

V SIMPOSIO INTERNACIONAL DE LA STEVIA – Ka'a He'ê

**“Efecto Antiparasitario de
Stevia rebaudiana Bertoni
(ka'a he'ê) en Adultos y
Niños/as”
Informe Preliminar**

**Achucarro C, Ferro EA, Richer Y, Salazar ME,
Ciccioli S, Ortiz I, Campos S,
Samudio M, Alborn RM, Meza B, Varela I,
Losanto J, Pedrozo JR.**

**17 y 18 de noviembre de 2.010
Asunción - Paraguay**

- **INSTITUCIONES:**

- **Universidad Nacional de Asunción:**

- Dirección General de Investigación Científica y Tecnológica
- Facultad de Ciencias Médicas:
 - * Primera Cátedra de Clínica Médica
 - * Cátedra de Bioquímica
 - * Laboratorio Central del Hospital de Clínicas

- **CENTROS EDUCACIONALES**

- Escuela Básica N° 1034, Privada Subvencionada “San Vicente de Paul”
- Escuela Básica N° 440 “Delia Frutos de González”

- **EMPRESA STEVIA GUARANI S.A. PARAGUAY**

Introducción

La parasitosis gastrointestinal es una enfermedad infecciosa que afecta preferentemente en la niñez, los adultos/as inmunodeprimidos y a los animales domésticos, y está producida por helmintos y protozoarios.

Los avances en el diagnóstico y el tratamiento facilitan a las poblaciones estar libres de los parásitos, pero el control es complejo por las deficientes condiciones ambientales y la limitada educación sanitaria. Además, el desarrollo creciente de la resistencia a las drogas obliga a buscar nuevos compuestos activos.

Introducción

Debemos dirigir nuestros esfuerzos hacia la búsqueda de alternativas coherentes, mediante el uso de recursos naturales como *Stevia rebaudiana* Bertoni (ka'a he'ê), especie con accesibilidad cultural, geográfica y económica – financiera en nuestro país, y de la que se poseen indicios de su efecto antiparasitario.

Con el propósito de comprobar su efectividad frente a parásitos intestinales se desarrolló el presente ensayo clínico en niños y adultos.

- **Objetivo General**

Determinar la efectividad de *Stevia rebaudiana* (ka´a he´ê) contra parásitos intestinales (*Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Strongiloides stercoralis*, *Hymenolepis nana* *Uncinarias*, *Giardia lamblia*, *Blastocystis hominis* y otros) en adultos y niños/as con estado físico y nutricional normal.



- **Objetivos Específicos**

- **Seleccionar sujetos parasitados con helmintos y protozoarios y administrarles por vía oral comprimidos de *S. rebaudiana* o el tratamiento habitual (Mebendazol – tinidazol)**
- **Identificar los agentes parasitarios mas frecuentes en la población estudiada**
- **Determinar cuali – cuantitativamente la parasitosis intestinal luego de la administración de los tratamientos.**
- **Describir los efectos secundarios mas frecuentes de la administración de los tratamientos en la población de estudio.**

Metodología

- **Diseño**

Ensayo clínico aleatorizado con evaluación a ciegas.

- **Unidades de Análisis – Sujetos**

- Adultos/as de 20 a 80 años de edad, total 22 sujetos.

- Niños/as de 6 – 18 años, total 134 sujetos. Un niño evaluado en la fase basal no fue tratado por rechazo del tratamiento por su madre (por bronquitis aguda).

Criterios de Inclusión:

- **Niños/as, jóvenes, adultos/as, de ambos sexos, sin distinción de raza o procedencia.**
- **Escolares matriculados en centros educacionales seleccionados (para los niños y jóvenes), y pacientes adultos del Consultorio Externo de la 1ra. Cátedra de Clínica Médica (FCM, UNA)**
- **Con consentimiento informado y escrito de las autoridades de la Institución, padres y los sujetos**
- **Aparentemente sanos al examen físico general**
- **Buen estado nutricional (NCHS-USA)**
- **Parasitados con helmintos y/o protozoarios por análisis coproparasitológico seriado**

Asignación de los tratamientos

Adultos (22): Al azar, previo consentimiento informado y escrito de todos los sujetos.

Comprimidos de *S. rebaudiana*: 12

Comprimidos de mebendazol-tinidazol: 10

Niños/as (133): inicialmente al azar, resultando grupos desparejos por rechazo del consumo del tratamiento habitual (MBZ-TNZ) por sus características. organolépticas.

Comprimidos de *S. rebaudiana*: 106

Comprimidos de mebendazol-tinidazol: 27

HIPÓTESIS

Hipótesis nula

No hay diferencia cuali-cuantitativa en la parasitosis intestinal por administración oral de *Stevia rebaudiana* Bertoni (ka'a he'ê) o mebendazol – tinidazol en la población de estudio

Hipótesis alternativa (2 colas)

Hay diferencia cuali-cuantitativa en la parasitosis intestinal por administración oral de *Stevia rebaudiana* Bertoni (ka'a he'ê) o mebendazol – tinidazol en la población de estudio

Aspectos Éticos

- La participación fue libre y voluntaria, con consentimiento informado por escrito de los sujetos o sus padres.
- Los sujetos recibieron gratuitamente los tratamientos y los resultados de sus análisis.
- Todos los sujetos fueron atendidos de igual forma, independientemente del tratamiento asignado
- Los datos personales de los sujetos se manejaron con absoluta confidencialidad.
- Los componentes del tratamiento evaluado (SRB) demostraron muy baja toxicidad en ensayos previos de DL50 en ratones y ausencia de genotoxicidad (SRB).
- El tratamiento control corresponde a lo habitualmente empleado (MBZ-TNZ).

PROCEDIMIENTO

A) Diagnóstico basal

- Examen físico general y nutricional
- Análisis de heces seriado (3 días) para confirmar el diagnóstico de parasitosis intestinal.
- Asignación a los grupos de tratamiento

B) Tratamiento

Adultos

- Grupo A SRB : 3 comprimidos de 250 mg (Berdiana, Stevia Guaraní SA) por día por 15 días
- Grupo B MBZ-TNZ: 2 comprimidos de 200 mg – 400 mg (Panver compuesto, Laboratorios Galeno SA) por día por 3 días

Niños/as escolares

- Grupo A SRB: 2 comprimidos de 250 mg (Berdiana, Stevia Guaraní, SA) por día por 5 días. Se administró 3 comprimidos por día por 5 días, cuando se detectó *Hymenolepis nana*
- Grupo B MBZ-TNZ: 2 comprimidos de 200 mg – 400 mg (Panver compuesto, Laboratorios Galeno, SA) por día por 3 días

C) Evaluación final

Análisis seriado de heces (días 12 a 14 en niños/as, días 16-18 en adultos)

Resultados

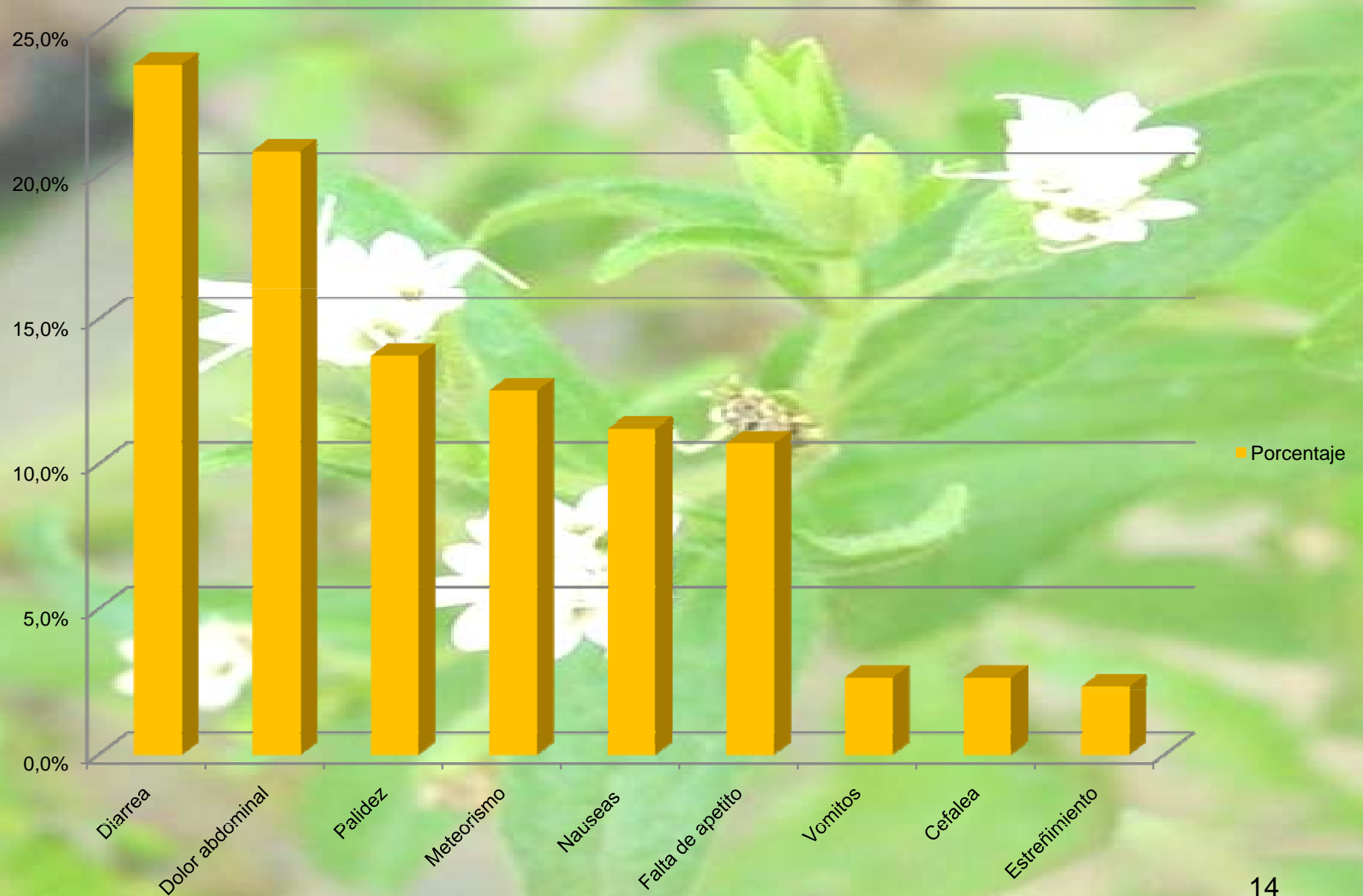
Descripción de los sujetos. Niños y niñas

Se evaluaron 75 niñas (56,0%) y 59 niños (44,0%), todos procedentes de Asunción, de las escuelas “Delia Frutos de González (42, 31,3%) y San Vicente de Paul (92, 68,7%), con edades comprendidas entre los 4 y 16 años (Media y mediana: 9 años, desvío estándar: 2 años)

El 51,5% (69) de ellos tiene peso corporal en el percentil 50 de NCHS, el 14,9% (20) mostraron desnutrición presente o riesgo, y 33,6% (45) exhibieron sobrepeso u obesidad.

Los síntomas y signos más frecuentes fueron diarrea (23,8% de las observaciones), dolor abdominal (20,8%), palidez (13,7%), meteorismo (12,5%), náuseas (11,2%), falta de apetito (10,7%), vómitos (2,6%), cefalea (2,6%) y estreñimiento (2,3%).

Signos y Sintomas



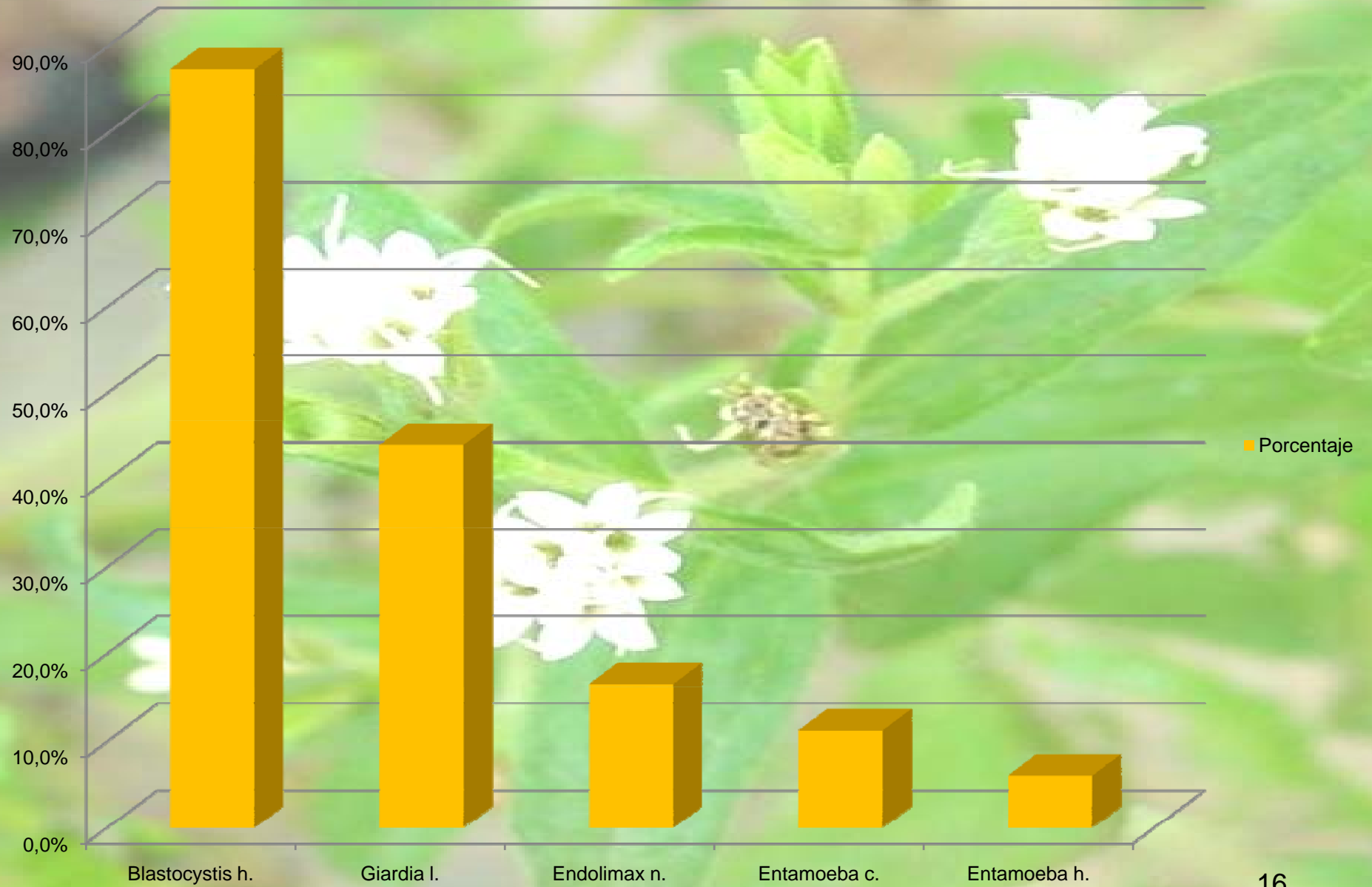
Parasitosis basal. Niños y niñas

De los 134 evaluados **133 (99,3%)** presentaron protozoarios y **24 (17,9%)** helmintos, en su mayoría en co - infección.

Los protozoarios encontrados y sus frecuencias fueron:

<i>Blastocystis hominis</i>	117 (87,3%)
<i>Giardia lamblia</i>	59 (44,0%)
<i>Endolimax nana</i>	22 (16,4%)
<i>Entamoeba coli</i>	15 (11,2%)
<i>Entamoeba hystolitica, E. dispar</i>	8 (6,0%)

Protozoarios Positivos

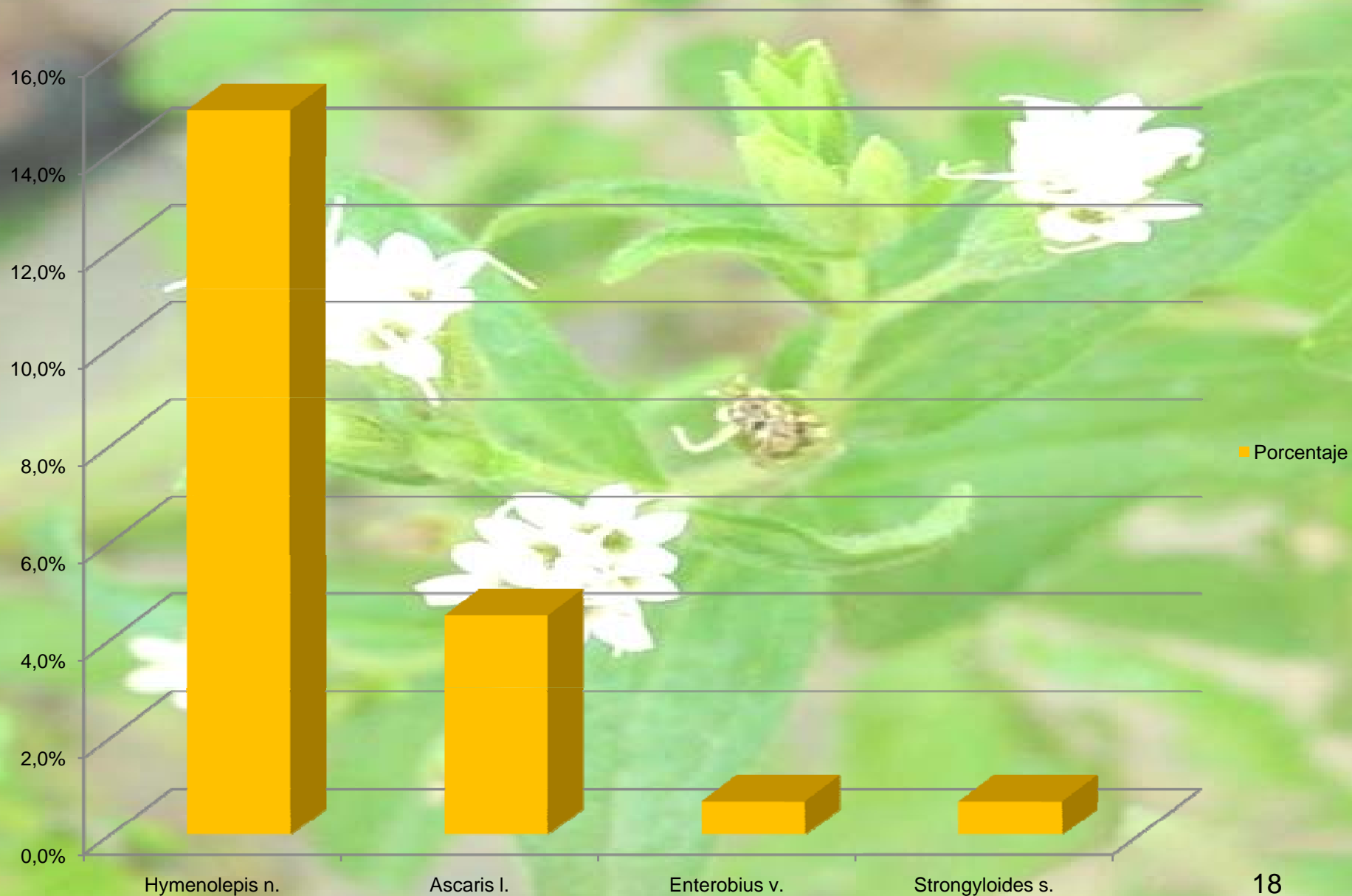


Parasitosis basal. Niños y niñas

Los helmintos diagnosticados y sus frecuencias fueron:

<i>Hymenolepis nana</i>	20 (14,9%)
<i>Ascaris lumbricoides</i>	6 (4,5%)
<i>Enterobius vermicularis</i>	1 (0,7%)
<i>Strongyloides stercoralis</i>	1 (0,7%)

Helmintos Positivos



Diagnóstico de helmintos postratamiento. Niños y niñas

No se observó diferencia significativa entre los tratamientos en la negativización de la infección por helmintos (Fisher, 2 colas, $p=0,2076$)

Parasitosis por helmintos postratamiento			
TRATAMIENTO	NO	SI	TOTAL
Mebendazol-Tinidazol	3	4	7
Fila %	42,9	57,1	100,0
Columna %	20,0	44,4	29,2
<i>Stevia rebaudiana</i>	12	5	17
Fila %	70,6	29,4	100,0
Columna %	80,0	55,6	70,8
TOTAL	15	9	24
Fila %	62,5	37,5	100,0
Columna %	100,0	100,0	100,0

Diagnóstico de helmintos postratamiento. Niños y niñas

Se observó disminución significativa de la intensidad de la infección por helmintos con *S. rebaudiana* en comparación con MBZ-TNZ (Fisher, 2 colas, $p < 0,05$)

Variación postratamiento de helmintos			
TRATAMIENTO	Negativización o disminución	Sin variación	TOTAL
Mebendazol-Tinidazol	3	4	7
Fila (%)	42,9	57,1	100,0
Columna (%)	16,7	66,7	29,2
<i>Stevia rebaudiana</i>	15	2	17
Fila(%)	83,3	11,8	100,0
Columna (%)	82,7	33,3	70,8
TOTAL	18	6	24
Fila (%)	94,8	5,2	100,0
Columna (%)	100,0	100,0	100,0

Diagnóstico de protozoarios postratamiento. Niños y niñas

Se observó diferencia altamente significativa de la negativización de la infección por protozoarios con *S. rebaudiana* en comparación con MBZ-TNZ ($\chi^2, p < 0,001$)

Presencia de protozoarios postratamiento			
TRATAMIENTO	NO	SI	TOTAL
Mebendazol-Tinidazol	11	16	27
Fila (%)	40,7	59,3	100,0
Columna (%)	12,2	37,2	20,3
<i>Stevia rebaudiana</i>	79	27	106
Fila(%)	74,5	25,5	100,0
Columna (%)	87,8	62,8	79,7
TOTAL	90	43	133
Fila (%)	67,7	32,3	100,0
Columna (%)	100,0	100,0	100,0

Diagnóstico de protozoarios postratamiento. Niños y niñas

Se observó diferencia altamente significativa en la disminución de la intensidad de la infección por protozoarios con *S. rebaudiana* en comparación con MBZ-TNZ (Fisher, 2 colas, $p < 0,001$)

Variación postratamiento de protozoarios			
TRATAMIENTO	Negativización o disminución	Sin variación	TOTAL
Mebendazol-Tinidazol	21	6	27
Fila (%)	77,7	22,3	100,0
Columna (%)	16,7	85,7	20,3
<i>Stevia rebaudiana</i>	105	1	106
Fila(%)	99,1	0,9	100,0
Columna (%)	83,3	14,3	79,1
TOTAL	126	7	133
Fila (%)	94,7	5,2	100,0
Columna (%)	100,0	100,0	100,0

Efectos adversos. Niños y niñas

- No se registraron efectos adversos que destacar en los sujetos del estudio con ninguno de los tratamientos.
- El tratamiento con mebendazol – tinidazol fue rechazado por algunos niños debido a su sabor.
- Una niña manifestó palidez transitoria marcada luego de la ingestión del comprimido de *S. rebaudiana*, y mejoró espontáneamente.

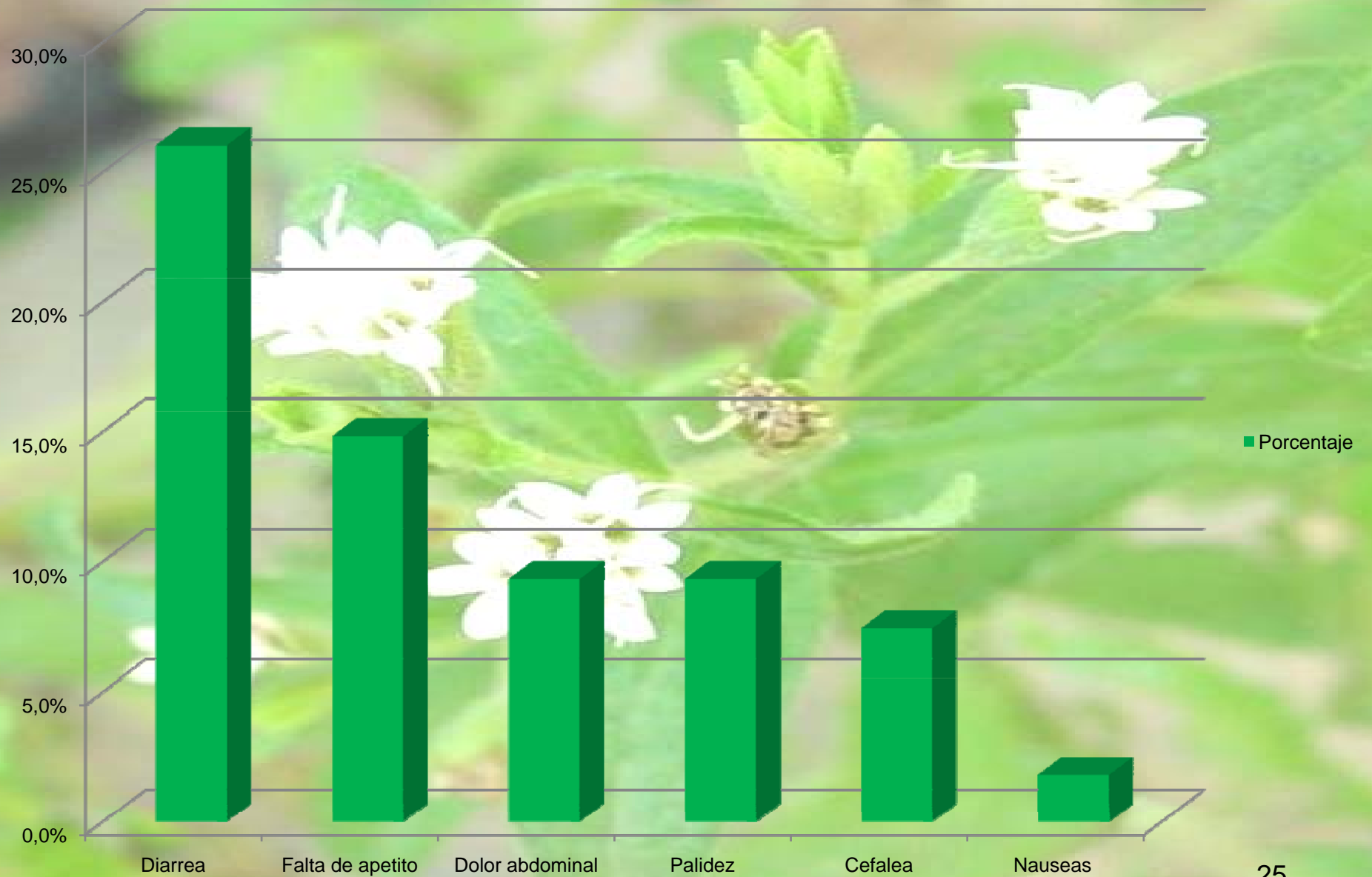
Descripción de los sujetos. Adultos

Se evaluaron 22 adultos, 13 mujeres (59%) y 9 varones (41%), procedentes en su mayoría del Departamento Central (11, 50%) y de Asunción (6, 27,3%), con edades comprendidas entre los 28 y 86 años (Media 49 años, mediana: 47 años, desvío estándar: 17 años)

Los sujetos proceden del Consultorio Externo de la 1ra. Cátedra de Clínica Médica del Hospital de Clínicas (FCM- UNA). Los mismos no presentaban enfermedades graves ni desnutrición al examen clínico general.

Los síntomas y signos más frecuentes fueron meteorismo (27,7% de las observaciones), diarrea (26,0%), falta de apetito (14,8%), dolor abdominal (9,3%), palidez (9,3%), cefalea (7,4%) y náuseas (1,8%).

Signos y Sintomas - Adultos



Resultados (9)

Descripción de los sujetos. Adultos

Parasitosis basal

De los 22 evaluados, **22 (100%)** presentaron protozoarios y **1 (4,5%)** helmintos.

Los protozoarios encontrados fueron:

<i>Blastocystis hominis</i>	20 (90,9%)
<i>Entamoeba coli</i>	6 (27,3%)
<i>Endolimax nana</i>	3 (13,6%)
<i>Entamoeba hystolitica, E. dispar</i>	1 (4,5%)

La única infección por helmintos se trata de un caso (4,5%) con *Strongyloides stercoralis*

Protozoarios Positivos - Adultos



Diagnóstico post tratamiento. Adultos

Helmintos

El único caso de infección en adultos por helmintos (*S. stercoralis*) se volvió negativo con el tratamiento con *S. rebaudiana* (Berdiana).

Diagnóstico de protozoarios postratamiento. Adultos

No se observó diferencia significativa entre los tratamientos en la negativización de la infección por protozoarios (Fisher, 2 colas, $p= 0,616$)

PROTOZOARIOS POST TRATAMIENTO			
TRATAMIENTO	NO	SI	TOTAL
Mebendazol- tinidazol	7	3	10
Fila %	70,0	30,0	100,0
Columna %	46,7	42,9	45,5
<i>Stevia rebaudiana</i>	8	4	12
Fila %	66,7	33,3	100,0
Columna %	53,3	57,1	54,5
TOTAL	15	7	22
Fila %	68,2	31,8	100,0
Columna %	100,0	100,0	100,0

Diagnóstico de protozoarios postratamiento. Adultos

No se observó diferencia significativa entre los tratamientos en la disminución de la infección por protozoarios (Fisher, 2 colas, $p= 0,195$)

PROTOZOARIOS POST-TRATAMIENTO			
TRATAMIENTO	AUSENTES O DISMINUIDOS	IGUAL	TOTAL
Mebendazol - tinidazol	8	2	10
Fila %	80,0	20,0	100,0
Columna %	40,0	100,0	45,5
<i>Stevia rebaudiana</i>	12	0	12
Fila %	100,0	0,0	100,0
Columna %	60,0	0,0	54,5
TOTAL	20	2	22
Fila %	90,1	9,9	100,0
Columna %	100,0	100,0	100,0

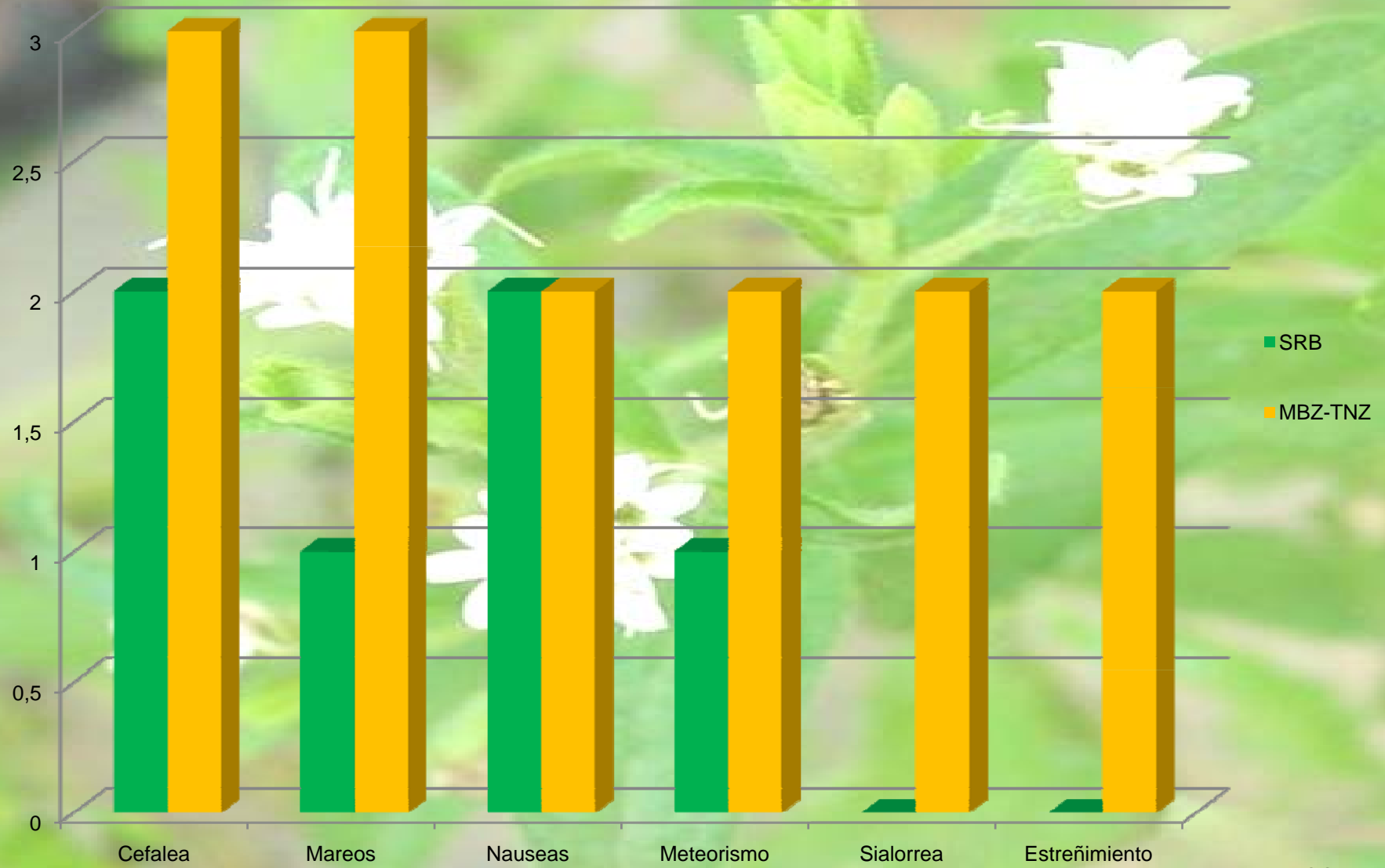
Efectos adversos. Adultos

- Se registraron **6** informes de efectos adversos en los 12 pacientes que recibieron el tratamiento con *S. rebaudiana*.
- Estos efectos fueron:
 - Cefalea 2 (33,3%)
 - Náuseas 2 (33,3%)
 - Mareos 1 (16,7%)
 - Meteorismo 1 (16,7%)

Efectos adversos. Adultos

- Se registraron **14** informes de efectos adversos en los 10 pacientes que recibieron el tratamiento con mebendazol - tinidazol.
- Estos efectos fueron:
 - Cefalea 3 (21,4%)
 - Mareos 3 (21,4%)
 - Nauseas 2 (14,3%)
 - Meteorismo 2 (14,3%)
 - Sialorrea 2 (14,3%)
 - Estreñimiento 2 (14,3%)

Efectos Adversos - Adultos



Efectos adversos. Adultos

- El número de pacientes que informaron efectos adversos es significativamente mayor con MBZ-TNZ que con *S. rebaudiana*. (Fisher, 2 colas, $p < 0,02$)

EFECTOS ADVERSOS			
TRATAMIENTO	NO	SI	TOTAL
Mebendazol - tindazol	3	7	10
Fila %	30,0	70,0	100,0
Columna %	23,1	77,8	45,5
<i>Stevia rebaudiana</i>	10	2	12
Fila %	83,3	16,7	100,0
Columna %	76,9	22,2	54,5
TOTAL	13	9	22
Fila %	59,1	40,9	100,0
Columna %	100,0	100,0	100,0

Conclusiones

- *Stevia rebaudiana* Bertoni **redujo**, en las condiciones del ensayo, la frecuencia de parasitosis intestinal por protozoarios (74,5%) en niños/as, en forma altamente significativa, en comparación a mebendazol-tinidazol (40,7%) ($p < 0,001$)

Conclusiones

- *S. rebaudiana* Bertoni **redujo**, la frecuencia de parasitosis intestinal por helmintos (70,6%) en niños/as, en comparación con mebendazol-tinidazol (42,9%), sin ser significativa ($p>0,05$)

Conclusiones

- *Stevia rebaudiana* Bertoni **redujo**, en las condiciones del ensayo, la intensidad de la **parasitosis intestinal** por protozoarios **(99,1%)** en niños/as, en forma altamente significativa en comparación a mebendazol-tinidazol **(78,6%)** ($p < 0,001$)

Conclusiones

- *S. rebaudiana* Bertoni **redujo, la intensidad de la parasitosis intestinal por helmintos (83,3%) en niños/as, en comparación con mebendazol-tinidazol (42,9%), de manera significativa ($p < 0,04$)**

Conclusiones

- No se registraron efectos adversos notables asociados a los tratamientos administrados a los niños y niñas.
- Los comprimidos de *S. rebaudiana* fueron mejor tolerados que los de mebendazol-tinidazol por sus características organolépticas.

Conclusiones

- Los tratamientos con *Stevia rebaudiana* Bertoni y mebendazol - tinidazol redujeron de manera similar la frecuencia de parasitosis intestinal por protozoarios en adultos (66,7% y 70,0%, respectivamente), sin establecerse diferencia significativa ($p = 0,616$)

Conclusiones

- El único caso de infección por helmintos (*Strongyloides stercoralis*) detectado en adultos fue tratado exitosamente con *S. rebaudiana* Bertoni

Conclusiones

- Los tratamientos con *Stevia rebaudiana* Bertoni y mebendazol - tinidazol redujeron de manera similar la intensidad de la parasitosis intestinal por protozoarios en adultos (100,0% y 80,0%, respectivamente), sin establecerse diferencia significativa ($p = 0,616$)

Conclusiones

- **No se registraron en los adultos efectos adversos de gravedad asociados a los tratamientos administrados.**
- **La frecuencia de efectos adversos observados con el tratamiento con *S. rebaudiana* fue significativamente menos frecuente ($p < 0,02$) que con mebendazol-tinidazol en los adultos.**

Agradecimiento Especial

Este trabajo de investigación fue realizado en la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción con financiamiento de la Dirección General de Investigación Tecnológica y Científica de la Universidad Nacional de Asunción.

Agradecimientos

- A la Prof. Claudia Rossi y la Hna. Zulma, Directoras de la Escuela San Vicente de Paul, así como a las profesoras, alumnos/as y familiares por su colaboración para el desarrollo del Proyecto.
- A la Prof. Asunción Ignacia Cáceres Bogado, Directora, y a la Prof. Fátima Ginés de González de la Escuela Básica Delia Frutos, igualmente por su colaboración en la ejecución y desarrollo del Proyecto.
- A los pacientes adultos que colaboraron voluntariamente en el Proyecto.

Agradecimientos

- A la empresa **Stevia Guarani S.A.** por la provisión gratuita de los comprimidos de **Berdiana** para la administración a los participantes del Proyecto.
- Al Sr. Rubén Jager por el trabajo de informatizar en esta tercera parte del Proyecto.
- A la Lic. Celia Spaini (IICS) por su asistencia en la preparación de los materiales de comunicación con los participantes y familiares.
- A la Sra. Gloria López Ocáriz, Auxiliar del Laboratorio Central del H. de Clínicas, por su colaboración en la preparación de las muestras



¡ Muchas Gracias !