg + Ivm 200 µg/kg 1 dosis            | Eliminación completa          | Curico <i>et al.</i> , 2024 (22)    |
| América – Honduras        | Subestudio clínico   | 115   | —                       | —          | Alb 400 mg + Ivm 200 µg/kg (1 dosis / 3 días) | 85–89 (1 dosis), 100 (3 días) | Matamoras <i>et al.</i> , 2021 (25) |
| Asia – Laos               | Ensayo multicéntrico | >1100 | Alb 400 mg 1 dosis      | 96,3       | Alb 400 mg + Ivm 200 µg/kg 1 dosis            | 98,1                          | Keller <i>et al.</i> , 2021 (8)     |
| Asia – Laos               | Ensayo fase 3        | —     | Alb 400 mg 1 dosis      | 91–95      | Alb 400 mg + Ivm 200 µg/kg 1 dosis            | 93–97                         | Hürlimann <i>et al.</i> , 2022 (12) |

Nota: Alb: Albendazol; Ivm: Ivermectina.

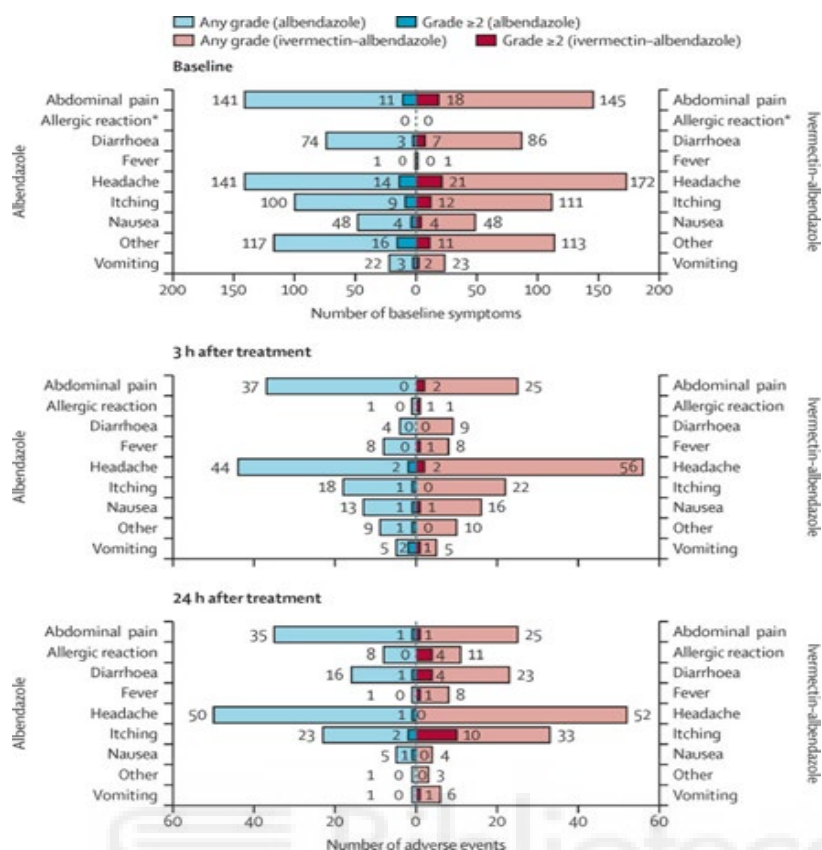
### **4.3. Resultados de seguridad y tolerabilidad según región geográfica**

A nivel internacional, los ensayos analizados indicaron que los efectos adversos relacionados con la asociación albendazol–ivermectina se centraron en un predominio de síntomas en el aparato digestivo y cefalea. Entre los efectos que se registraron se hallaban el dolor abdominal y la cefalea, los más comunes, seguidos por diarreas, náuseas y prurito. Otros síntomas como vómitos, fiebre, mareo o reacciones cutáneas, así como molestias de otra naturaleza, se recogieron en menor medida y variablemente internas. La mayoría de los acontecimientos se recogieron en las primeras 24 horas tras la administración del tratamiento (12).

A continuación, se presentan los eventos adversos comunicados en los estudios incluidos, desglosados por región geográfica. Se comunicaron los síntomas basales implicando incomodidad presente anteriormente, de manera que resulten vinculados a la infección por helmintos, se recogieron los eventos adversos que emergieron a los 3 h y 24 h tras la administración de albendazol o albendazol–ivermectina, los recuentos de eventos, el porcentaje de participantes afectados y la distribución de los síntomas de acuerdo con la sede del estudio.

En Côte d'Ivoire se valoraron 254 participantes por brazo terapéutico. En la línea de base, 76 participantes (30%) del grupo albendazol y 98 (39%) del grupo albendazol -ivermectina manifestaron presentar síntomas. Los síntomas de línea de base más frecuentes fueron dolor abdominal, cefalea, diarrea y náuseas, y se registraron prurito, fiebre, vómitos y reacciones alérgicas con menor frecuencia (12).

Tres horas después del tratamiento, se registraron eventos adversos en 63 participantes (26%) en el grupo albendazol (83 eventos) y en 49 participantes (19%) en el grupo combinación (70 eventos). Los síntomas registrados incluyeron: dolor abdominal, cefalea, diarrea, náuseas, vómitos, prurito, fiebre y reacciones alérgicas. La mayoría de los eventos registrados correspondían a evento adverso de grado 1, si bien también se registraron un número reducido de eventos adversos de grado  $\geq 2$  (12).



**Figura 6.** Recuento total de síntomas basales y eventos adversos tempranos (3 h y 24 h) combinando los datos de los tres centros del ensayo (Côte d'Ivoire, Laos y Pemba) (Fuente: Hürlimann *et al.*, 2022)(12).

A las 24 horas, en ambos grupos se observaron eventos adversos en 48 participantes (19%), con un total de 73 eventos en el brazo "albendazol" y 86 eventos en el brazo "albendazol-ivermectina". Durante el intervalo entre el día 2 y el día 21 se observaron escasos eventos adicionales, siendo fundamentalmente molestias gastrointestinales aisladas (12).

En Pemba, se evaluaron 247 participantes en el brazo "albendazol" y 299 participantes en el brazo "albendazol-ivermectina". En la evaluación basal se evidenció la sintomatología del grupo albendazol en 93 participantes (38%) y del grupo combinación en 96 participantes (32%). Los síntomas reportados fueron: dolor abdominal, cefalea, diarrea, náuseas, prurito, vómitos y fiebre (12).

Unas 3 horas tras la administración de la dosis, se registraron eventos adversos en 76 participantes (31%) del grupo albendazol, con un total de 121 eventos, mientras que en 82 participantes (27%) del grupo albendazol-ivermectina se registraron 118 eventos. Los síntomas más frecuentes fueron

dolor abdominal, cefalea, diarrea, náuseas y prurito. También hubo vómitos, fiebre y otros síntomas gastrointestinales, si bien en número más reducido(12).

A las 24 h, 72 participantes (29%) en el grupo albendazol y 99 (33%) en el grupo albendazol–ivermectina notificaron eventos adversos, con un total de 105 y 130 eventos adversos, respectivamente. Los síntomas notificados fueron los mismos que los observados a la 3 h. Los eventos notificados entre los días 2 y 21 fueron escasos (12).

En el país de Uganda se estudiaron los efectos adversos que aparecieron en el transcurso de una única dosis. A las 3 horas se mostraron ya síntomas en ambos brazos, que incluyen dolor de abdomen, diarrea, cefalea, náuseas, vómitos y prurito. La frecuencia de los acontecimientos adversos fue similar en ambos brazos, con cierta prevalencia de acontecimientos gastrointestinales (21).

A las 24 horas se volvieron a indicar las mismas reacciones adversas que aquí se han mencionado, es decir: dolor abdominal, cefalea, diarrea, náuseas, reacciones gastrointestinales, etc., sin que aparecieran diferencias importantes de las registradas anteriormente. También se describieron casos aislados de fiebre, vómitos y erupciones cutáneas poco frecuentes (21).

En Laos se realizaron los estudios correspondientes con 256 participantes en grupo albendazol y 254 en grupo albendazol–ivermectina. En el estudio basal se describieron síntomas en 155 participantes (61%), del grupo albendazol y 154 participantes (61%) del grupo combinación. Las reacciones adversas registradas fueron: dolor abdominal, diarrea, cefalea, náuseas, prurito y vómitos (8).

Tres horas después de la administración se registraron eventos adversos en 49 personas (19%) del grupo albendazol, con un total de 63 eventos, mientras que 66 participantes (26%) del grupo combinación experimentaron 92 eventos. Los síntomas incluidos fueron dolor abdominal, diarrea, cefalea, náuseas, vómitos y prurito, además de varios aislados de fiebre y reacciones alérgicas (8).

A las 24 horas, 48 participantes (19%) del albendazol (57 eventos) y 69 participantes (27%) del albendazol–ivermectina (88 eventos) presentaron eventos adversos. Los síntomas observados fueron los mismos que a las 3 horas. Tras el seguimiento entre el día 2 y el día 21, se registraron pocos nuevos eventos adversos (8).

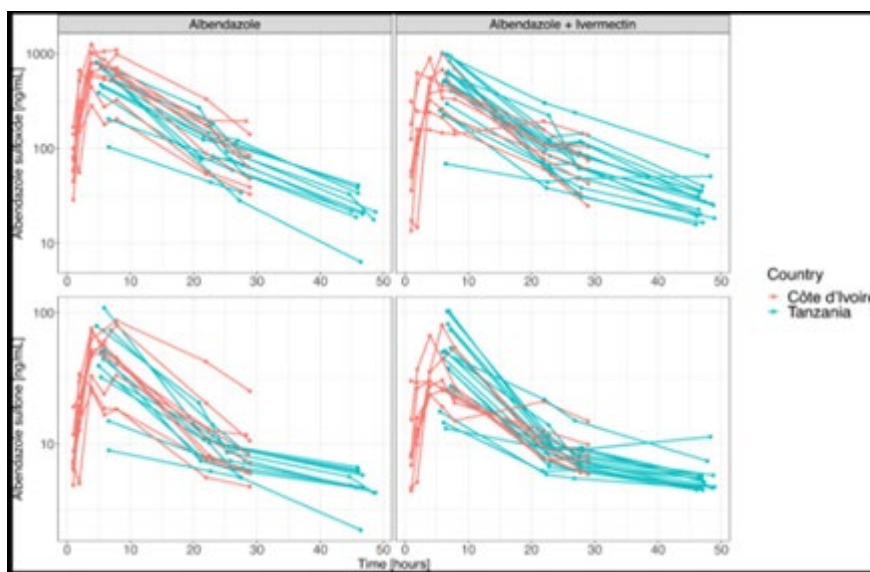
En global encontramos como resultado que los estudios africanos notificaron mayores recuentos de diarrea y prurito, mientras que los estudios asiáticos presentaron un mayor porcentaje de síntomas basales previos al tratamiento. En el caso de Uganda, predominó el dolor abdominal y la cefalea, mientras que, en Laos, las frecuencias más altas correspondieron a náuseas y diarrea.

#### **4.4. Resultados relevantes relacionados con la variabilidad entre estudios**

Los estudios de Pillay-Fuentes Lorente *et al.*, 2024 (23), Schneeberger *et al.*, 2022 (20), Welsche *et al.*, 2024 (24) y Matamoros *et al.*, 2024 (25) muestran que existen variaciones relevantes en la respuesta a la combinación albendazol–ivermectina, las cuales se desarrollan en los subapartados siguientes.

##### **4.4.1. Farmacocinética**

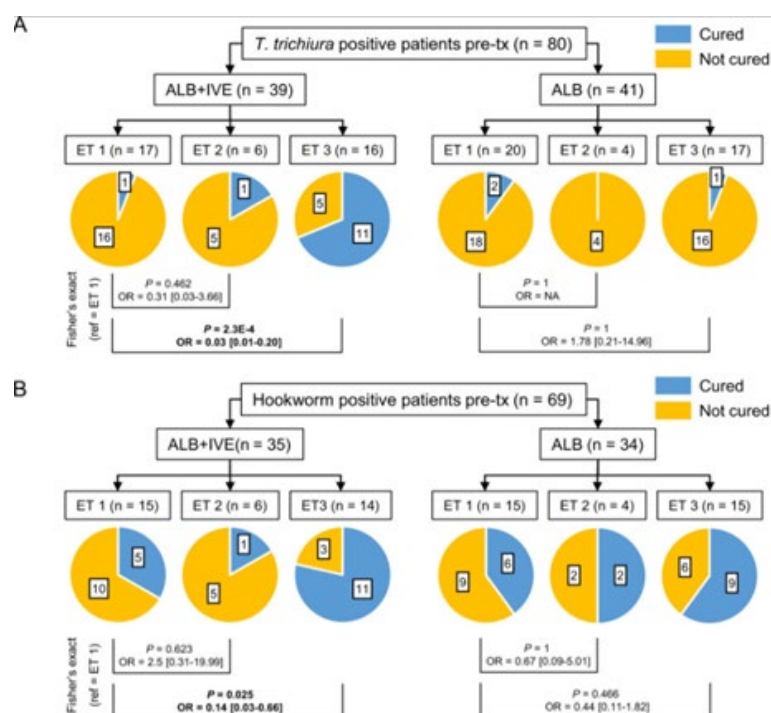
Un estudio farmacocinético realizado en adolescentes de Tanzania y Côte d'Ivoire tuvo como objetivo determinar las concentraciones plasmáticas del albendazol sulfóxido, que corresponde al principal metabolito activo del albendazol, tras la pauta de tratamiento combinado. Los resultados de dicho estudio indicaron que los valores para la exposición sistémica eran comparables en ambas poblaciones, ya que en ambos países los valores de las concentraciones pico y de la superficie bajo la curva fueron similares. También fueron similares a la vez que las concentraciones plasmáticas del metabolito se agrupaban en el mismo rango, siendo terapéuticamente considerados como niveles de exposición identificables entre las poblaciones de los dos países estudiados. Las diferencias en el resto de parámetros farmacocinéticos medidos (Cmax, Tmax, AUC) no fueron significativas en el intervalo analizado (23).



**Figura 7.** Perfiles de concentración-tiempo de los metabolitos del albendazol (sulfóxido de albendazol y sulfona de albendazol) distinguidos por medicamento y coloreados por país (Fuente: Pillay-Fuentes Lorente et al., 2024) (23).

#### 4.4.2. Microbioma intestinal

En el marco del subestudio que fue realizado en el país de Laos, se realizó un análisis de la relación entre la composición del microbioma intestinal y la respuesta al tratamiento ya mencionado para la combinación de albendazol–ivermectina. En dicho subestudio se encontraban tres enterotipos (ET1, ET2 y ET3) en la población de pacientes evaluada, si bien también se observaron diferencias en las tasas de curación asociadas a enterotipos específicos. Concretamente, en los participantes que se clasificaron dentro del enterotipo considerado como ET3 la tasa de curación alcanzó un 68,8%, mientras que los enterotipos ET1 y ET2 tuvieron tasas de curación de un 15,8% y un 16,6%, respectivamente. Es de señalar que los valores de las tasas de curación se mantuvieron estables tras ajustar por las características basales que se informaron en el estudio (20).



**Figura 8.** Asociación entre la curación de helmintos transmitidos por el suelo y el enterotipo (ET) previo al tratamiento por grupo de tratamiento. (Fuente: Schneeberger *et al.*, 2022) (20).

#### 4.4.3. Variación en la excreción de huevos

Un estudio longitudinal llevado a cabo en Laos ha evaluado la excreción diaria de huevos de *Trichuris trichiura* a los 28 días tras la administración del tratamiento combinado albendazol–ivermectina. Los resultados mostraron una fuerte reducción de la excreción de huevos durante la primera semana, con valores muy cerca de cero las semanas entre los días 1 y 7. Después, un ligero aumento de la excreción entre los días 8 y 14, seguido de ligeras fluctuaciones en el resto del periodo evaluado. Con esta reconsideración, el estudio encontró que el intervalo de evaluación entre los días 18 y 24 se correspondió con la ventana óptima para estimar la eficacia terapéutica de acuerdo con el intervalo temporal de evaluación de la OMS (24).

#### 4.4.4. Métodos diagnósticos (Kato-Katz vs qPCR)

El estudio realizado en Pemba (Tanzania) y el de Honduras tiene el mismo principio de la comparación directa de las pruebas diagnósticas Kato-Katz frente a la qPCR, cuya objetivo era la detección de infecciones por helmintos del suelo; en el estudio realizado en Pemba, la prueba de qPCR identificó un número de

infecciones residuales al tratamiento mejor al evaluado por Kato-Katz, sobre todo en lo que concierne a las infecciones de baja intensidad de Kato-Katz (19).

El estudio realizado en Honduras, que incluye a 115 niños, demuestra que la técnica de qPCR muestra una sensibilidad mejor que Kato-Katz para detectar infecciones persistentes, Kato-Katz, por el contrario, tiende a clasificar a un mayor número de estudiantes como liberados de la infección. La concordancia de las dos técnicas fue alta, con un  $\kappa$  que osciló entre 0,8 y 0,9 (25).

## 5. DISCUSIÓN

Los estudios revisados muestran consistentemente que la combinación albendazol–ivermectina se encuentra por encima de la monoterapia tanto en eficacia global como también en la estabilidad respecto a su seguridad. Este comportamiento uniforme en las regiones estudiadas permite sentar una base para poder detenerse en la discusión de cómo varía la respuesta en función de la especie, el contexto epidemiológico y el método de diagnóstico.

Por el contrario, las diferencias regionales que se han evidenciado en los estudios también ayudan a contextualizar mejor estas observaciones. En África, y Pemba y Côte d'Ivoire en especial (15), las tasas de curación para *Trichuris trichiura* fueron mucho más bajas que las observadas en Asia (8, 12,15, 20) y América (22,25), mientras que en Laos se lograron tasas muy altas y consistentes y las observadas en Perú y en estudios de América Central fueron sensiblemente más altas. Estas diferencias sugieren que los factores ambientales, los patrones de transmisión, el estado nutricional y las coinfecciones pueden moldear la eficacia observada en maneras más allá de los efectos del régimen farmacológico.

Ante todo, en *Trichuris trichiura* se obtiene el mayor beneficio de la combinación de ambos fármacos. Un aspecto de especial importancia dentro de esta especie es el marcado contraste entre las estimaciones obtenidas en Pemba y en Laos (8, 12, 20, 24). En Pemba las tasas de curación con la combinación eran menores y heterogéneas, en cambio, en Laos se alcanzaron tasas muy elevadas y consistentes entre ensayos (8,12). Esta disparidad, constatada en estudios multicéntricos, sugiere que factores como la presión de

transmisión, la exposición histórica a los benzimidazoles, el estado nutricional de la población y la composición de la microflora intestinal, podrían estar modulando diferencialmente la respuesta a la terapia entre las dos zonas.

Un hallazgo adicional de gran relevancia proviene del estudio realizado en la Amazonía peruana, donde las tasas de curación con monoterapia fueron especialmente bajas con el *Trichuris trichiura* (22). Sin embargo, tras el tratamiento de quienes persistían infectados administrando la combinación albendazol–ivermectina, las tasas de curación aumentaron notablemente, alcanzando por encima del 75% en los seguimientos (22). Este patrón pone de manifiesto la capacidad de la combinación para rescatar infecciones que conllevan un tratamiento con monoterapia que no logran curarse, confirmando así su importancia en situaciones reales donde hay una alta transmisión.

Este rendimiento está relacionado con la combinación de mecanismos: mientras el albendazol afecta la estructura celular del parásito, la ivermectina actúa provocando parálisis neuromuscular, superando las dificultades asociadas a la localización de *T. trichiura* en criptas intestinales.

En *Ascaris lumbricoides*, la monoterapia exhibe ya una elevada eficacia, pero la combinación de ambos fármacos mantiene dicha eficacia e incluso, según algunos estudios, la acelera (8). Por otra parte, uno de los hallazgos más consistentes que también se observa entre diferentes regiones es la eliminación prácticamente universal de esta especie: África (8,12,21), Asia (8,12) y América (22,25) registraron tasas de curación sistemáticamente superiores al 95–100%, independientemente del esquema terapéutico. Este patrón sugiere que *A. lumbricoides* sigue estando muy sensible a los benzimidazoles y explica la escasa diferencia observada entre la combinación y la terapia individual frente a este parásito, en parte debido a que las diferencias entre tratamientos son menos evidentes, pero también la ausencia de interacciones negativas observadas que demostró que la combinación no afectaba al excelente rendimiento del albendazol contra esta especie.

En lo que respecta a los anquilostómidos, dicha combinación mantiene la conocida eficacia de los benzimidazoles y, en ciertas condiciones, se puede inmovilizar ligeramente la reducción de los huevos (12, 24).

Más allá de la eficacia específica por especie, parte de la variabilidad entre estudios puede ser explicada por una diferencia farmacocinética. En efecto, la conversión del albendazol a su metabolito activo es diferente en función de distintos factores genéticos, neurológicos y metabólicos, indicando algunos estudios que la coadministración de ivermectina puede mejorar esta exposición. Esta variabilidad es la que puede explicar variaciones individuales dentro del patrón general de ventaja de la combinación (20).

La microbiota intestinal también se considera un importante modulador. Paciente con el enterotipo ET3 tuvieron unas tasas de curación muy superiores, mientras que los de enterotipo ET1 y ET2 presentaron tasas mucho más bajas. De ahí que este hecho sugiera que, muy posiblemente, algunos perfiles microbianos favorecen una mayor biotransformación del albendazol o sinergias farmacodinámicas más favorables con la ivermectina, modulando en gran medida el resultado final del tratamiento (20).

Otro aspecto importante a considerar la dinámica temporal de la excreción de huevos tras el tratamiento, que en los estudios longitudinales donde el muestreo era diario mostró una disminución muy evidente en el primer periodo, seguido de un aumento parcial al comparar los días 8 y 14. Este es un fenómeno que se observa sistemáticamente, por lo que la evaluación muy pronto puede dar una imagen sesgada de la respuesta al tratamiento y, por tanto, se ha podido mostrar que el periodo entre los días 18 y 24 es el que se debe considerar para valorar la eficacia (24).

Asimismo, el estado de las coinfecciones por helmintos puede influir en el entorno inmunológico del intestino de tal manera que, por sí mismo, puede influir en la respuesta a la terapéutica. En este sentido, la combinación aporta un valor añadido, ya que trabaja sobre diversas especies, lo que tiene mucha más importancia en regiones tropicales (12).

Otro punto a tener en cuenta para explicar variaciones es la técnica diagnóstica utilizada. La qPCR tiene una sensibilidad superior a la hora de detectar infecciones residuales, aunque múltiples estudios han demostrado una alta concordancia global entre ambas alternativas, con valores kappa del 0.8 al 0.9, lo cual indica que ambas alternativas dan una interpretación congruente

respecto a la respuesta terapéutica. La superior sensibilidad de la qPCR detecta infecciones residuales de baja intensidad que pueden llevar a subestimar las tasas de curación, sin que esto implique realmente una reducción en función de la respuesta a la terapéutica, por lo que se hace hincapié en la necesidad de explicar los resultados obtenidos en función de la técnica empleada (25).

El perfil de seguridad de la combinación es muy bueno, similar al de la monoterapia y no se han registrado eventos adversos graves. Los efectos secundarios que se han observado fueron leves, autolimitados, y similares a los que se han descrito en los estudios previos de antihelmínticos (8,12), lo que favorece la implementación de la combinación en el marco de campañas comunitarias. La variabilidad individual en la tolerancia no modificó sustancialmente el perfil de seguridad, y las intolerancias se asociaron con estado inflamatorio o tipo de microbiota en algunos casos, lo que permite asegurar la idoneidad del régimen de combinación en poblaciones vulnerables y de alta carga parasitaria.

Como limitaciones se pueden señalar la heterogeneidad metodológica entre los estudios (sobre todo en lo que se refiere al diagnóstico y a los indicadores parasitológicos), así como también que las diferencias en el tamaño muestral, en la población de estudio y en la duración del seguimiento, limitan la compatibilidad de los resultados.

No obstante, las limitaciones mencionadas, la evidencia que existe apunta a que la combinación entre albendazol e ivermectina puede incrementar de manera significativa el efecto de los programas de desparasitaciones masivas, en especial en las regiones donde *T. trichiura* ha evidenciado una resistencia relativa a los benzimidazoles.

Asimismo, el hecho de poder abordar varias infecciones a través de un solo régimen de tratamiento proporciona una ventaja operativa realmente importante en un contexto donde los ingresos son limitados y donde la simplificación programática favorece la cobertura y la eficiencia.

Conjuntamente la combinación albendazol–ivermectina se presenta como una alternativa de tratamiento sólida, eficaz y segura y con potencialidad para mejorar los resultados de los programas de control de geohelmintiasis,

contribuyendo así con el avance hacia los objetivos globales de reducción de la carga parasitaria.

## 6. CONCLUSIONES

Finalmente, tras llevar a cabo esta revisión sistemática se han podido deducir, siguiendo los objetivos marcados, las siguientes conclusiones:

1. La combinación albendazol–ivermectina mostró una mayor eficacia frente a albendazol solo, en especial, para *Trichuris trichiura*, donde la combinación mostró tasas de curación o reducción de carga parasitaria mayores en todos los escenarios analizados.
2. En *Ascaris lumbricoides* ambos tratamientos mostraron altas tasas de eficacia, sin diferencias relevantes.
3. En anquilostómidos (*Ancylostoma/Necator*), la terapia combinada añadió un pequeño beneficio adicional, frente a la monoterapia.
4. La combinación albendazol–ivermectina mostró un perfil de seguridad favorable, con eventos adversos leves, transitorios, y similares a los observados con el albendazol como monoterapia.
5. Las variaciones de eficacia entre estudios se explican por diferencias en las técnicas diagnósticas, el tiempo de seguimiento y la intensidad basal de la infección, así como en factores biológicos como la variabilidad farmacocinética, los mecanismos iniciales de resistencia, así como la composición del microbioma intestinal, lo que habrá que tener en cuenta para la adecuada lectura de los resultados y la orientación de futuras investigaciones.

En conjunto, la combinación se posiciona como la estrategia terapéutica preferente en contextos con transmisión persistente de geohelminths.

## 7. REFERENCIAS

1. Neglected tropical diseases -- GLOBAL [Internet]. [citado 23 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/health-topics/neglected-tropical-diseases>

2. Soil-transmitted helminth infections [Internet]. [citado 23 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/soil-transmitted-helminth-infections>
3. Bundy DAP, Appleby LJ, Bradley M, Croke K, Hollingsworth TD, Pullan R, et al. Mass Deworming Programs in Middle Childhood and Adolescence. En: Bundy DAP, Silva N de, Horton S, Jamison DT, Patton GC, editores. Child and Adolescent Health and Development [Internet]. 3rd ed. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2017 [citado 23 de noviembre de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525254/>
4. About Soil-transmitted helminths | Soil-Transmitted Helminths | CDC [Internet]. [citado 23 de noviembre de 2025]. Disponible en: [https://www.cdc.gov/sth/about/?CDC\\_AAref\\_Val=https://www.cdc.gov/parasites/sth/index.html](https://www.cdc.gov/sth/about/?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/parasites/sth/index.html)
5. Ezeamama AE, Friedman JF, Acosta LP, Bellinger DC, Langdon GC, Manalo DL, et al. Helminth infection and cognitive impairment among Filipino children. Am J Trop Med Hyg. mayo de 2005;72(5):540-8.
6. Brooker S, Clements AC, Bundy DA. Global epidemiology, ecology and control of soil-transmitted helminth infections. Adv Parasitol. 2006;62:221-61.
7. (PDF) Efficacy of recommended drugs against soil transmitted helminths: Systematic review and network meta-analysis [Internet]. [citado 26 de noviembre de 2025]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/320023555\\_Efficacy\\_of\\_recommended\\_drugs\\_against\\_soil\\_transmitted\\_helminths\\_Systematic\\_review\\_and\\_network\\_meta-analysis](https://www.researchgate.net/publication/320023555_Efficacy_of_recommended_drugs_against_soil_transmitted_helminths_Systematic_review_and_network_meta-analysis)
8. Keller L, Welsche S, Patel C, Sayasone S, Ali SM, Ame SM, et al. Long-term outcomes of ivermectin-albendazole versus albendazole alone against soil-transmitted helminths: Results from randomized controlled trials in Lao PDR and Pemba Island, Tanzania. PLoS Negl Trop Dis. junio de 2021;15(6):e0009561.
9. Global report on neglected tropical diseases 2025 [Internet]. [citado 26 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/teams/control-of-neglected-tropical-diseases/global-report-on-neglected-tropical-diseases-2025>
10. CDC - DPDx - Trichuriasis [Internet]. [citado 23 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/dpdx/trichuriasis/index.html>
11. CDC - DPDx - Intestinal Hookworm [Internet]. [citado 23 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/dpdx/hookworm/index.html>
12. Hürliemann E, Keller L, Patel C, Welsche S, Hattendorf J, Ali SM, et al. Efficacy and safety of co-administered ivermectin and albendazole in school-aged children and adults infected with *Trichuris trichiura* in Côte d'Ivoire, Laos, and Pemba Island, Tanzania: a double-blind, parallel-group, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. enero de 2022;22(1):123-35.
13. BOTPLUS [Internet]. [citado 23 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://botplusweb.farmaceuticos.com/FichaPAH/4482>

14. BOTPLUS [Internet]. [citado 26 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://botplusweb.farmaceuticos.com/FichaPAH/5255>
15. Patel C, Hürlimann E, Keller L, Hattendorf J, Sayasone S, Ali SM, et al. Efficacy and safety of ivermectin and albendazole co-administration in school-aged children and adults infected with *Trichuris trichiura*: study protocol for a multi-country randomized controlled double-blind trial. *BMC Infect Dis*. 18 de marzo de 2019;19(1):262.
16. Sacko M, De Clercq D, Behnke JM, Gilbert FS, Dorny P, Vercruysse J. Comparison of the efficacy of mebendazole, albendazole and pyrantel in treatment of human hookworm infections in the Southern Region of Mali, West Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1 de marzo de 1999;93(2):195-203.
17. WHO Model List of Essential Medicines - 23rd list, 2023 [Internet]. [citado 23 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02>
18. Ivermectin/Albendazole - opinion on medicine for use outside EU | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2025 [citado 23 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/opinion-medicine-use-outside-EU/human/ivermectin-albendazole>
19. Keller L, Patel C, Welsche S, Schindler T, Hürlimann E, Keiser J. Performance of the Kato-Katz method and real time polymerase chain reaction for the diagnosis of soil-transmitted helminthiasis in the framework of a randomised controlled trial: treatment efficacy and day-to-day variation. *Parasit Vectors*. 15 de octubre de 2020;13(1):517.
20. Schneeberger PHH, Gueuning M, Welsche S, Hürlimann E, Dommann J, Häberli C, et al. Different gut microbial communities correlate with efficacy of albendazole-ivermectin against soil-transmitted helminthiasis. *Nat Commun*. 25 de febrero de 2022;13(1):1063.
21. Palmeirim MS, Hürlimann E, Beinamaryo P, Kyarisiima H, Nabatte B, Hattendorf J, et al. Efficacy and safety of albendazole alone versus albendazole in combination with ivermectin for the treatment of *Trichuris trichiura* infections: An open-label, randomized controlled superiority trial in south-western Uganda. *PLoS Negl Trop Dis*. noviembre de 2024;18(11):e0012687.
22. Curico G, Garcia Bardales PF, Pinedo Vasquez TN, Shapiama Lopez WV, Paredes Olortegui M, Schiaffino F, et al. Efficacy of Single-Dose Albendazole and Albendazole Plus Ivermectin for Soil-Transmitted Helminth Infection in Children in the Peruvian Amazon. *Am J Trop Med Hyg*. 3 de julio de 2024;111(1):80-8.
23. Pillay-Fuentes Lorente V, Nwogu-Attah JN, Steffens B, Bräm D, Sprecher V, Hofmann D, et al. Understanding Drug Exposure and *Trichuris trichiura* Cure Rates: A Pharmacometric Approach for Albendazole-Ivermectin Co-medication in Tanzania and Côte d'Ivoire. *Drugs R D*. junio de 2024;24(2):331-40.
24. Welsche S, Schneeberger PHH, Hattendorf J, Sayasone S, Hürlimann E, Keiser J. Egg excretion patterns of soil-transmitted helminth infections in humans following albendazole-ivermectin and albendazole treatment. *PLoS Negl Trop Dis*. marzo de 2024;18(3):e0012073.

25. Matamoros G, Sanchez A, Cimino R, Krolewiecki A, Mejia R. A comparison of the diagnostic capability of Kato-Katz and real-time PCR for the assessment of treatment efficacy of ivermectin and albendazole combination against *T. trichiura* infections. PLoS Negl Trop Dis. noviembre de 2024;18(11):e0012677.

