



## ASPECTOS RELEVANTES DE LA ENTEROBIOSIS HUMANA. REVISIÓN CRÍTICA

### RELEVANT ASPECTS OF HUMAN ENTEROBIOSIS. A CRITICAL REVIEW

DALMIRO CAZORLA-PERFETTI

Universidad Nacional Experimental "Francisco de Miranda", Decanato de Investigaciones, Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB), Laboratorio de Entomología, Parasitología y Medicina Tropical (LEPAMET), Coro, Venezuela. E-mail: lutzomyia@hotmail.com / cdalmiro@gmail.com

#### RESUMEN

La enterobiosis es una parasitosis intestinal humana causada por el nematodo *Enterobius vermicularis*, cuyas hembras grávidas realizan migración nocturna desde el intestino grueso hacia la región perianal/perineal donde oviponen. Su distribución es cosmopolita y es más prevalente en niños, en los que puede afectar negativamente en su comportamiento, rendimiento escolar e inclusive su estatus nutricional. Se trata de una de las infecciones entero-parasitarias más subestimadas. En el presente trabajo se hace una revisión acerca de varios aspectos fundamentales de la enterobiosis, incluyendo la biología y taxonomía de *E. vermicularis*, métodos diagnósticos, sus efectos patológicos, epidemiología y tratamiento.

**PALABRAS CLAVE:** *Enterobius vermicularis*, biología, diagnóstico, patología, epidemiología, tratamiento.

#### ABSTRACT

Enterobiosis is a human intestinal parasitic disease caused by the nematode worm *Enterobius vermicularis*. At night, gravid female pinworms migrate from large intestine to perianal/perineal areas where they lay eggs. Pinworm infection has a cosmopolitan distribution and is more prevalent among children, potentially causing adverse effects on their behavior, school success and nutritional condition. We consider that enterobiosis is one of the most underestimated entero-parasitic infection in humans. The present study makes a critical review of several important aspects about enterobiosis, including biology and taxonomy of *E. vermicularis*, diagnostic tools, pathologic effects, epidemiology and treatment.

**KEY WORDS:** *Enterobius vermicularis*, biology, diagnostic, pathology, epidemiology, treatment.

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones por parásitos intestinales, incluyendo las ocasionadas por protozoarios, cromistas y helmintos (nematodos y platelmintos), han representado históricamente un relevante problema de salud pública, tanto desde el punto de vista de su morbilidad como de su mortalidad. El hecho de que exista una relación directa entre condiciones socio-económicas de pobreza y la prevalencia de las enteroparasitosis, cuya persistencia es favorecida igualmente por la desnutrición, especialmente la infantil, impulsa la necesidad de diseñar e implementar programas de salud para su vigilancia epidemiológica y control.

En el presente trabajo se hizo una revisión de los aspectos más relevantes sobre una de las enterohelminiasis que mayormente se subestima, y por lo demás poco estudiada: la enterobiosis; cuya notificación o denuncia, como la mayoría de las helmintiasis intestinales, no es obligatoria para las autoridades sanitarias. De hecho, el Grupo de Referencia de Enfermedades sobre Infecciones Helmínticas (DRG4) de la Organización Mundial de la

Salud (OMS) ni siquiera menciona a la enterobiosis y/o su agente etiológico, *Enterobius vermicularis*, en sus referencias e informes, y mucho menos la considera como prioritaria para su estudio y control (WHO 2012). Con este artículo se trata de "desmitificar" que la infección por *E. vermicularis* no solamente provoca en los humanos, particularmente en los niños, un simple "pruritus anis", como jocosa y peyorativamente se reconoce o se asocia por lo común a la enterobiosis, inclusive muchas veces a nivel del equipo de salud en general y del gremio médico en particular, sino que además de su elevada morbilidad en el país, puede potencialmente producir otras manifestaciones clínicas de mayor relevancia.

#### AGENTE ETIOLÓGICO: *Enterobius vermicularis*

##### Aspectos biológicos generales

Los helmintos que presentan forma redondeada, o gusanos cilíndricos, se ubican taxonómicamente en el Phylum NEMATODA (del griego νημα *nema*, "hilo", εἶδος *eidés* u οἶδος *oidos*, "con aspecto de") (nematodos o nematelmintos) o NEMATA (Lee 2000). Las especies

de nematodos que parasitan al humano presentan básicamente dos tipos de evolución en sus ciclos vitales: monoxénicos, necesitan solamente un hospedador para completar sus ciclos vitales y heteroxénicos, requieren dos ó más hospedadores para completar sus ciclos vitales; condición ésta que permite agruparlos (*sensu* Skryabin y Schultz 1931 citado por Pessoa y Vianna-Martins 1977) en “geohelminths”, monoxénicos que requieren de las condiciones microclimáticas del suelo, particularmente algunos de sus estadios inmaduros, y “biohelminths”, heteroxénicos que no necesitan que sus estadios juveniles se desarrollen en el suelo, y las correspondientes parasitosis que ocasionan en “geohelminthiasis” y “biohelminthiasis”, respectivamente (Pessoa y Vianna-Martins 1977, Lee 2000).

*Enterobius vermicularis* es el agente causal de la enterobiosis humana (= oxiuriasis) (= enterobiasis u oxiuriasis); es llamado comúnmente en lengua hispana “oxiuro” (oxiuro = cola aguda, característica morfológica propia del gusano), y también se le conoce en algunas regiones rurales de Venezuela y otras de América Latina como “guasarapo”, “inmundicia” “pidulle” y “pica pica”, y en lengua inglesa “pinworm” (gusano en alfiler), “threadworm” o “seatworm” (gusano de los asientos) (Kourí *et al.* 1982, Maniscalchi *et al.* 2010, Humbria-Heyliger *et al.* 2012). *E. vermicularis* fue descrita originalmente por el fundador de la taxonomía moderna, el naturalista sueco Carlos Linnaeus, en 1758, quien la nombró *Ascaris vermicularis*. En 1819, Bremser la colocó en el género *Oxyuris*, nombre por el cual se le conoció durante mucho tiempo (*O. vermicularis*), y Seurat, 1916, en el género *Fusatella*, hasta que en 1916 Railliet y Henry la transfirieron finalmente al género *Enterobius* (“enteron” = intestino, y “bios” = vida, vida intestinal) (Pessoa y Vianna-Martins 1977, Kourí *et al.* 1982, Lotfy 2004). *E. vermicularis* es un verme pequeño, filiforme y de color blanco nacarado, con cutícula finamente estriada de manera transversa, y que presenta en las partes laterales y a lo largo del cuerpo dos crestas o aristas triangulares. A los lados de la abertura bucal, posee salientes laterales convexas, que da el aspecto de dos pequeñas alas, que comúnmente se denominan “aletas cefálicas” (Pessoa y Vianna-Martins 1977). De acuerdo a los sistemas modernos basados en el análisis del ADN ribosomal (SSU rDNA) y a pesar que no existe consenso general entre los investigadores acerca de la taxonomía de los nematodos, *E. vermicularis* actualmente pertenece a la clase Chromadorea, subclase Chromadoria, al orden Rhabditida, suborden Spirurina, infraorden Oxyuridomorpha, familia Oxyuridae, y a la subfamilia Enterobiinae junto a los demás oxiuros de

primates (De Ley y Blaxter 2002).

Como todos los Rhabditida (= Oxiurida), *E. vermicularis* es una especie que tiene un patrón de organización de su capa muscular de tipo “meromiaria”, con pocas células musculares muy achatadas o aplastadas (Pessoa y Vianna-Martins 1977). El macho, que posee una región caudal encorvada y con espícula copulatriz, mide de 3 a 5 mm y la hembra 8-12 mm de largo. Esta última, tiene una cola afilada y alargada, que le dan la forma de alfiler (“pinworm”) característica que se debe tener en cuenta a la hora de su identificación macroscópica; los huevos son ovoides, alargados y aplanados en su cara ventral, y miden de 50 a 60 micras ( $\mu$ ) de largo por 20-30  $\mu$  de ancho, y poseen una envoltura formada por una capa externa albuminoidea, hialina y una cápsula propiamente dicha, compuesta de dos capas de quitina una membrana embrionada interna lipóide (Pessoa y Vianna-Martins 1977).

Los parásitos que co-evolucionaron exitosamente junto a la especie humana poseen una extraordinaria capacidad para infectarlos en cualquier parte del mundo, inclusive cuando el hombre emigró a través del estrecho de Bering hacia el Nuevo Mundo (Reinhard *et al.* 2004). El hallazgo de huevos de *E. vermicularis* en momias y coprolitos prehistóricos (Iñiguez *et al.* 2003), apoya la tesis que los oxiuros son una de las especies de nematodos humanos más exitosas. Debido a su alta especificidad, al igual que los demás integrantes de la familia Oxyuridae, *E. vermicularis* desarrolló una estrategia diferente a la de otros helmintos humanos (*e.g.*, *A. lumbricoides*), los cuales necesitan un periodo relativamente prolongado de maduración extracorporal. Efectivamente, los oxiuros humanos llegaron a ser muy contagiosos, *i.e.*, de fácil transmisión, a través del contacto “persona-persona” mediante la eliminación de un largo estadio extracorporal (las hembras), cuyos huevos tardan 4-6 horas en eclosionar y desarrollar larvas infectivas del tercer estadio después de ser ovipuestos en la región perineal/perianal, donde encuentra las condiciones de temperatura y humedad adecuadas que le brinda el *mucus* rectal y el ano, y se adhieren a la piel ayudados por polisacáridos de su cubierta (Cram 1943, Pessoa y Vianna-Martins 1977, Kourí *et al.* 1982, Hugot *et al.* 1996, 1999, Elston 2003, Reinhard *et al.* 2004, Cazorla *et al.* 2006b). Esta fácil transmisión de *E. vermicularis* “persona-persona” se debe a que durante su co-evolución con los humanos el entero-nematodo desarrolló cuatro modos diferentes para la diseminación de sus huevos, lo que explicaría su amplia y ubicua distribución mundial, y su dificultad para controlarlo o eliminarlo. Primeramente, al oviponer

la hembra en la región perianal secreta igualmente una sustancia que causa prurito, lo que conlleva al individuo al rascado, con la subsiguiente irritación, y transfiriendo de este modo dentro de sus manos y sus uñas, lo que resulta en una transmisión directa persona-persona, y sería un modo de transmisión primitiva. Otro segundo mecanismo correspondería a la “diseminación aerosol”, mediante el cual los huevos, que son muy livianos, al pulular por los ambientes humanos, particularmente en viviendas, ayudados por las corrientes de viento logran contaminar las superficies y comidas o fomites; éste mecanismo es altamente evolucionado, y es único para *E. vermicularis* dentro de los oxiúridos, pues la hembra una vez que sale del ano en horas nocturnas pierde fluidos y se deshidrata, lo que hace que estalle diseminando por el aire sus huevos. Como tercer mecanismo, se tiene que al tener los huevos la capacidad de eclosionar inmediatamente que son ovipuestos en la región perianal/perineal, les da la ventaja a las larvas recién nacidas de poder penetrar directamente dentro del hospedador humano, mediante un proceso que se denomina “retroinfección”. Y por último, la cuarta forma de diseminación, se tiene que los huevos pueden invadir e infectar a través de la penetración de la mucosa nasal, al inhalarse los mismos (Hugot y Tourte-Schaffer 1985, Hugot *et al.* 1996, 1999, Reinhard *et al.* 2004). Una vez que el huevo larvado logra entrar al tracto gastro-intestinal, alcanza el estómago y luego al duodeno, se le ablandan las capas que lo recubren, pudiendo eclosionar la larva; ésta última migra por el intestino delgado, donde va realizando sus mudas, para finalmente llegar como adultos al ciego, donde ambos sexos copulan (Botero y Restrepo 2012).

Si los oxiuros humanos no necesitan de las condiciones microambientales del suelo para desarrollarse, cabe preguntarse entonces: “¿Debe considerarse *E. vermicularis* un geohelminto?” De acuerdo al criterio de quien suscribe, debido a que es un helminto monoxénico *E. vermicularis* debe permanecer como un geohelminto, o de lo contrario: ¿deberíamos modificar la clasificación de geohelminthos/biohelminthos, la cual es ampliamente aceptada? ¿Donde colocarlo entonces? Una propuesta de clasificación que pudiera ser viable, es la de Acuña *et al.* (2003), quienes proponen la siguiente categorización, de acuerdo al mecanismo de transmisión: *i*) helmintos de transmisión directa entre personas; *ii*) helmintos transmitidos por carnivorismo.

Por otra parte, luce interesante señalar los hallazgos recientes de Kashyap *et al.* (2013), quienes presentaron el caso de una niña con enterobiosis persistente y recurrente en la vagina durante 2 años, en ausencia de

prurito anal y de síntomas gastrointestinales/urinarios y que fue tratada con Mebendazol durante 3 meses. El hallazgo de adultos *E. vermicularis* y no de huevos, llevó a estos investigadores a sugerir que la vagina puede ser un reservorio potencial del nematodo.

A la luz de lo comentado, es necesario en primer lugar orientar los esfuerzos por realizar estudios más detallados del ciclo biológico del verme, especialmente a nivel de un modelo experimental, que incluya un primate no homínido, *e.g.*, chimpancés, en un intento por determinar y comprender la realidad e importancia de los mecanismos de transmisión de *E. vermicularis* hacia sus hospedadores humanos; así como también distinguir entre infecciones repetidas de las persistentes. Para ello, se hace necesario contar con herramientas moleculares (Zelck *et al.* 2011).

#### **Estatus taxonómico: ¿*Enterobius vermicularis* y *Enterobius gregorii*, dos especies crípticas o sinonimias?**

Desde su descripción original en el siglo XVIII, en décadas el estatus taxonómico de *E. vermicularis* se ha mantenido prácticamente estable, aceptándose en la actualidad que la especie humana es su único hospedador natural, al cual ha parasitado por más de 10.000 años (Fry y Moore 1969, Totkova *et al.* 2003); aunque es significativo señalar que existen reportes de que el oxiuro humano puede infectar a chimpancés en cautiverio (Hasegawa y Kinjo 1996). Sin embargo, Hugot (1983) describió mediante criterios morfológicos a *E. gregorii* como una especie similarmente de oxiuro humano cercanamente emparentada con *E. vermicularis*, señalando que los machos de *E. gregorii* poseen espículas en su genitalia más cortas (70-80  $\mu$ ) que las de sus contrapartes de *E. vermicularis* (100-122  $\mu$ ). Posteriormente, Hugot y Tourte-Schaffer (1985) reafirmaron la descripción original de Hugot (1983), aumentando el rango de medidas de las espículas de *E. vermicularis* a 140  $\mu$ , y agregaron diferencias entre ambas especies a nivel de la ornamentación cuticular de la apertura cloacal del macho. Es significativo resaltar, tal como lo señala Lotfy (2004), que estas diferencias morfométricas de las espículas de *E. vermicularis* eran claramente ilustradas en las imágenes de la literatura más antigua: las del macho crecen gradualmente de 70-80 a 100-122  $\mu$ , lo cual está en contradicción con la descripción original de Hugot (1983) (Totkova *et al.* 2003, Lotfy 2004). Desde 1983, se reportaron infecciones mixtas de *E. vermicularis* y *E. gregorii* en varios países.

A comienzos de la década de 1990, se sugirió que estas dos “especies” de *Enterobius* no eran gemelas o hermanas, proponiéndose la “Hipótesis del doble origen”: *E. gregorii* coevolucionó con los seres humanos en África, dispersándose con éstos hacia Asia; mientras que los humanos adquirieron a *E. vermicularis* a partir de monos hylobátidos (Brooks y McLennan 2002)

Hasegawa *et al.* (1998) estudiaron 87 ejemplares de *E. vermicularis* y 754 de *E. gregorii*, incluidas seis larvas y dos adultos sin espículas, expulsados por un hombre japonés de 69 años de edad. Ellos notaron que *E. vermicularis* era significativamente más largo y voluminoso que *E. gregorii*. La forma y la longitud de la porción distal tubular de las espículas de la genitalia eran idénticas en ambas especies de helmintos, sin embargo, la porción basal eran disímiles. En ejemplares adultos de ambas especies prematuramente formados, inmediatamente después de la muda y aun durante el estadio IV, tenían solamente la porción distal, confirmando que la porción basal de la espícula se forma en los estadios avanzados del desarrollo. Se observaron varios estadios de transición de las espículas de *E. gregorii*, incluyendo su transformación en las del tipo de *E. vermicularis*. También notaron que la porción basal de las espículas de *E. vermicularis* siguen desarrollándose aun en los estadios de desarrollo definitivo en los tipos de *E. gregorii*. Basados en todos estos hechos, estos investigadores asumieron que la descripción de *E. gregorii* no era más que parte del desarrollo ontogénico o estadios inmaduros de *E. vermicularis*. Esta asunción fue apoyada por otros investigadores (Nakano *et al.* 2005, Totkova *et al.* 2003, Lotfy 2004). En virtud de que regularmente se encontraban ejemplares de oxiuros humanos con características inusuales, se requería complementar los estudios morfológicos y morfométricos con los de tipo molecular, para confirmar la sinonimia entre *E. vermicularis* y *E. gregorii*. En este sentido, Nakano *et al.* (2006) analizaron las secuencias de los genes mitocondriales de la subunidad 1 de la citocromo c oxidasa (COX1), y de la región interna del espaciador (spacer) 2 (ITS2) del ADN ribosomal (rDNA) nuclear y 5SrDNAm en ejemplares de oxiuros de chimpancés y humanos. Los resultados revelaron que *E. vermicularis* y *E. gregorii* son idénticos en la región ITS2 y entremezclados en los genes COX1, lo que apoya su sinonimia. Por otra parte, estudios moleculares con rDNA y rRNA en Brasil (Iñiguez *et al.* 2003), y otros más recientes en Alemania (Zelck *et al.* 2011), Grecia (Piperaki *et al.* 2011) y Dianamarca (Ferrero *et al.* 2013), demostraron la homogeneidad genética de *E. vermicularis* en esas poblaciones, lo que habla a favor de la buena adaptación a sus hospedadores o una baja presión evolutiva (Zelck *et*

*al.* 2011).

A pesar de lo discutido, se tiene que aplicar los estudios moleculares a una mayor cantidad de ejemplares y/o poblaciones de *E. vermicularis* y dentro de un rango geográfico más amplio, que involucre todos los continentes del planeta y a todas las razas de humanos posibles, e inclusive de primates no homínidos; además, se hace necesario hacer análisis de genes mitocondriales menos conservadores, o de la totalidad del genoma (Zelck *et al.* 2011). Con datos de tipo biológicos y/o moleculares, se podrá determinar categóricamente las similitudes biológicas y taxonómicas entre ambos morfo-tipos de oxiuros humanos, y dilucidar con mayor amplitud la variabilidad biológica y genética de *E. vermicularis*.

## MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

### Métodos parasitológicos y moleculares: ¿cuándo recomendar su implementación?

Para el diagnóstico parasitológico de la enterobiosis humana se pueden emplear varios métodos para buscar, ya sea los adultos y/o larvas del verme o sus huevos. En este sentido, se puede recuperar los huevos en la región perianal/perineal o vulvar, y en menor medida en el material subungueal, *mucus* nasal así como también de la orina y secreciones vaginales incluyendo larvas. En tanto que los adultos y estadios larvales de ambos sexos se pueden obtener después de aplicar tratamiento antihelmíntico *ad hoc*, o de las hembras durante su migración especialmente durante las noches, en la región perianal/perineal o vaginal (Cimerman y Cimerman 2005, Botero y Restrepo 2012, Teixeira *et al.* 2012).

Debido a que la hembra de *E. vermicularis* posee un ritmo circadiano en el cual debe salir por el ano para depositar sus huevos en la región perianal/perineal, los métodos parasitológicos coproscópicos convencionales utilizados para otras helmintiasis intestinales (*e.g.*, Kato-Katz), resultan imprácticos y poco sensibles para la captura de los huevos, encontrándose una tasa de positividad que generalmente no sobrepasa el 5% en la detección de la oxiuriasis (Cimerman y Cimerman 2005, Botero y Restrepo 2012). Lo más recomendable es utilizar los métodos parasitológicos oviscópicos, los cuales deben hacerse en horario matutino, antes de la defecación y el baño (Cimerman y Cimerman 2005, Botero y Restrepo 2012). El método de elección es el de la cinta adhesiva de celofán o transparente, descrita originalmente por Graham (1941), a la cual se le puede aumentar la capacidad de observar los huevos translúcidos del nematodo mediante

la adición a la lámina portaobjeto de una gota de azul de lactofenol o aceite de cedro (Cook 1994, FLAP 2000, Parija *et al.* 2001). A la técnica de Graham (1941) original, la cual emplea la cinta adhesiva sobre una lámina de vidrio portaobjeto, se le han realizado modificaciones; así, Jacobs (1942) cuya modificación es la más usualmente implementada en la actualidad, empleó una paleta “baja lengua” de madera para presionar la cinta adhesiva sobre la región perianal, mientras que Von Hofe (1944) adaptó la cinta sobre un tubo de ensayo, y Rabinovich *et al.* (1996) sobre una espátula ocular. Otras técnicas que se citan en la literatura, aunque poco usadas en la actualidad, son: la denominada como “vaselina-parafina” (VASPAR) o de Markey, la cual consiste en una tira de algodón embebida en vaselina-parafina (Cimerman y Cimerman 2005), y la técnica propuesta por Hall (1937), denominada “NIH” (National Institute of Health), que consta de una torunda de celofán no adhesiva introducida en un tubo de ensayo, la cual también se la han hecho modificaciones (Ionescu 1976). En un intento por aumentar la sensibilidad de los métodos oviscópicos, se ha diseñado el denominado “pin tape” (Beltrán *et al.* 2005), el cual consiste de una lámina de polivinílico con un extremo engomado que se coloca en la región anal toda la noche; sin embargo, Beltrán *et al.* (2005) señalan que este método es poco práctico e incómodo para el paciente, además de que estos autores señalados encontraron que la prueba de Graham resultó ser más efectiva, cuando se comparó su implementación en niños peruanos. Pezzani *et al.* (2004) implementaron el frotamiento de la región perianal con un pedazo de gaza previamente embebido en agua, y que posteriormente se introducen en frasco conteniendo formaldehído.

Uno de los inconvenientes de estos métodos oviscópicos descritos tiene que ver con que los mismos son invasivos y embarazosos o incómodos para el paciente, al colocarse dispositivos en la región perianal/perineal, especialmente cuando no lo ejecuta el individuo por sí mismo; antes de la implementación de estos métodos, el análisis del material subungueal era la metodología mayormente usada para el diagnóstico de la enterobiosis (Requena *et al.* 2007). A pesar de su poco uso en la actualidad, no obstante, se recomienda aplicarse como un método alternativo complementario para el estudio de los enteroparásitos; esto a pesar que su sensibilidad es relativamente baja (Requena *et al.* 2007, Teixeira *et al.* 2012).

Es importante acotar que en humanos también se han detectado infecciones, aunque muy ocasionales o raras, por helmintos del género *Syphacia*, el cual es un oxiurido de roedores; por ello, es recomendable hacer mediciones

de los huevos, ya que los de *Syphacia* son más largos (125 x 40  $\mu$ ) y más fusiformes (Kouri *et al.* 1982, Souza *et al.* 2012).

De acuerdo con las recomendaciones de los expertos de la FLAP (2000), el examen oviscópico debe realizarse durante 3 días consecutivos, y para la evaluación de quimioterapia anti-*Enterobius* por 7 días. Sin embargo, Oothuman *et al.* (1992) no encontraron diferencias estadísticamente significativas con la aplicación de la cinta adhesiva durante 3 ó 6 días consecutivos, en pacientes de Malasia. Es lógico pensar que debido a que la hembra del oxiuro humano no ovipone regularmente, se recomiende aplicar la técnica oviscópica seriadamente. Desafortunadamente, en la práctica médica pediátrica no se aplica de rutina las técnicas oviscópicas cuando se sospecha de enterobiosis, lo que hace pensar que a esta helmintiasis se le subestima.

Los métodos moleculares para la búsqueda de material genético (ADN y/o ARN) de *E. vermicularis* se habían implementado principalmente a nivel de los estudios de paleoparasitología, en los cuales se buscan rastros de ácidos nucleicos en coprolitos (Iñiguez *et al.* 2003). Así mismo, como ya se discutió, Nakano *et al.* (2006) emplearon esta metodología para dilucidar el estatus taxonómico de *E. gregorii*, mientras que Kang *et al.* (2009) la aplicaron para establecer relaciones filogenéticas de *E. vermicularis* con sus congéneres de nematodos Chromadorea. Similarmente, también se ha aplicado esta tecnología para dilucidar problemas de diagnóstico a nivel clínico de un caso individual (Liu *et al.* 1995, Liu 2012). Más recientemente, se han desarrollado con una elevada sensibilidad y especificidad con genes mitocondriales y ribosomales, técnicas moleculares (*e.g.*, PCR) para la captura de material genético de *E. vermicularis* directamente de la cinta adhesiva (Piperaki *et al.* 2011, Zelck *et al.* 2011); lo que luce promisorio especialmente para la ejecución de estudios epidemiológicos.

Como la gran mayoría de las parasitosis intestinales, la enterobiosis es una helmintiasis que se encuentra estrechamente relacionada con las condiciones socio-económicas de pobreza; por ello, difícilmente las poblaciones humanas endémicamente expuestas especialmente en los países subdesarrollados, puedan sufragar los gastos, que seguramente serían elevados, de un diagnóstico molecular para *E. vermicularis*; y que por lo demás no se encuentra generalmente disponible en los laboratorios bioanalíticos públicos ni privados de nuestro medio. Por lo tanto, la aplicación de los métodos parasitológicos oviscópicos aún deben indicarse para la

práctica médica de rutina, en la cual la técnica de la cinta adhesiva posee un nivel de sensibilidad aceptable, siendo, por lo demás de fácil ejecución, muy específica, de bajos costos y de materiales ampliamente disponibles en las casas comerciales locales.

A pesar de lo discutido, existen casos muy particulares donde se requiere aplicar técnicas moleculares para hacer un diagnóstico preciso de la enterobiosis, y por lo tanto conocer con exactitud la realidad clínico-epidemiológica de la situación. En el caso de los humanos adultos, especialmente en hombres homosexuales, así como también en niños los oxiuros pueden estar asociados con una colitis eosinofílica de etiología desconocida, pudiendo presentar los pacientes dolor abdominal, colitis hemorrágica e inflamación eosinofílica del íleon y el colon; además, pueden ocasionar confusiones al patólogo al simular lesiones malignas en varios sitios anatómicos (e.g., hígado, vagina, trompas de Falopio, colon, apéndice) (enterobiosis oculta) (Liu *et al.* 1995, Cacopardo *et al.* 1997, De Jong *et al.* 2003, Elston 2003, Jardine *et al.* 2006, Arkoulis *et al.* 2012, Liu 2012). Resulta que en muchos de estos casos, se han detectado numerosas larvas de oxiuros, las cuales son difíciles de identificar, pudiéndose confundir especialmente con las larvas rhabditiformes de *Strongyloides stercoralis*, agente etiológico de la estrongiloidiasis humana. Similarmente, en casos de diarrea crónica de niños se han visto asociadas a larvas de *E. vermicularis* (Elston 2003). Aunque las larvas de los oxiuros y las de *S. stercoralis* se pueden diferenciar morfológicamente, no obstante, muchas veces se ha requerido aplicar técnicas moleculares (PCR, con genes de RNA ribosomal) para confirmar los hallazgos (Liu *et al.* 1995, Elston 2003, Liu 2012).

Como punto final a esta sección del diagnóstico de la enterobiosis, las futuras líneas de investigación deben realizar estudios para desarrollar técnicas oviscópicas con materiales que permitan aumentar la sensibilidad en la captura de los huevos del nematodo, pero que a la vez sean más prácticas y de fácil implementación por parte del personal de salud y/o para el individuo afectado. Así mismo, los investigadores del área deben avocarse, especialmente aquellos que trabajan en el de la biotecnología, a la búsqueda en primer término de técnicas que sean comercial y económicamente viables para las poblaciones endémicamente expuestas, y que además permitan la captura por ejemplo de copro-antígenos y/o material genético del oxiuro ya sea directamente sobre la cinta adhesiva, material subungueal o en las heces (Piperaki *et al.* 2011, Zelck *et al.* 2011). El desarrollo de una prueba inmunológica o de PCR directamente en

muestras fecales es particularmente deseable con mayor énfasis en el caso de la población adulta, donde los estudios especialmente los de tipo epidemiológico, son muy escasos (Sato *et al.* 2008); esto es debido, en primer lugar, a que los investigadores cometen un sesgo en los muestreos al suponer de antemano que la enterobiosis es más prevalente en la población infantil; y por otra parte, se debe tomar en consideración la renuencia de los adultos por cuestiones comprensibles de pudor e incomodidad, para implementarse el examen de la cinta adhesiva de Graham en la región perianal/perineal.

## ASPECTOS CLÍNICOS

La patología de la enterobiosis depende principalmente de la migración, ya sea normal o errática, de los estadios adultos del entero-nematodo a las diversas regiones anatómicas, y de la oviposición en la región perineal/perianal, teniendo las manifestaciones clínicas una relación directa con la carga parasitaria. Generalmente, esta entero-helminthiasis es asintomática, y en aquellos casos con manifestaciones clínicas el síntoma más frecuente es el prurito anal, con el subsecuente rascado que causa, especialmente en los niños, excoriaciones perianales y en los casos más graves, hemorragias, dermatitis y/o infecciones bacterianas secundarias (Pessoa y Vianna-Martins 1977, Hómez *et al.* 1990, Botero y Restrepo 2012). Aunque no se sabe con certeza, se cree que no solamente el prurito anal se produce por la acción mecánica del verme, sino que también por una reacción de hipersensibilidad local ocasionada por sus secreciones uterinas. En este mismo sentido, algunos autores piensan que el *pruritus anis* es más intenso en horas nocturnas, debido a que la hembra del oxiuro sale a oviponer estimulada por el calor; sin embargo, no existe hasta el presente una explicación certera al respecto (Symmers 1950, Mahomed *et al.* 2003, Botero y Restrepo 2012). Las infecciones por *E. vermicularis* también han sido asociadas con una frecuencia incrementada de infecciones bacterianas y fúngicas del tracto urinario y genital, especialmente en niñas. La causa de estas infecciones es la migración de las hembras grávidas del oxiuro hacia la vulva, vagina, uretra y vejiga, donde además del prurito vulvar, que puede conllevar a la inducción precoz de conductas onánicas, produce inflamación de la vagina con leucorrea (Gokalp *et al.* 1991, Ok *et al.* 1996, Al-Rufaie *et al.* 1998, Becerril y Romero 2004, Mohamed *et al.* 2008). Se han descrito complicaciones más serias, aunque poco frecuentes; en este sentido, cuando las hembras grávidas del entero-helmintho migran erráticamente por la vulva, ascienden por la vagina, incluyendo las glándulas de Bartholin, el útero, trompas de Falopio y ovarios,

puediendo provocar abscesos, granulomas peritoneales con salpingitis hasta adherencias pélvicas, endometriosis e infertilidad, e inclusive invadir los embriones humanos y ocasionar peritonitis en las mujeres grávidas; y en los varones afectar la próstata y el epidídimo (Symmers 1950, Marsden 1960, Vural *et al.* 1966, Beckman y Holland 1981, Neri *et al.* 1986, Mendoza *et al.* 1987, Marteau *et al.* 1989, Sun *et al.* 1991, Erhan *et al.* 2000, Craggs *et al.* 2009, Young *et al.* 2010, Sinikumpu y Serlo 2011, Dönmez *et al.* 2014). Asimismo, raramente se han reportado la presencia de ejemplares adultos del helminto y/o granulomas/encapsulamientos o abscesos en el perineo, mucosa nasal, ojos, incluido el saco lacrimal, glándulas salivares, pulmones, hígado, epiplón, vejiga, bazo, gagglios linfáticos, glándulas mamarias, uréteres y riñón (Symmers 1950, De Ruiter *et al.* 1962, McDonald y Houriane 1972, Chandrasoma y Mendis 1977, Sinniah *et al.* 1991, Thornieport *et al.* 1992, Kim y Chi 2000, Macedo y MacCarty 2000, Gargano *et al.* 2003, Vasudevan *et al.* 2003, Vinod 2003, Babady *et al.* 2011, García *et al.* 2011, Serpytis y Seinín 2011, Arkoulis *et al.* 2012). Otros síntomas que se atribuyen a la presencia de *E. vermicularis* son molestias digestivas, dolores abdominales, cólicos, colitis eosinofílica, vómitos, diarrea, y pérdida de peso; además, los que se pueden considerar de alteraciones del comportamiento, como bruxismo o chasquido de dientes, enuresis nocturna, insomnio, irritabilidad, hiporexia, sialorrea, náuseas; sin embargo, la demostración causa-efecto clínico de algunas de estas sintomatologías es aún incierta, necesiéndose por lo tanto estudios más detallados y controlados (Gilman *et al.* 1991, Gokalp *et al.* 1991, Liu *et al.* 1995, Cacopardo *et al.* 1997, Devera 2001, De Jong *et al.* 2003, Gargano *et al.* 2003, Jardine *et al.* 2006, Botero y Restrepo 2012). La invasión del apéndice cecal merece especial interés, ya que existen contraversias acerca de si *E. vermicularis* puede ser causante o coadyuvante en casos de apendicitis, bien sea por acción mecánica o por transporte de bacterias y/o hongos entéricos, así como también de obstrucción intestinal, e inclusive perforación del intestino grueso con la subsecuente peritonitis bacteriana generalizada y posterior deceso por choque séptico; sin embargo, la presencia de *E. vermicularis* en casos de apendicitis es relativamente baja (Ajao *et al.* 1997, Makni *et al.* 1998, Debek *et al.* 2003, Arca *et al.* 2004, Isik *et al.* 2007, Serpytis y Seinín 2011, Martínez-Criado *et al.* 2012).

### ***Enterobius vermicularis* y la “Hipótesis de la higiene”: ¿se encuentra la enterobiosis asociada a las enfermedades atópicas?**

De acuerdo al estudio ISAAC, a nivel mundial se

observa un inusitado incremento de la prevalencia de enfermedades alérgicas y de asma, especialmente en países industrializados cuando se le compara con aquellos de economía agrícola (Capriles *et al.* 2006, Pearce *et al.* 2007, Kolokotroni *et al.* 2011, Sánchez-Borges *et al.* 2011). En los países industrializados las enfermedades alérgicas y el asma constituyen la causa más común de enfermedades crónicas, siendo la exposición ambiental (*e.g.*, mascotas, nivel socio-económico, dieta) uno de los factores más importantes para la sensibilización alérgica hacia los alérgenos ambientales y la expansión de estas patologías (Capriles *et al.* 2006, Pearce *et al.* 2007, Kolokotroni *et al.* 2011, Sánchez-Borges *et al.* 2011). Venezuela no escapa a esta realidad. En efecto, desde 1989 se viene registrando un aumento significativo del número de consultas por asma, ocupando el segundo lugar entre las causas de consulta a nivel ambulatorio desde el año 1997, y estimándose que ocurren más de un millón de consultas anuales en los ambulatorios dependientes del Ministerio de Salud, los cuales atienden a 80% ó más de la población (Capriles *et al.* 2001, Aldrey *et al.* 2003, Capriles *et al.* 2006, Sánchez-Borges *et al.* 2011). Debido a que se ha observado que aquellos niños que viven en familias numerosas o que conviven en casas con hacinamiento poseen un menor riesgo de atopia, los investigadores del área han lanzado la denominada “Hipótesis de la Higiene”, sugiriendo que existe un efecto protector o profiláctico de los microorganismos (virus, bacterias, hongos, parásitos) en la niñez para desarrollar enfermedades atópicas; y por el contrario, en los países industrializados donde se han controlado las enfermedades infecciosas existe menos exposición a estos microorganismos, por lo que aumenta la susceptibilidad a las enfermedades alérgicas al suprimirse el sistema inmune: se produce un imbalance entre las respuestas TH<sub>1</sub> y TH<sub>2</sub> (Masters y Barret-Connor 1985, Romagnani 2004, Mingomataj *et al.* 2006).

Con relación a las geohelminCIAS intestinales, desde los años 70 del siglo pasado se ha venido demostrando la existencia de una relación inversa entre la infección por helmintos y las pruebas cutáneas para alérgenos y otros desórdenes atópicos. Sin embargo, otros investigadores no han encontrado resultados convincentes, por lo que a mediados de los años 80, de ese mismo siglo, hubo refutaciones hacia esta Hipótesis. A pesar de esto, estudios más recientes aportan nuevas evidencias que dan sustento a la “Hipótesis de la Higiene”, especialmente en las zonas rurales de los países en desarrollo (Lynch 1992, Capriles *et al.* 2001, Mingomataj *et al.* 2006, Cooper 2009).

Uno de los helmintos donde mayormente se han centrado los estudios es en *E. vermicularis*, existiendo igualmente resultados contrastantes. Así, Herrström *et al.* (2001) trabajando con niños suecos entre 4-10 años de edad, detectan una mayor prevalencia de oxiuriasis en el grupo de infantes con una historia de procesos alérgicos, en comparación con otro de no alérgicos. Por el contrario, Huang *et al.* (2002) encontraron en niños de Taiwán una asociación negativa entre la infección por oxiuros y el asma y la rinitis, lo que podría atribuirse al efecto protector de *E. vermicularis* sobre el desarrollo de síntomas alérgicos. Por su parte, Bahceciler *et al.* (2007) no detectaron en niños de Turquía diferencias estadísticamente significativas entre los grupos infectados actualmente por oxiuros y los no parasitados, en relación con las manifestaciones de alergias y las pruebas dérmicas con alérgenos (“skin-prick test”), con excepción de las concentraciones séricas de IgE; sin embargo, estos investigadores detectaron que haber presentado una infección previa por *E. vermicularis* potencia los síntomas actuales de sibilancia. En este mismo orden de ideas, Delialioglu *et al.* (2005), similarmente en niños turcos, no observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles séricos de IgE, entre el grupo de niños infectados *versus* los no parasitados. Mientras que Wördemann *et al.* (2008), Rîpă *et al.* (2010) y Bager *et al.* (2012) en estudios poblacionales en Cuba, Rumania y Dinamarca, llegaron a la conclusión que la enterobiosis no redujo el riesgo de presentar asma, diabetes tipo 1, artritis, enfermedad de Crohn, dermatitis atópica o rinoconjuntivitis.

Como bien lo señalan Capriles *et al.* (2001), los estudios hechos en los países industrializados deben observarse con reserva para no caer en errores y falsas expectativas o concepciones. En efecto, estos autores señalan por ejemplo el caso de los trabajos hechos por Jiménez de Landaeta (1999) en Venezuela, quien concluye que el asma es más prevalente en comunidades marginales urbanas de estratos IV y V de la escala Graffar, donde se supone que los niños han estado más en contacto con microorganismos, existiendo, por lo tanto, una contradicción con los estamentos de la “Hipótesis de la Higiene”.

Una pregunta que surge con relación a la “Hipótesis de la Higiene”: ¿se puede aplicar en el caso de Venezuela? En este sentido, en niños de bajo estrato socio-económico de un barrio de Caracas, Distrito Federal, Lynch *et al.* (1992) encontraron una relación directa entre las cargas geohelmínticas y el grado de bronconstricción, mientras que Lynch *et*

*al.* (1993) detectaron una respuesta supresora de las enterohelmintiasis en la hipersensibilidad cutánea frente a aeroalérgenos, en poblaciones venezolanas de bajos estratos socio-económico. Con relación a la infección por *E. vermicularis*, hasta donde se ha podido indagar el único estudio hasta ahora inédito, fue hecho en 2007 en niños escolarizados urbanos de la ciudad de Coro, estado Falcón en la región semiárida septentrional de Venezuela, por quien suscribe y el grupo de investigación del LEPAMET, Universidad Nacional Experimental “Francisco de Miranda” (UNEFM). En dicho trabajo, por vez primera en el país se hizo una investigación acerca de la enterobiosis y las enfermedades atópicas, en un intento por demostrar la validez de la “Hipótesis de la Higiene” en la región falconiana. Los resultados revelaron que, en primer lugar, no existen diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) entre niños en edad preescolar y escolar infectados por *E. vermicularis* y otro grupo no parasitado, con respecto a niveles séricos de IgE, eosinofilia, así como tampoco se detectó relación entre la positividad a la cinta adhesiva de Graham y la prueba dérmica para alérgenos, ni a la presencia de asma y sibilancia.

Para intentar acercarse a la realidad en este tópico y dar las respuestas adecuadas, deberían homogenizarse los diseños y la selección de los sujetos en los diferentes escenarios donde se realizan los muestreos; así como también tratar en lo posible de cuantificar las cargas geohelmínticas, mediante la recuperación de los vermes después del tratamiento antihelmíntico *ad hoc*.

### ¿Afecta la enterobiosis la capacidad intelectual-cognitiva del niño?

Diversos estudios brindan evidencia sobre la asociación entre altas cargas de geohelmintos y el déficit de funciones cognitivas de los infantes, principalmente con infecciones debidas a *T. trichiura*, *A. lumbricoides* y las uncinarias (Robertson *et al.* 1992, Nokes y Bundy 1994). Las primeras evidencias en este sentido surgieron de los trabajos de Stiles (1915), en un área urbana de los Estados Unidos, con 2.116 niños, controlando variables de género, posesión de alcantarillado y letrina. El autor reportó que la infección por geohelmintos puede contribuir en pequeña proporción al deterioro de las funciones cognitivas en presencia de otras variables de tipo socioeconómico y ambiental. Otros investigadores contemporáneos, realizaron después estudios para relacionar la asociación geohelmintiasis-capacidad cognoscitiva de los niños. Así, Waite y Nelson (1919) en Queensland, Australia, examinaron la relación entre la

intensidad de la infección y el coeficiente de inteligencia (IQ) en preescolares, encontrando que el grado de retardo mental incrementa con relación a la carga parasitaria, y sugieren que puede ser consecuencia de la prolongada anemia y toxemia. Sin embargo, variables tipo confusión como estado socio-económico y hábitos higiénicos no fueron tomados en consideración. En los años 60 del siglo pasado, De Carnieri *et al.* (1968) en el Norte de Italia, examinaron la relación entre intensidad de geohelmintiasis (*T. trichiura*), hábitos higiénicos, prácticas sociales y habilidades mentales en niños escolares. Los autores no encontraron relación entre intensidad de infección y déficit mental. Este resultado fue atribuido a la dominancia de los factores socio-económicos y medioambientales, en ausencia de individuos con cargas parasitarias muy altas. Desde comienzos de la década de los 90, existe un renovado interés sobre el tópico, en los cuales las investigaciones hacen mayor énfasis hacia la intervención con tratamiento antihelmíntico, un buen diseño grupo experimental y su correspondiente placebo, tomando en cuenta las variables de confusión, como las socio-económicas (Pollit *et al.* 1991, Simeon *et al.* 1994, 1995, Gadner *et al.* 1996, Watkins *et al.* 1996, Hutchinson *et al.* 1997). El mecanismo por cual se explica dicha asociación no está totalmente dilucidado, siendo señalados varios factores: el déficit de hierro con o sin anemia, el déficit de otros micronutrientes secundario a la malabsorción intestinal, la desnutrición y la morbilidad asociada a las helmintiasis que condiciona el ausentismo escolar (Stephenson *et al.* 2000). Parece interesante resaltar los trabajos de Simeon y Grantham-McGregor (1990), quienes proponen varios mecanismos mediante los cuales la desnutrición podría afectar el rendimiento escolar, incluyendo, *i*) cambios anatómicos o bioquímicos en el sistema nervioso central, en este sentido se ha postulado que la deficiencia de hierro altera la conducta debido al deteriorado catabolismo de las catecolaminas, transporte de electrones y síntesis de porfirinas; *ii*) se teoriza que la estimulación crónica del sistema inmune en las helmintiasis podría tener un efecto directo sobre el sistema nervioso central como ocurre con la influenza; *iii*) asimismo, las parasitosis geohelmínticas pueden reducir la actividad del niño y por lo tanto, reducir la exposición a estímulos y oportunidades de aprender; y, *iv*) la enfermedad puede alterar la conducta del niño de manera que condicione un rechazo, o abandono por parte de sus maestros (Simeon y Grantham-McGregor 1990).

Siendo *E. vermicularis* un helminto, se debería esperar similares resultados en la correlación negativa entre las cargas helmínticas y la capacidad intelectual de

los niños. A pesar que en otros helmintos, como ya se ha reseñado arriba, se han hecho este tipo de estudios, es poco lo investigado sobre la enterobiosis. En este sentido, Bahader *et al.* (1995) encontraron en niños egipcios que el coeficiente intelectual de aquellos parasitados fue significativamente menor que los de sus pares no infectados. Contrastando con esto, Jiménez *et al.* (2011) no observaron una relación directa entre la presencia de parásitos intestinales incluyendo *E. vermicularis*, y la deficiencia en el aprendizaje en niños peruanos. Por otra parte, el prurito anal nocturno, el síntoma cardinal de la enterobiosis, altera el ritmo normal de sueño de los niños, lo que les ocasiona que estos se irriten, se pongan nerviosos y cansados y desatiendan las clases por la somnolencia producto del insomnio (Botero y Restrepo 2012).

#### ***Enterobius vermicularis* y desnutrición: ¿afecta la enterobiosis la absorción de oligoelementos?**

A pesar que los elementos minerales constituyen una pequeña proporción de los tejidos corporales, no obstante, resultan esenciales tanto estructural como fisiológicamente en muchos fenómenos vitales, especialmente en los niños (Stephenson *et al.* 2000, Benítez y Amorós 2011). Algunos minerales, como el zinc (Zn), hierro (Fe), cobre (Cu) y magnesio (Mg), intervienen como catalizadores en sistemas enzimáticos o como parte de componentes orgánicos fundamentales, mientras que otros como el potasio (K) y el sodio (Na) son electrolitos de gran relevancia en el control osmótico del metabolismo hídrico; por lo tanto, las deficiencias de oligoelementos por lo común se encuentran asociadas estrechamente al deterioro del crecimiento y desarrollo pondoestatural, la respuesta inmune y de la capacidad intelectual (Bahader *et al.* 1995, Stephenson *et al.* 2000, Benítez y Amorós 2011). El proceso de absorción de estos minerales, así como de otros nutrientes, a nivel del intestino delgado puede verse alterada por diversos factores, entre los que se encuentran las parasitosis intestinales (Stephenson *et al.* 2000, Olivares *et al.* 2002, 2003, Cazorla *et al.* 2013). A pesar que usualmente no se le atribuye a *E. vermicularis* efectos deletéreos sobre el estado nutricional de los niños, no obstante, tal como indican Cazorla *et al.* (2013), Kourí *et al.* (1982) y sus colaboradores del Instituto de Medicina Tropical de la Universidad de la Habana, Cuba, referían textualmente: “la enfermedad no atendida, se hace cada vez más intensa, los trastornos digestivos se acentúan, los fenómenos nerviosos progresan, el estado general se afecta considerablemente y la desnutrición, adelgazamiento y anemia profundos, se apoderan del organismo del paciente”.

Existen estudios refiriendo que niños del Viejo Mundo (España y Turquía) infectados con *E. vermicularis* exhiben en promedio concentraciones séricas de oligoelementos (Fe, Zn, Cu, Mg) significativamente menores cuando se comparan con un grupo control de niños no infectados (Koltas *et al.* 1997, Olivares *et al.* 2002, 2003). Por contraste, Sanabria (2001) en la ciudad de Cagua, estado Aragua, en la región nor-central de Venezuela, no obtuvo diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones serológicas de Zn, Cu y Mg, en 100 escolares con enterobiosis respecto a un grupo control no infectado; así como tampoco Çulha y Sangün (2007) en niños escolarizados de Antakya-Hatay, Turquía, en los niveles de cobalto (Co), selenio (Se), Zn y Cu, y Cazorla *et al.* (2013) en Taratara, estado Falcón, Venezuela, entre los valores promedio de las concentraciones en suero de Fe, Zn, Cu, Mg, K y Na en una muestra aleatoria de 27 niños con enterobiosis vs. 32 niños no parasitados. Como bien lo señalan Cazorla *et al.* (2013), no resulta fácil realizar una comparación entre los resultados dispares y dar una explicación aproximada y razonable, debido a que con la técnica ovoscópica modificada de Graham no se pueden determinar las cargas parasitarias helmínticas con precisión; por lo que se sugiere que estas pudieran ser variaciones locales de la problemática de la enterobiosis, que muchas veces posee matices y componentes genéticos, culturales y conductuales muy particulares para cada región y cultura (Cazorla *et al.* 2013). *E. vermicularis* también ha sido señalado de estar involucrado en la disminución de niveles séricos de otros nutrientes en niños españoles, incluyendo ácido fólico y vitaminas del complejo B, tal como lo refieren Olivares *et al.* (2002), abarcando la posibilidad que la infección induzca a la carencia de ambos nutrientes, afectando la producción del moco intestinal (Becerril y Romero 2004).

Es significativo indicar, que además de la malabsorción gastrointestinal de nutrientes, los helmintos intestinales también pueden afectar el estatus nutricional de los infantes mediante la disminución del apetito mediada por citokinas y la respuesta inflamatoria inducida por los gusanos (Northrop-Clewes *et al.* 2001).

De la discusión de los eventos clínicos atribuibles a la infección oxiuriana, se puede acotar que para poder llegar a conclusiones o aproximaciones definitivas, los estudios con seres humanos se deben realizar bajo una perspectiva de la “Medicina basada en la evidencia”, donde se realicen cohortes con estudios caso-control e intervenciones con esparasitación, y al menos con un año de duración.

## EPIDEMIOLOGÍA

Debido a que *E. vermicularis* es un helminto cosmopolita que se encuentra distribuido desde las zonas árticas hasta las regiones tropicales, con toda probabilidad la enterobiosis representa una de las helmintiasis humanas más comunes alrededor de todo el globo terráqueo, estimándose que 200 millones el número de personas infectadas; esto incluye a las naciones industrializadas, donde por ejemplo en algunas zonas de los Estados Unidos (EUA) y el Oeste de Europa se han registrado tasas de hasta 100% (20-40 millones en EUA) (Elston 2003, Liu 2012). Generalmente se ha aceptado que la enterobiosis es mayormente prevalente en los países con clima templado y frío, en las zonas urbanas, debido al uso constante y frecuente de ropas y a la menor frecuencia del baño (Pessoa y Vianna-Martins 1977, Requena-Certad *et al.* 2002, Botero y Restrepo 2012); no obstante, como bien lo indican Haswell-Helkins *et al.* (1987), *E. vermicularis* es un verme altamente prevalente en las zonas tropicales, siendo detectadas en los países de Latinoamérica tasas variables de infección, que dependen de las características locales de los grupos humanos estudiados y hasta del muestreo, pero que sin embargo, por lo general son elevadas (Cook 1994, Elston 2003, Botero y Restrepo 2012, Liu 2012).

La edad es un factor determinante en la transmisión, siendo los niños en edad preescolar y escolar (2-12 años) los más afectados, los cuales poseen hábitos, muchas veces antihigiénicos, propios de esta etapa de desarrollo: onicofagia, geofagia, chuparse el dedo u otros objetos, rascado de región perianal/perineal, y luego llevan la mano a la boca sin habérselas lavado adecuadamente, ya sea antes o después de comer; el jugar con mascotas, las cuales pueden transportar en sus pelos los huevos de *E. vermicularis* (Pessoa y Vianna-Martins 1977, Becerril y Romero 2004, Cazorla *et al.* 2006a,b, Botero y Restrepo 2012). Sin embargo, otros investigadores han encontrado que la enterobiosis es más común en niños en edad escolar que en los preescolares, y consideran que los primeros mencionados poseen mayor contacto con el sucio y el polvo, ya que sus contrapartes en edad preescolar reciben mayores cuidados y atenciones por sus maestros y cuidadores, y sus horas de recreo se limitan a una merienda dentro del salón de clases (Cook 1994, Norhayati *et al.* 1994, Song *et al.* 2003). A pesar de lo discutido, *E. vermicularis* también puede detectarse en los individuos adultos, por lo que no debe ignorarse ni subestimarse su presencia en esta etapa del desarrollo humano (Sato *et al.* 2008). Con relación al género de los individuos, existen resultados contrastantes. En

este sentido, varios investigadores encuentran que los varones exhiben mayores tasas de infección que sus pares del género femenino, posiblemente debido a que éstos desarrollan más tempranamente hábitos higiénicos (Yoon *et al.* 2000, Kim *et al.* 2001). Contrariamente, otros estudios no revelan diferencias estadísticamente significativas de las prevalencias entre géneros, lo que pudiera ser debido a que todos los individuos se encuentran similarmente expuestos a los mismos factores de riesgo (Pezzani *et al.* 2004, Cazorla *et al.* 2006a,b).

Dentro de los factores que facilitan el mantenimiento y diseminación de la enterohelmintiasis, se tienen, así mismo, el hacinamiento familiar, escolar o de recintos como los asilos, lo que incrementa el contacto “persona-persona” (Becerril y Romero 2004, Botero y Restrepo 2012). Un factor resaltante, es que los huevos del helminto pululan fácilmente en todos los ambientes, exparcidos por el polvo donde pueden permanecer viables hasta por tres semanas, de allí que el aseo, tanto personal, familiar y hasta comunitario, es un factor relevante en el mantenimiento endémico de la oxiuriasis, incluyéndose la deficiencia con el lavado de lencería y ropa, así como compartirlas entre varios individuos. En este mismo sentido, se ha comprobado, de allí el término “gusano de los asientos” (threadworm), que a través de los inodoros ocurre la transmisión de los huevos de *E. vermicularis*, al posarse sobre los mismos un individuo infectado (Becerril y Romero, 2004, Botero y Restrepo 2012). Desconocer estas premisas condiciona su persistencia, principalmente en asentamientos humanos donde predominan las condiciones socio-económicas precarias, con hacinamiento y falta de educación en salud. Sin embargo, por su facilidad de transmisión al poseer hasta cuatro mecanismos de transmisión, *E. vermicularis* puede ser altamente prevalente, como ya se indicó, aun en los países desarrollados

### SITUACIÓN EN VENEZUELA

A pesar que la enterobiosis fue descrita por primera vez en Venezuela por Enrnst en 1877 (Hómez *et al.* 1990), y que existen numerosos estudios sobre parasitosis intestinales, son comparativamente escasos los trabajos que han utilizado las técnicas oviscópicas, como la de la cinta adhesiva de Graham modificada, por lo que, como bien lo señalan Devera *et al.* (1998) y Requena-Certad *et al.* (2002), existe un virtual subregistro de casos, como en la mayoría de los países en Latinoamérica. Aunado a ésto, la entero-helmintiasis no es de denuncia obligatoria por las personas encargadas de administración de la salud (Devera *et al.* 1998). Esto sugiere que la enterobiosis

en Venezuela se subestima como un problema de salud pública.

Teniendo en mente lo dicho anteriormente, los porcentajes de infección, incluyendo preescolares y escolares, reportados para nuestro país varían de acuerdo a las regiones. Así, en la región andina, específicamente en el estado Mérida, se han registrado prevalencias entre 4,8 y 24,7%, correspondiendo las cifras más bajas en la región de los páramos (Scorza *et al.* 1974); mientras que para el estado Zulia, las mismas se ubican entre 8,6 y 55% (Romero de Olaria 1979, Páez de Mourad y Calchi 1994, Simoes *et al.* 2000, Rivero *et al.* 2001). Para la región de la Guayana venezolana, se han detectado porcentajes de infección que van desde 8 hasta 45,8% (Devera *et al.* 1998, Requena-Certad *et al.* 2002, Requena *et al.* 2007). En el estado Anzoátegui, en la región oriental, se han referido tasas de oxiuriasis entre 19,4% (Maniscalchi *et al.* (2010) y hasta más del 49% (Greatty *et al.* 1994, González *et al.* 1995); y de 19,2% para el estado Miranda en la región central (Arencibia *et al.* 2013). Con relación a la región semiárida septentrional de Venezuela, se reportan porcentajes de infección para el estado Falcón de hasta casi el 60% (Acosta *et al.* 2002, Cazorla *et al.* 2006a,b, Humbria-Heyleger *et al.* 2012), y para el estado Lara entre 17,7-39,1% (Pérez *et al.* 2011, Cervantes *et al.* 2012).

### ASPECTOS DEL TRATAMIENTO QUIMIOTERAPÉUTICO

Es resaltante el hecho que la enterobiosis se mantiene altamente prevalente en la población infantil de todo el globo terráqueo y particularmente en Venezuela, esto a pesar que constantemente se aplica de forma masiva terapia antihelmíntica a los escolares, tanto de parte de las autoridades sanitarias como de las educativas; sin embargo, es oportuno indicar que la farmacopea *ad hoc* existente no es amplia, especialmente en nuestro país. Como una posible explicación a este evento, además de las características biológicas propias del parásito y de las condiciones socio-económicas y culturales propias de los humanos, se debe tener presente en primer término, que los huevos de *E. vermicularis* tardan 14 días en alcanzar el estadio adulto, y que el parásito posee un periodo prepatente de alrededor de un mes (Becerril y Romero 2004, Botero y Restrepo 2012). Por otra parte, se debe tener presente que por ejemplo si se administra el Mebendazol, un fármaco imidazólico que únicamente actúa sobre los adultos del nematodo, siendo inefectivo contra huevos y larvas (Kastner *et al.* 1992, Cook 1994, Lohiya *et al.* 2000). Como resulta lógico pensar, los huevos y larvas sobrevivientes de la acción quimioterapéutica madurarán hasta adultos

en 14 días, por lo que se necesita de una segunda dosis, 14 días después de instaurada la primera, para eliminar aquéllos. De lo explicado se deriva que una segunda dosis suministrada mucho antes de los 14 días podría dejar vivos los nuevos adultos recién mudados (Kastner *et al.* 1992, Cook, 1994, Lohiya *et al.* 2000, Velásquez 2008). Sino se tiene presente lo discutido, se podría caer en errores básicos, como la de olvidar la administración del antihelmíntico a las dos semanas después de la primera dosis. Por otra parte, debe tomarse en cuenta que el mejor antihelmíntico es aquel que sea altamente efectivo, que ocasione menores efectos secundarios y de baja toxicidad a las dosis usuales, sea de fácil administración, de sabor

agradable, de bajos costos y de amplia disponibilidad para las poblaciones endémicamente expuestas. Asimismo, adicional al tratamiento farmacológico, en el caso particular de los niños, es recomendable que se investigue “el medio familiar, el centro escolar, el círculo infantil” y los otros lugares frecuentados; y que se trate a los familiares y convivientes y se realicen controles post-tratamiento, además que se eduque sobre medidas de higiene personal y familiar y mejoren las condiciones de vida, de manera tal de prevenir futuras infecciones (Kourí *et al.* 1982, Velázquez 2008, Botero y Restrepo 2012). En la Tabla 1 se muestra las drogas que se emplean actualmente para el tratamiento de la enterobiosis.

Tabla 1. Drogas actuales para el manejo de la enterobiosis \*

Nombre	Vía	Dosis	Eficacia	Mecanismo de acción
Mebendazol (imidazoles)	Oral	DU 500 mg	Droga de elección	Inhibe formación de microtúbulos y ATP
Albendazol (imidazoles)	Oral	DU 400 mg	Droga de elección	<i>Idem</i>
Flubendazol (imidazoles)	Oral	DU 500 mg	Alternativa	<i>Idem</i>
Pamoato de pirantel (tetrahidropirimidinas)	Oral	11-10 mg/kg (máx.1 g) DU	Droga de elección	Inhiben placa neuro-motora
Piperacina (dietilendiamina)	Oral	100 mg/kg/día por 5-7 días	Alternativa	Antagonista de receptores GABA que producen hiperpolarización de membrana
Nitazoxanida (nitrotiazolilsalicilamida)	Oral	500 mg/12 horas, tres días (niños 1-3 años, 100 mg/12 horas) (niños 4-11 años, 200 mg/12 horas)	Alternativa	Inhibe polimerización de tubulina
Ivermectina (lactonas macrocíclicas)	Oral	200 mg/kg/d por 2 d	Alternativa	Incrementa permeabilidad de membrana celular a los iones de cloro con la consecuente hiperpolarización de la célula nerviosa

\*Para referencias bibliográficas, véase texto.

La primera elección son los benzimidazoles y el pirantel. Dentro de los derivados de los imidazoles, que poseen una alta eficacia y un amplio espectro de acción, lo que los hace elegibles especialmente para los casos de infecciones múltiples o mixtas y tratamientos masivos, son más recomendables el mebendazol y el albendazol, además que tienen menores efectos colaterales, aunque se pueden administrar en menores de 2 años y embarazadas, se recomienda precaución. Además, poseen la ventaja que se aplican a dosis única y los niños no necesitan ser pesados y se encuentran ampliamente disponibles en las farmacias locales. El pamoato de pirantel no se absorbe

a nivel intestinal siendo por lo tanto menos tóxico (ocasionalmente mareos, náuseas, vómitos), y posee la ventaja que al inhibir la placa neuro-motora del verme no permite su potencial migración al producirles parálisis espástica, además de que se administra fácilmente (suspensión). De las drogas antihelmínticas alternativas señaladas, la piperazina que se presenta en forma de jarabe es la de más antiguo uso; es efectiva contra *E. vermicularis* en hasta 100%, así como contra *A. lumbricoides*. Su toxicidad es baja, aunque en individuos con insuficiencia renal se limita su administración (Hómez *et al.* 1990, Becerril y Romero 2004, Velásquez

2008, Botero y Restrepo 2012).

Generalmente las presentaciones de estas drogas son en tabletas sólidas y/o en formulaciones líquidas o suspensiones; estas últimas poseen el inconveniente práctico que para programas de aplicación masiva son más costosas y con limitaciones para su almacenamiento. De allí que luce interesante el desarrollo de presentaciones de drogas antihelmínticas como tabletas masticables, especialmente para niños < 5 años que no pueden o se encuentran indispuestos para deglutir las presentaciones usuales en tabletas sólidas, tal como lo recomienda la WHO; además, de los problemas potenciales de asfixia o ahogamiento son bajos, y poseen una aceptable palatabilidad (Friedman *et al.* 2012).

Aparte de las drogas antihelmínticas señaladas anteriormente, también existieron o existen otras opciones quimioterapéuticas a nivel mundial, sólo que las mismas o ya se encuentran en desuso (*e.g.*, violeta de genciana medicinal, terramicina, yoduro de diatiazanina, hexilresorcinol, ácido kaínico), y/o no están disponibles en la farmacopea venezolana (*e.g.*, pamoato de pirvínio, levamisol, ivermectina) (Kourí *et al.* 1982, Botero y Restrepo 2012). Esto último mencionado es similarmente el caso de la Tribendimidina, la cual es una de las drogas antihelmínticas de desarrollo más reciente en China, en el Instituto Nacional de Enfermedades Parasitarias en Shanghai. El mismo es una diamidina simétrica derivado de amidantel, y posee un amplio espectro siendo segura y efectiva contra muchas especies de helmintos tanto de nematodos que incluyen a *E. vermicularis*, como platelmintos (trematodos y cestodos), lo que la hace muy promisoría (Xiao *et al.* 2005). El hecho que la Tribendimidina sea prácticamente la única droga en uso clínico desarrollada alrededor de los últimos 35 años, trae al tapete la urgente necesidad de desarrollar nuevos fármacos antihelmínticos. Aunado a esto, se debe considerar que existe una limitada cantidad de drogas disponibles, y que se aplican masivamente; además que se espera la aparición de resistencia, especialmente hacia los benzimidazoles, como ya ocurre a nivel de la medicina veterinaria; por lo que también se deben desarrollar pruebas que detecten en una etapa temprana el desarrollo de dicha resistencia, y ensayos farmacológicos que retarden su aparición mediante la combinación de los antihelmínticos con otros que posean un modo de acción diferente (efecto aditivo o sinérgico) (Albonico *et al.* 2003, Hu *et al.* 2009). En este mismo orden de ideas, existe el inconveniente de la poca rentabilidad y retorno de inversión de capital para las empresas farmacéuticas transnacionales en la investigación para el desarrollo de

drogas antiparasitarias para los países endémicos con condiciones socio-económicas deficitarias, destinando la mayor parte de sus recursos para solucionar problemas médicos y/o cosméticos que afectan a un porcentaje menor de la población mundial; asimismo, se tiene la negativa muchas veces por parte de estas farmacéuticas de permitir el uso de patentes de drogas que tienen almacenadas en desuso (Trouiller 2003, Cazorla 2014).

No obstante lo discutido, la implementación del esquema quimioterapéutico anti-oxiuro por parte del médico, especialmente de los pediatras, dependerá de la disponibilidad y accesibilidad de los medicamentos para los individuos afectados en su localidad particular, especialmente en los países subdesarrollados.

Finalmente, es aconsejable que las autoridades encargadas de administrar los programas de salud deben aplicar a los diseños de las campañas antihelmínticas los conocimientos básicos sobre la biología de los helmintos, las conductas propias de las regiones y las condiciones socio-económicas de las poblaciones humanas. En este sentido, se debe tener en cuenta que los helmintos humanos, incluyendo a *E. vermicularis*, se distribuyen en la población de hospedadores de forma agregada o contagiosa (distribución binomial negativa), donde unos pocos individuos albergan las mayores cargas parasitarias, mientras que la mayoría exhiben cargas ligeras (Haswell-Helkins *et al.* 1987). Este tipo de investigación permite identificar los individuos “blanco” (*wormy people*) que albergan las mayores cargas helmínticas, los cuales deberían ser el centro de atención desde un punto de vista quimioterapéutico y epidemiológico sin la aplicación irracional y “corto placista” de tratamientos masivos “a ciegas”, lo que redundará en el ahorro de recursos y la disminución de las cargas helmínticas (Cazorla 2014). Por último, las intervenciones de los organismos oficiales para el control de las helmintiasis intestinales, deben incluir globalmente: programas de promoción de salud con adopción de prácticas y actitudes/aptitudes sanitarias, así como de mejoramiento del espacio físico del medio ambiente, tanto en las viviendas como en las escuelas, y facilitando las prácticas sanitarias y el suministro de agua potable.

## CONCLUSIONES

De la revisión, análisis y estudio hechos en la presente investigación de los aspectos más relevantes de la enterobiosis como problema de salud pública, se pueden derivar las siguientes conclusiones. *E. vermicularis* es

un verme altamente contagioso con unas propiedades biológicas muy particulares, que se transmite “persona-persona” al presentar hasta cuatro posibles mecanismos de transmisión. *E. gregorii* no es más que un estadio inmaduro de *E. vermicularis*, por lo tanto, esta última es la única especie de oxiuro que parasita el tracto gastrointestinal del humano. Por su aceptable sensibilidad, su facilidad de implementación, su amplia disponibilidad de materiales a nivel comercial y sus bajos costos, la cinta adhesiva de Graham modificado, es el método oviscópico de preferencia para la detección de la infección por *E. vermicularis*, especialmente en los países del denominado Tercer Mundo. Es aconsejable que los médicos practicantes, especialmente los de la consulta pediátrica, realicen de rutina su implementación ante cualquier sospecha de la sintomatología por oxiuros. Esto último dicho es relevante, debido a que se necesita demostrar que además del prurito anal, a nivel clínico las infecciones por *E. vermicularis* pueden ocasionar otros síntomas que generalmente se le atribuyen (e.g., enuresis nocturna, sialorrea). Dependiendo de la población humana local, los oxiuros pueden potencialmente afectar: *i*) la respuesta inmune, previniendo la exacerbación de la respuesta inflamatoria (Hipótesis de la Higiene) en el caso de las enfermedades atópicas; *ii*) el desarrollo y formación intelectual de los niños, y *iii*) la absorción de micronutrientes. Se deben realizar más estudios de investigación controlados, para demostrar la influencia y la relación de las infecciones por *E. vermicularis* sobre las enfermedades atópicas, la capacidad cognoscitiva/desarrollo intelectual y la desnutrición en los niños de Venezuela. La eficacia de los programas de aplicación masiva de las medidas quimioterapéuticas, dependen del suministro de una segunda dosis de la droga antioxiuro, 14 días después de la primera aplicación. A pesar que la enterobiosis se puede tratar con drogas efectivas y seguras, se debe tener presente en un programa de control además de las propiedades biológicas propias del parásito, las condiciones socio-económicas y las conductas de las poblaciones humanas también condicionan su transmisión y endemidad. Las autoridades encargadas del Ministerio de Salud, así como también las educativas y el personal de salud, incluida la comunidad en general, deben sensibilizarse y comprender que la oxiuriasis es un problema de salud potencialmente severo, especialmente para la población infantil.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACOSTA M, CAZORLA D, GARVETT M. 2002. Enterobiasis en escolares de una población rural del estado Falcón, Venezuela y su relación con el nivel socio-económico. Invest. Clín. 43(3):173-181.
- ACUÑA A, CALEGARI L, CURTO S, LINDNER C, ROSA R, SAVIO M, ZANETTA E. 2003. Helmintiasis intestinales. Manejo de las geohelmintiasis. Disponible en línea en: <http://www.higiene.edu.uy/guihelmint.pdf>. (Acceso 12.11.2010).
- AJAO O, JASTANIAH S, MALATANI T, MORAD N, EL TAYEB E, SAIF S, AL-GHAMDI A. 1997. *Enterobius vermicularis* (pinworm) causing symptoms of appendicitis. Trop. Doct. 27(3):182-183.
- ALBONICO M, BICKLE Q, RAMSAN M, MONTRESOR A, SAVIOLI L, TAYLOR M. 2003. Efficacy of mebendazole and levamisole alone or in combination against intestinal nematode infections after repeated targeted mebendazole treatment in Zanzibar. Bull. World Health Organ. 81(5):343-352.
- ALDREY O, DE STEFANO M, CAPRILES -HULETT A. 2003. Prevalencia del asma infantil en Venezuela, ISAAC Venezuela 2003. Rev. Venez. Alergia Asma Inmunol. 5(2):33-42.
- AL-RUFAIE H, RIX G, PÉREZ -CLEMENTE M, AL-SHAWAF T. 1998. Pinworms and postmenopausal bleeding. J. Clin. Pathol. 51(5):401-402.
- ARCA M, GATES R, GRONER J, HAMMOND S, CANIANO D. 2004. Clinical manifestations of appendiceal pinworms in children: an institutional experience and a review of the literature. Pediatr. Surg. Int. 20(5):372-375.
- ARENCIBIA H, LOBAINA J, TERÁN C, LEGRÁ R, ARENCIBIA A. 2013. Parasitismo intestinal en una población infantil venezolana. Medisan. 17(5):742-748.
- ARKOULIS N, ZERBINIS H, SIMATOS G, NISIOTIS A. 2012. *Enterobius vermicularis* (pinworm) infection of the liver mimicking malignancy: presentation of a new case and review of current literature. Int. J. Surg. Case Rep. 3(1):6-9.
- BABADY N, AWENDER E, GELLER R, MILLER T, SCHEETZ G, ARGUELLO H, WEISENBERG S, PRITT B. 2011. *Enterobius vermicularis* in a 14-year-old girl's eye. J. Clin. Microbiol. 49(12):4369-4370.
- BAGER P, VINKEL HANSEN A, WOHLFAHRT J, MELBYE M. 2012. Helminth infection does not reduce risk

- for chronic inflammatory disease in a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 142(1):55-62.
- BAHADER S, ALI G, SALAN A, KHALIL H, KAHLIL N. 1995. Effects of *Enterobius vermicularis* infection on intelligence quotient (IQ) and anthropometric measurements of Egyptian rural children. *J. Egypt. Soc. Parasitol.* 25(1):183-194.
- BAHCECILER N, OZDEMIR C, KUCUKOSMANOGLU E, ARIKAN C, OVER U, KARAVELIOGLU S, AKKOC T, YAZI D, YESIL O, SOYSAL A, BAKIR M, BARLAN I. 2007. Association between previous enterobiasis and current wheezing: evaluation of 1018 children. *Allergy Asthma Proc.* 28(2):174-182.
- BECERRIL M, ROMERO R. 2004. Enterobiosis. *En: Parasitología Médica*. 1ª ed. Editorial McGraw-Hill Interamericana, México, DF, pp. 185-191.
- BECKMAN E, HOLLAND J. 1981. Ovarian enterobiasis- a proposed pathogenesis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 30(1):74-76.
- BELTRÁN M, HARA T, TELLO R. 2005. Evaluación de los métodos de Graham y pin tape en el diagnóstico de *Enterobius vermicularis*. *Rev. Peru. Med. Exper. Salud Pública*. 22(1):76-78.
- BENÍTEZ M, AMORÓS C. 2011. Vitaminas y oligoelementos. *Pediatr. Integral*. 15(5):427-445.
- BOTERO D, RESTREPO M. 2012. Oxiuriasis. *En: Parasitosis Humanas*. 5ª ed. Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, Colombia, pp. 177-186.
- BROOKS D, MACLENNAN D. 2002. *The Nature of Diversity: An Evolutionary Voyage of Discovery*. The University of Chicago Press, Chicago, USA, pp. 465-524.
- CACOPARDO B, ONORANTE A, NIGRO L, PATAMIA I, TOSTO S, ROMANO F, ZAPPALÁ C, BRUNO S, NUNNARI A. 1997. Eosinophilic ileocolitis by *Enterobius vermicularis*: a description of two rare cases. *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* 29(1):51-53.
- CAPRILES A, GIANNONI L, CAPRILES E. 2001. El por qué del incremento del asma y las alergias en Venezuela en los 25 años. *Arch. Venez. Pediatr. Puer.* 64(Suppl.1):S42-S46.
- CAPRILES E, DO CAMPO A, VERDE O, PLUCHINO S, CAPRILES HULETT A. 2006. Children's asthma and the third world: an approach. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 16(1):11-18.
- CAZORLA D. 2014. Las enfermedades parasitarias intestinales como un problema de salud global. *Invest. Clín.* 51(1):93-94.
- CAZORLA D, ACOSTA M, GARCÍA E, GARVETT M, RUIZ A. 2006a. *Enterobius vermicularis* infection in preschool and schoolchildren of six rural communities from a semiarid region of Venezuela: A clinical and epidemiological study. *Helminthologia*. 43(2):81-85.
- CAZORLA D, ACOSTA M, ZÁRRAGA A, MORALES P. 2006b. Estudio clínico-epidemiológico de enterobiasis en preescolares y escolares de Taratara, estado Falcón, Venezuela. *Parasitol. Latinoam.* 61(1/2):43-53.
- CAZORLA D, GRANADILOS I, ACOSTA M, MORALES P. 2013. Ausencia de diferencia en niveles séricos de sodio, potasio, cobre, hierro y zinc en niños con enterobiasis del semiárido rural del estado Falcón, Venezuela. *Bol. Mal. Salud Amb.* 53(2):65-67.
- CERVANTES J, OTAZO G, ROJAS M, VIVAS F, YOUSSEPH Y, ZECHINI V, D'APOLLO R, CÁRDENAS E, TRAVIEZO L. 2012. Enteroparásitos, enterobiasis y factores de riesgo en niños preescolares. *Salud, Arte y Cuidado*. 5(1):47-54.
- CHANDRASOMA P, MENDIS K. 1977. *Enterobius vermicularis* in ectopic sites. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 26(4):644-649.
- CIMERMAN S, CIMERMAN B. 2005. Enterobiase. *Rev. Panam. Infectol.* 7(3):27-30.
- COOK G. 1994. *Enterobius vermicularis*. *Gut*. 35(9):1159-1162.
- COOPER P. 2009. Interactions between helminth parasites and allergy. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 9(1):29-37.
- CRAGGS B, DE WAELE E, DE VOGELAERE K, WYBO I, LAUBACH M, HOORENS A, DE WAELE B. 2009. *Enterobius vermicularis* infection with tubo ovarian abscess and peritonitis occurring during

- pregnancy. *Surg. Infect. (Larchmt)*. 10(6):545-547.
- CRAMÉ. 1943. Studies on oxyuriasis. XXVIII. Summaries and conclusions. *Am. J. Dis. Child*. 65(1): 46-59.
- ÇULHA G, SANGÜN M. 2007. Serum levels of zinc, copper, iron, cobalt, magnesium, and selenium elements in children diagnosed with *Giardia intestinalis* and *Enterobius vermicularis* in Hatay, Turkey. *Biol. Trace Elem. Res*. 118(1):21-26.
- DE CARNIERI I, GAROFANO M, GRAS L. 1968. The role of trichuriasis in the physical and mental retardation of children based on a quantitative study in Basso Logidiano. *Riv. Parassitol*. 28:103-122.
- DE JONG M, BAAN J, LOMMERSE E, VAN GOOL T. 2003. Severe diarrhea and eosinophilic colitis attributed to pinworms (*Enterobius vermicularis*). *Ned. Tijdschr. Geneeskund*. 147(17): 813-815.
- DE LEY P, BLAXTER M. 2002. Systematic position and phylogeny. In: LEE DL (ed). *The Biology of Nematodes*. CRC Press, Boca Raton, Florida, USA, pp. 1-58.
- DE RUITER H, RIJSTRA A, SWELLENGREBEL N. 1962. Ectopic *Enterobius vermicularis*. Variations in its pattern. *Trop. Geog. Med*. 14:375-380.
- DEBEK W, DZIENIS E, HERMANOWICZ A, NOWOWIEJSKA B. 2003. Oxyuriasis-induced intestinal obstruction in a child -case report. *Rocz. Akad. Med. Białymst*. 48(2):115-117.
- DELIALIOĞLU N, ASLAN G, ÖZTÜRK C, CAMDEVİREN H, EMEKDAS G. 2005. Total serum IgE levels in children with enterobiasis. *Türkiye Parazitol. Derg*. 29(3):180-182.
- DEVERA R. 2001. *Enterobius vermicularis* y enuresis. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clín*. 19(8):411-412.
- DEVERA R, PÉREZ C, RAMOS Y. 1998. Enterobiasis en escolares de Ciudad Bolívar, estado Bolívar, Venezuela. *Bol. Chil. Parasitol*. 53(1-2):14-18.
- DÖNMEZ MT, YILMAZ F, AYAZ E. 2014. *Enterobius vermicularis*: can it be a possible pathogen in Bartholin gland abscess formation? *J. Obstet. Gynaecol. Res*. 40(1):268-270.
- ELSTON M. 2003. What's eating you? *Enterobius vermicularis* (pinworms, threadworms). *Cutis*. 71(4):268-270.
- ERHAN Y, ZEKIÖĞLU O, ÖZDEMİR N, SEN S. 2000. Unilateral salpingitis due to *Enterobius vermicularis*. *Int. J. Gynecol. Pathol*. 19(2):188-189.
- FERRERO M, RÖSER D, NIELSEN H, OLSEN A, NEJSUM P. 2013. Genetic variation in mitochondrial DNA among *Enterobius vermicularis* in Denmark. *Parasitology*. 140(1):109-114.
- FLAP (FEDERACIÓN LATINOAMERICANA DE PARASITOLOGÍA). 2000. Comité de Expertos. Informe técnico de un comité de expertos. Normas para evaluar medicamentos en parasitosis del tubo digestivo y anexos del hombre. *Parasitol. Día*. 24(3-4):127-133.
- FRIEDMAN A, ALI S, ALBONICO M. 2012. Safety of a new chewable formulation of mebendazol for preventive chemotherapy interventions to treat young children in countries with moderate-to-high prevalence of soil transmitted helminth infections. *J. Trop. Med*. 2012:590463.
- FRY G, MOORE J. 1969. *Enterobius vermicularis*: 10,000-year-old human infection. *Science*. 166(913):1620.
- GARCÍA J, MORENO R, RISCO R, FERNÁNDEZ M, GAMALLO C. 2011. *Enterobius vermicularis*: manifestación pulmonar. *Cir. Esp*. 89(4):257-259.
- GARDNER J, GRANTHAM-MCGREGOR S, BADDELEY A. 1996. *Trichuris trichiura* infection and cognitive function in Jamaican school children. *Ann. Trop. Med. Parasitol*. 90(1):55-63.
- GARGANO R, DI LEGAMI R, MARESI E, RESTIVO S. 2003. Chronic sialoadenitis caused by *Enterobius vermicularis*: case report. *Acta Otorhinolaryngol. Ital*. 23(4):319-321.
- GILMAN R, MARQUIS G, MIRANDA E. 1991. Prevalence and symptoms of *Enterobius vermicularis* infections in a Peruvian shanty town. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg*. 85(6):761-764.

- GOKALP A, GULTEKIN E, OZDAMAR S. 1991. Relation between *Enterobius vermicularis* infestation and dysuria, nocturia, enuresis nocturna and bacteriuria in primary school girls. Indian Pediat. 28(8):948-950.
- GONZÁLEZ C, GREATTY O, SÁNCHEZ J. 1995. Estudio comparativo del régimen de dosificación única entre albendazol y pamoato de pirantel para tratamiento de enterobiosis en población infantil del barrio "José A. Anzoátegui" de la ciudad de Puerto La Cruz. 1993. Actual. Infect. 11(1/3): 2-6.
- GRAHAM C. 1941. A device for the diagnosis of *Enterobius* infection. Am. J. Trop. Med. 21(2):159-161.
- GREATTY O, GONZÁLEZ C, SÁNCHEZ M, MOROCOIMA A. 1994. Incidencia de enterobiosis de una población del estado Anzoátegui: obtenido a través del método de Graham. Acta Cient. Venez. 43(Suppl. 1):263.
- HALL M. 1937. Studies on oxyuriasis, I. Types of anal swabs and scrapers, with description of an improved type of swab. Am. J. Trop. Med. 17(3):445-453.
- HASEGAWA H, KINJO T. 1996. Human pinworms collected from a chimpancé, *Pantroglodytes*, in a zoo of Okinawa. J. Helminthol. Soc. Wash. 63(2):272-275.
- HASEGAWA H, TAKAO Y, NAKAO M, FUKUMA T, TSURUTA O, IDE K. 1998. Is *Enterobius gregorii* Hugot, 1983 (Nematoda: Oxyuridae) a distinct species? J. Parasitol. 84(1):131-134.
- HASWELL-HELKINS M, ELKINS D, MANJULA K, MICHAEL E, ANDERSON R. 1987. The distribution and abundance of *Enterobius vermicularis* in a South Indian fishing community. Parasitology. 95(2):339-354.
- HERRSTRÖM H, RABERG A, KARLSSON A, HÖGSTEDT B. 2001. Allergic disease and the infestation of *Enterobius vermicularis* in swedish children 4-10 years of age. J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 11(3):157-160.
- HÓMEZ J, SOTO R, TARAZÓN DE SOTO S, MÉNDEZ H, MÁRMOL P. 1990. Parasitología. Editorial LUZ, Maracaibo, estado Zulia, Venezuela, pp. 177-186.
- HU Y, XIAO S, AROIAN R. 2009. The new anthelmintic Tribendimidine is an L-type (Levamisole and Pyrantel) nicotinic acetylcholine receptor agonist. PLoS Negl. Trop. Dis. 3(8):e499.
- HUANG S, TSAI P, YEH Y. 2002. Negative association of *Enterobius* infestation with asthma and rhinitis in primary school children in Taipei. Clin. Exper. Allergy. 32(7):1029-1032.
- HUGOT J. 1983. *Enterobius gregorii* (Oxyuridae: Nematoda), a new human parasite. Ann. Parasitol. Hum. Compar. 4(4):403-404.
- HUGOT J, TOURTE-SCHAFFER C. 1985. Etude morphologique des oxyures parasites de l'homme: *Enterobius vermicularis* and *E. gregorii*. Ann. Parasitol. Hum. Compar. 60(1):57-64.
- HUGOT J, GARDNER S, MORAND S. 1996. The Enterobiinae fam. nov. (Nematoda, Oxyurida), parasites of primates and rodents. Inter. J. Parasitol. 26(2):147-159.
- HUGOT J, REINHARD K, GARDNER S, MORAND S. 1999. Human enterobiosis in evolution: origin, specificity and transmission. Parasite. 6(3):201-208.
- HUMBRÍA-HEYLIGER L, TOYO M, CAZORLA D, MORALES P. 2012. Estudio clínico-epidemiológico de enterobiosis en niños de una comunidad rural del estado Falcón-Venezuela. Bol. Mal. Salud Amb. 52(2):211-222.
- HUTHCHINSON S, POWELL C, WALKER S, CHANG S, GRANTHAM-McGREGOR S. 1997. Nutrition, anaemia, geohelminth infection and school achievement in rural Jamaican primary school children. Eur. J. Clin. Nutr. 51(11):729-735.
- IÑIGUEZ A, REINHARD K, ARAÚJO A, FERREIRA L, VICENTE A. 2003. *Enterobius vermicularis*: ascient DNA from North and South American human coprolites. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 98(Suppl.1):67-69.
- IONESCU H. 1976. Evolution of enterobiosis demonstrated by the action of active and passive detection

- with a (modified) NIH method in Oradea. Rev. Ig. Bacteriol. Virusol. Parasitol. Epidemiol. Pneumoftiziol. 21(3):159-162.
- ISIK B, YILMAZ M, KARADAG N, KAHRAMAN L, SOGUTLU G, YILMAZ S, KIRIMLIOGLU V. 2007. Appendiceal *Enterobius vermicularis* infestation in adults. Int. Surg. 92(4):221-225.
- JACOBS A. 1942. Enterobiasis in children. Incidence, symptomatology and diagnosis, with a simplified scotch cellulose tape technique. J. Pediatr. 21:497-503.
- JARDINE M, KOKAI G, DALZELL A. 2006. *Enterobius vermicularis* and colitis in children. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 43(5):610-612.
- JIMÉNEZ DE LANDAETA M. 1999. Asma bronquial y situación socioeconómica en Venezuela. Rev. Soc. Venez. Alergia, Asma Inmunol. 1(1):5-10.
- JIMÉNEZ J, VERGEL K, VELÁQUEZ M, VEGA F, USCATA R, ROMERO S, FLOREZ A, POSADAS L, TOVAR A, VALDIVIA M, PONCE D, ANDERSON A, UMERES J, TANG R, TAMBINI U, GALVEZ B, VILCAHAUMAN P, STUART A, VASQUEZ J, HUIMAN C, POMA H, VALLES A, VELASQUEZ V, CALDERON M, UYEMAN N, NAQUIRA C. 2011. Parasitosis en niños en edad escolar: relación con el grado de nutrición y aprendizaje. Horiz. Méd. 11(2):65-69.
- KANG S, SULTANA T, EOM K, PARK Y, SOONTHORNPONG N, NADLER S, PARK J. 2009. The mitochondrial genome sequence of *Enterobius vermicularis* (Nematoda: Oxyurida)-an idiosyncratic gene order and phylogenetic information for chromadorean nematodes. Gene. 429(1-2):87-97.
- KASHYAP B, SAMANTRAY J, KUMAR S, JHAMB R, SINGH A, KAUR I. 2013. Recurrent paediatric pinworm infection of the vagina as a potential reservoir for *Enterobius vermicularis*. J. Helminthol. 31:1-3.
- KASTNER T, SELVAGGI K, COWPER R. 1992. Pinworm eradication in community residential settings for people with developmental disabilities. Ment. Retard. 30(4):237-240.
- KIM S, CHI J. 2000. Perianal granuloma caused by a female pinworm (*Enterobius vermicularis*)-A case report. Korean J. Pathol. 34(8):605-607.
- KIM B, YEON J, OCK M. 2001. Infection rates of *Enterobius vermicularis* and *Clonorchis sinensis* of primary school children in Hamyang-gun, Gyeongsangnam-do (province), Korea. Korean J. Parasitol. 39(4):323-235.
- KOLOKOTRONI O, MIDDLETON N, NICOLAOU N, PIPIS S, PRIFTIS K, MILTON D, YIALLOUROS P. 2011. Temporal changes in the prevalence of childhood, asthma and allergies in urban and rural areas of Cyprus: results from two cross sectional studies. BMC Public Health. 11:858.
- KOLTAS I, OZCAN K, TAMER L, AKSUNGUR P. 1997. Serum cooper, zinc and magnesium levels in children with enterobiasis. J. Trace Elements Med. Biol. 11(1):49-52.
- KOURÍ P, BASNUEVO J, SOTOLONGO F. 1982. Suborden Oxyuroidea Railliet 1916. En: Manual de Parasitología. Tomo I. Helmintología Humana. 3ª edición. Editorial Pueblo y Educación, La Habana, Cuba, pp. 106-132.
- LEE D. 2002. The Biology of Nematodes. CRC Press, Boca Raton, Florida, USA, pp. 635.
- LIU D. 2012. *Enterobius*. In: LIU D (Ed). Molecular detection of human parasitic pathogens. 1<sup>th</sup> ed. CRC Press, Boca Raton, Florida, pp. 555-562.
- LIU L, CHI J, UPTON M, ASH L. 1995. Eosinophilic colitis associated with larvae of the pinworm *Enterobius vermicularis*. Lancet. 346(8972):410-412.
- LOHIYA G, TAN-FIGUEROA L, CRINELLA F, LOHIYA S. 2000. Epidemiology and control of enterobiasis in a developmental center. West J. Med. 172(5):305-308.
- LOTFY W. 2004. On the reality of *Enterobius gregorii*. Exp. Pathol. Parasitol. 7(2):45-49.
- LYNCH N. 1992. Influence of socio-economic level on helminthic infection and allergic reactivity in tropical countries. In: MOQBEL R (Ed). Allergy and immunity to helminths: common mechanisms or divergent pathways? 1<sup>th</sup> ed. Taylor & Francis, London, Inglaterra, pp. 51-62.
- LYNCH N, HAGEL I, PÉREZ M, DI PRISCO M, ALVAREZ N, ROJAS E. 1992. Bronchoconstriction in helminthic

- infection. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 98(1):77-79.
- LYNCH N, HAGEL I, PÉREZ M, DI PRISCO M, LÓPEZ R, ALVAREZ N. 1993. Effect of anthelmintic treatment on the allergic reactivity of children in a tropical slum. *J. Allergy Clin. Immunol.* 92(3):404-411.
- MACEDO T, MACCARTY R. 2000. Eosinophilic ileocolitis secondary to *Enterobius vermicularis*: case report. *Abd. Imag.* 25(5):530-532.
- MAHOMED A, MACKENZIE R, CARSON L, JIBRIL J. 2003. *Enterobius vermicularis* and perianal sepsis in children. *Pediatr. Surg. Inter.* 19(11):740-741.
- MAKNI S, MAKNI F, AYADI A, JLIDI R. 1998. Appendicular enterobiasis. Apropos of 205 cases. *Ann. Chir.* 52(7):668.
- MANISCALCHI MT, LEMUS-ESPINOZA D, KIRIAKOS D, PACHECO F, APONTE C, VILLARROEL O, HARB P. 2010. *Enterobius vermicularis* en niños del área rural del estado Anzoátegui, Venezuela. *Rev. Soc. Venez. Microbiol.* 30(2):128-133.
- MARSDEN A. 1960. Report of a nematode worm, probably *Enterobius vermicularis*, in the prostate. *Med. J. Malaysia.* 14:187-190.
- MARTEAU P, FLOURIE B, LAVERGNE A, GARIN F, BERTIN P, RAMBAUD J. 1989. Granulome à oxyures du mésentère. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 13(8-9):738-740.
- MARTÍNEZ-CRIADO Y, MILLAN A, GALÁN N, DE-AGUSTÍN J. 2012. Apendicitis aguda por *Enterobius vermicularis*, una etiología inusual en niños. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 104(7):393-394.
- MASTERS S, BARRETT-CONNOR E. 1985. Parasites and asthma-predictive or protective? *Epidemiol. Rev.* 7:49-58.
- MCDONALD G, HOURIANE O. 1972. Ectopic *Enterobius vermicularis*. *Gut.* 13 (8):621-626.
- MENDOZA E, JORDA M, RAFAEL E, SIMON A, ANDRADA E. 1987. Invasion of human embryo by *Enterobius vermicularis*. *Arch. Path. Lab. Med.* 111(8):761-762.
- MINGOMATAJ E, XHIXHA F, GJATA E. 2006. Helminths can protect themselves against rejection inhibiting hostile respiratory allergy symptoms. *Allergy.* 61(4):400-406.
- MOHAMED Z, MENDES C, FARINHAS A, BRUSCHINI H, SROUGI M. 2008. Prolonged irritative voiding symptoms due to *Enterobius vermicularis* bladder infestation in an adult patient. *Braz J. Infect. Dis.* 12(4):352.
- NAKANO T, FUKUI D, IKEDA Y, HASEGAWA H. 2005. Effects of repeated anthelmintic treatment on *Enterobius vermicularis* infection in chimpanzees. *J. Parasitol.* 91(3):679-682.
- NAKANO T, OKAMOTO M, IKEDA Y, HASEGAWA H. 2006. Mitochondrial cytochrome c oxidase subunit I gene and nuclear rDNA regions of *Enterobius vermicularis* parasitic in captive chimpanzees with special reference to its relationship with pinworms in humans. *Parasitol. Res.* 100(1):51-57.
- NERI A, TADIR Y, GRAUSBARD G, PARDO J, OVADIA J, BRASLAVSKY D. 1986. *Enterobius (Oxyuris) vermicularis* of the pelvis peritoneum-infertility. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 23(3-4):239-241.
- NOKES C, BUNDY D. 1994. Does helminth infection affect mental processing and educational achievement? *Parasitol. Today.* 10(1):14-18.
- NOKES C, GRANTHAM-MCGREGOR S, SAWYER A, COOPER E, ROBINSON B, BUNDY D. 1992. Moderate to heavy infections of *Trichuris trichiura* affect cognitive function in Jamaican school children. *Parasitology.* 104(3):539-547.
- NORHAYATI M, HAYASCTI M, OOTHUMAN P, AZIZI O, FATMAH M, ISMAIL, MINUDIN Y. 1994. *Enterobius vermicularis* infection among children aged 1-8 years in a rural area of Malaysia. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* 25(3):494-497.
- NORTHROP-CLEWES C, ROUSHAM E, MASCIE-TAYLOR C, LUNN P. 2001. Anthelmintic treatment of rural Bangladeshi children: effect on host physiology, growth, and biochemical status. *Am. J. Clin. Nutr.* 73(1):53-60.
- OK U, ERTAN P, LIMONCU E, ECE A, OZBAKKALOGLU B.

1996. Relationship between pinworm and urinary tract infections in young girls. *APMIS*. 107(5):474-476.
- OLIVARES J, FERNÁNDEZ R, FLETA J, RUIZ M, CLAVEL A. 2002. Vitamin B<sub>12</sub> and folic acid in children with intestinal parasitic infection. *J. Amer. Coll. Nut.* 21(2):109-113.
- OLIVARES J, FERNÁNDEZ R, FLETA J, RODRÍGUEZ G, CLAVEL A. 2003. Serum levels in children with intestinal parasitic infection. *Dig. Dis.* 21(3):257-260.
- OOTHUMAN P, NOOR AYATI M, MASTURA M, RAMPAL L, JEFFERY J, RUBIAH M, ISMAIL G, FATMAH M. 1992. Prevalence of *Enterobius vermicularis* amongst adults living in hostels by six successive day examination. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* 23(1):82-86.
- PÁEZ DE MOURAD B, CALCHI M. 1994. Prevalencia de parasitosis intestinales en alumnos del pre-escolar INSP Jose Celestino Azuaje, El Policita, municipio Maracaibo, estado Zulia. *Kasmera.* 22(1/4):51-69.
- PARIJA S, SHEELADEVI C, SHIVAPRAKASH M, BISWAL N. 2001. Evaluation of lactophenol cotton blue stain for detection of eggs of *Enterobius vermicularis* in perianal surface samples. *Trop. Doct.* 31(4):214-215.
- PEARCE N, AIT-KHALED N, BEASLEY R, MALLOL J, KEIL U, MITCHELL E, ROBERTSON C. 2007. The ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax.* 62:758-766.
- PÉREZ J, SUAREZ M, TORRES C, VASQUEZ M, VIELMA Y, VOGEL M, CARDENAS E, HERRERA E, SANCHEZ J. 2011. Parasitosis intestinales y características epidemiológicas en niños de 1 a 12 años de edad: ambulatorio urbano II Laura Labellarte, Barquisimeto, Venezuela. *Arch. Venez. Pueric. Pediatr.* 74(1):16-22.
- PESSOA S, VIANNA-MARTINS A. 1977. Superfamilia *Oxyuroidea-Enterobius vermicularis* e enterobiose. *En: Parasitología Médica*. 10ª edición. Guanabara Koogan, Río Janeiro, Brasil, pp. 595-602.
- PEZZANI B, MINVIELLE M, DE LUCA M, CORDOBA M, APEZTEGUIA M, BASUALDO J. 2004. *Enterobius vermicularis* infection among population of General Mansilla, Argentina. *World J. Gastroenterol.* 10(17):2535-2539.
- PIPERAKI E, SPANAKOS G, PATSANTARA G, VASSALOU E, VAKALIS N, TSAKRIS A. 2011. Characterization of *Enterobius vermicularis* in a human population, employing a molecular-based method from adhesive tape samples. *Mol. Cell. Probes.* 25(2-3):121-125.
- POLLITT E, PÉREZ E, WAYNE W, LATHAM M, STEPHENSON L. 1991. Effects of infection with *Trichuris trichiura*, *Ascaris lumbricoides* and hookworm on information processing among Kenyan school children. *FASEB J.* 5:A1081.
- RABINOVICH B, ROMANENKO N, MELNIKOVA A, MIKHAÍLOVA L. 1996. The information value of a method of examining for helminthiasis using an ocular spatula with an adhesive layer. *Med Parazitol (Mosk).* 1:55-57.
- REINHARD K, GARDNER S, HUGOT J. 2004. The pathoecology of Enterobiasis in the prehistoric Southwest USA. Disponible en línea en: <http://www.unl.edu/Reinhard/pinworm.html>. (Acceso 11.09.2010).
- REQUENA I, JIMÉNEZ Y, RODRÍGUEZ N, SANDOVAL M, ALCALA F, BLANCO Y, DEVERA R. 2007. *Enterobius vermicularis* en preescolares de un área suburbana en San Félix, estado Bolívar, Venezuela. *Invest. Clin.* 48(3):277-286.
- REQUENA-CERTAD I, LIZARDI V, MEJÍA LM, CASTILLO H, DEVERA R. 2002. Infección por *Enterobius vermicularis* en niños pre escolares de Ciudad Bolívar, Venezuela. *Rev. Biomed.* 13(4):231-240.
- RÎPĂ C, BAHNEA R, COJOCARU I, LUCA M, IVAN A, LUCA M. 2010. Atopic diseases and intestinal helminth infections. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* 114(4):1017-1021.
- RIVERO Z, DÍAZ I, ACURERO E, CAMACHO M, MEDINA M, RÍOS L. 2001. Prevalencia de parásitos intestinales en escolares de 5 a 10 años de un instituto del municipio Maracaibo, Edo. Zulia-Venezuela. *Kasmera.* 29 (2):153-170.
- ROBERTSON L, CROMPTON D, SANJUR D, SESHEIM M. 1992.

- Haemoglobin concentrations and concomitant infections of hookworm and *Trichuris trichiura* in Panamanian primary school children. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 86 (6):654-656.
- ROMAGNANI S. 2004. The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis: missing immune deviation, reduced immune suppression, or both? *Immunology.* 112(3):352-363.
- ROMERO DE OLARIA T. 1979. Estudios sobre la incidencia de enterobiasis en niños del Hospital Universitario de Maracaibo, utilizando el método de Graham modificado por Jacobs. *Kasmera.* 7(1/4):95-115.
- SANABRIA W. 2001. Relación entre enterobiasis y niveles de zinc, cobre y magnesio en escolares del colegio Aragua Estudiantil de Cagua, estado Aragua. Maracay: Universidad de Carabobo, Núcleo Aragua, Facultad Ciencias de la Salud [Disertación Grado Licenciatura en Bioanálisis], pp. 39.
- SÁNCHEZ-BORGES M, CAPRILES-HULETT A, CABALLERO-FONSECA F. 2011. Asthma care in resource-poor settings. *World Allergy Organ. J.* 4(4):68-72.
- SATO M, SANGUANKIAT S, PUBAMPEN S, KUSOLSUK T. 2008. Enterobiasis: a neglected infection in adults. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* 39(2):213-216.
- SCORZA J, AÑEZ N, LÓPEZ N, PÉREZ M, ROSSELL O, RODRÍGUEZ A, ARAGORT R, GOTTEBERG C. 1974. Postgrado de Parasitología. Helminthiasis. Talleres Gráficos de la Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela, pp. 137.
- SERPYTIS M, SEININ D. 2012. Fatal case of ectopic enterobiasis: *Enterobius vermicularis* in the kidneys. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 46(1):70-72.
- SIMEON D, GRANTHAM-McGREGOR S. 1990. Nutritional deficiencies and children's behavior and mental development. *Nut. Res. Rev.* 3(1):1-24.
- SIMEON D, CALLENDER J, WONG M, GRANTHAM-McGREGOR S, RAMDATH D. 1994. School performance, nutritional status and trichuriasis in Jamaican schoolchildren. *Acta Paediatr.* 83(11):1188-1993.
- SIMEON D, GRANTHAM-McGREGOR S, CALLENDER J, WONG M. 1995. Treatment of *Trichuris trichiura* infections improves growth, spelling scores and school attendance in some children. *J. Nut.* 125(7):1875-1883.
- SIMOES M, RIVERO Z, CARREÑO G, LUGO M, MALDONADO A, CHACÍN I, PARRA M, MÉNDEZ Y, MARQUINA M. 2000. Prevalencia de enteroparasitosis en una escuela urbana en el municipio San Francisco, estado Zulia, Venezuela. *Kasmera.* 28(1):27-43.
- SINIKUMPU J, SERLO W. 2011. Persistent scrotal pain and suspected orchido-epididymitis of a young boy during pinworm (*Enterobius vermicularis*) infection in the bowel. *Acta Paediatr.* 100(8):e89-90.
- SINNIH B, LEOPAIRUT J, NEAFIE R, CONNOR D, VOGEL M. 1991. Enterobiasis: a histopathological study of 259 patients. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 85(6):625-635.
- SONG H, CHO C, KIM J, CHOI M, HONG S. 2003. Prevalence and risk factors for enterobiasis among school children in a metropolitan city in Korea. *Parasitol. Res.* 91(1):46-50.
- SOUZA M, SIANO L, CHAME M, FERREIRA L, ARAÚJO A. 2012. *Syphacia* sp. (Nematoda: Oxyuridae) in coprolites of *Kerodon rupestris* Wied, 1820 (Rodentia: Caviidae) from 5,300 years BP in northeastern Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 107(4):539-542.
- STEPHENSON I, LATHAN M, OTTESEN E. 2000. Malnutrition and parasitic helminth infections. *Parasitology.* 12(Suppl):23-38.
- STILES C. 1915. The school grades attained by 2166 white school children (1062 boys, 1104 girls) in the city of x, classified by age, sanitation, and intestinal parasites. *US Public Health Reports* 30. Government printing Office, Washington DC., EUA, pp. 2060-2067.
- SUN T, SCHWARTZ N, SEWELL C, LIEBERMAN P, GROSS S. 1991. *Enterobius* egg granuloma of the vulva and peritoneum: review of the literature. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 45(2):249-253.
- SYMMERS W. 1950. Pathology of oxyuriasis. With special reference to granulomas due to the presence of

- Oxyuris vermicularis* (*Enterobius vermicularis*) and its ova in the tissues. Arch. Path. 50(3):475-516.
- TEIXEIRA E, KOVALICZN R, SALLES DE BRITO P. 2012. Análise de método alternativo para pesquisa de enterobiose. Publ. UEPG Ci. Biol. Saúde. 18(2):109-114.
- TORNIEPORTH N, DISKO R, BRANDIS A, BARUTZKI D. 1992. Ectopic enterobiasis: a case report and review. J. Infec. 24(1):87-90.
- TOTKOVA A, KLOBUSICKY M, HOLKOVA R, VALENT M. 2003. *Enterobius gregorii*-reality or fiction? Bratisl. Lek. listy. 104(3):130-133.
- TROUILLER P. 2003. Drug development and registration for parasitic diseases: what are the barriers? In: FAIRLAMB A, RIDLEY R, VIAL H (Eds). Drugs against parasitic diseases: R&D methodologies and issues. UNDP/World Bank/WHO, Ginebra, Suiza, pp. 23-30.
- VASUDEVAN B, RAO B, DAS K, ANITHA M. 2003. Infestation of *Enterobius vermicularis* in the nasal mucosa of a 12 yr old boy-a case report. J. Comm. Dis. 35(2):138-139.
- VELÁSQUEZ O. 2008. Parasitosis intestinales. En: GÓMEZ J, GÓMEZ L, QUEVEDO A (EDS). Pautas de tratamiento en pediatría. 4ª ed. Editorial Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia, pp. 35-45.
- VINOD K. 2003. Parasitic invasion of the lacrimal sac. Vestn. Oftalmol. 119(3):45-46.
- VON HOFE F. 1944. An improved method of demonstrating ova of *Enterobius vermicularis*. JAMA. 125:27.
- VURAL S, TAHSINOGLU M, GIRISKEN G, KALAÇLAR F, ÜSTÜNDAG N. 1966. Granuloma in the pouch of Douglas caused by *Enterobius vermicularis*. Ann. Trop. Medi. Parasitol. 60(1):125-128.
- WAITE J, NELSON I. 1919. Study of the effects of hookworm infection upon the mental development of North Queensland schoolchildren. Med. J. Australia. 1(1):1-8.
- WATKINS W, CRUZ J, POLLITT E. 1996. The effects of deworming on indicators in school performance in Guatemala. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 90(2):156-161.
- WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). 2012. Research priorities for helminth infections: technical report of the TDR disease reference group on helminth infections. Technical Report Series 972, Ginebra, Suiza, pp. 1-46.
- WÖRDEMANN M, DIAZ R, HEREDIA L, COLLADO A, RUIZ A, PRADO R, MILLAN I, ESCOBEDO A, ROJAS L, GRYSEELS B, GORBEA M, POLMAN K. 2008. Association of atopy, asthma, allergic rhinoconjunctivitis, atopic dermatitis and intestinal helminth infections in Cuban children. Trop. Med. Int. Health. 13(2):180-186.
- XIAO S, WU H, TANNER M, UTZINGER J, WANG C. 2005. Tribendimidine: a promising, safe and broad-spectrum anthelmintic agent from China. Acta Trop. 94(1):1-14.
- YOON H, CHOI Y, LEE S, PARK H, HUH S, YANG Y. 2000. *Enterobius vermicularis* egg positive rate of pre-school children in Chunchon, Korea (1999). Korean J. Parasitol. 38(4):279-281.
- YOUNG C, TATARYN I, KOWALEWSKA-GROCHOWSKA K, BALACHANDRA B. 2010. *Enterobius vermicularis* infection of the fallopian tube in an infertile female. Pathol. Res. Pract. 206(6):405-407.
- ZELCK U, BIALEK R, WEISS M. 2011. Molecular phylogenetic analysis of *Enterobius vermicularis* and development of an 18S ribosomal DNA-targeted diagnostic PCR. J. Clin. Microbiol. 49(4):1602-1604.