

ARTICULO ORIGINAL

Evaluación clínica preliminar del efecto antiparasitario de *Stevia rebaudiana* Bertoni (ka`a he ê) en adultos y niños

Preliminary clinical evaluation of the antiparasite effect of *Stevia rebaudiana* Bertoni (ka`a he ê) in adults and children

Achucarro C¹, Ferro EA², Richer Y³, Salazar ME³, Ciciolli S³, Ortiz I⁴, Campos S⁵, Sckell C⁶, Samudio M⁵, Alborno RM⁵, Meza B⁵, Varela I³, Losanto J⁷, Pedrozo JR⁷

¹ Dirección General de Investigación Científica y Tecnológica, Universidad Nacional de Asunción; ² Cátedra de Bioquímica, Facultad de Ciencias Médicas, UNA; ³ Laboratorio Central del Hospital de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, UNA; ⁴ Primera Cátedra de Clínica Médica, Facultad de Ciencias Médicas, UNA; ⁵ Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud, UNA; ⁶ Primera Cátedra de Patología Médica, Facultad de Ciencias Médicas, UNA; ⁷ Facultad de Ciencias Médicas, UNA.

RESUMEN

La parasitosis gastrointestinal es una enfermedad que se da preferentemente en la niñez y en adultos inmunocomprometidos. Los tratamientos actuales son, en general, eficaces, pero la creciente resistencia a los antiparasitarios obliga a la búsqueda de nuevas drogas con urgencia. Este estudio tiene el propósito de evaluar preliminarmente la efectividad de *Stevia rebaudiana* Bertoni como antiparasitario. Se realizó un ensayo clínico aleatorizado a ciego simple, con 22 adultos y 134 niños (6-18 años), todos parasitados con helmintos y/o protozoarios. Los tratamientos asignados al azar consistieron en comprimidos de *S. rebaudiana* (SRB) o mebendazol-tinidazol (MBZ-TNZ), ambos en preparaciones farmacéuticas comerciales. En los adultos SRB y MBZ-TNZ redujeron en forma similar la infección por protozoarios y helmintos, y el número de eventos adversos informados para el tratamiento convencional fue mayor que para SRB ($p < 0,02$). Atendiendo a esos resultados se amplió la evaluación a 134 niños portadores de parásitos intestinales, de los que 113 (99,3%) presentaron protozoarios y 28 (20,8%) helmintos, mayoritariamente en co infección. *S. rebaudiana* redujo significativamente ($p < 0,001$) la frecuencia de global de infección por protozoarios (74,5%) en los niños frente a lo obtenido con MBZ-TNZ (40,7%), destacando la negativización de *Giardia lamblia*, que resultó el doble con SRB de lo observado con MBZ-TNZ ($p < 0,001$). SRB redujo la frecuencia de helmintos en 70,6% de manera similar a MBZ-TNZ ($p > 0,05$). No se registraron efectos adversos asociados a los tratamientos a los niños/as. Los resultados animan a proseguir la evaluación de SRB como potencial agente antiparasitario.

Palabras clave: *Stevia rebaudiana* Bertoni. Parasitosis intestinal. Niños. Adultos. Protozoarios. Helmintos.

Autor correspondiente: Prof. Dra. Carmen Achucarro de Varela. Cnel. Lopez 2188, Asunción Paraguay. Correo electrónico: bettinavarela@hotmail.com

Manuscrito recibido el 30 de setiembre del 2011. Aceptado el 29 de junio del 2012.

ABSTRACT

Intestinal parasitic diseases are mainly observed among children and immunocompromized adults. The current treatments are usually effective, but the occurrence of resistance demands the search for new drugs. The main objective of the present study was to evaluate the effectiveness of *Stevia rebaudiana* Bertoni as an antiparasitic agent. For this purpose a randomized, single blind clinical assay was performed, including 22 adults and 134 children (6-18 years of age), all of them with intestinal parasites, either protozoans and/or helminths. The treatments consisted in pharmaceutical commercial preparations of *S. rebaudiana* leaves (SRB) or mebendazole-tinidazole (MBZ-TNZ). At baseline evaluation of the 134 children involved, 113 (99,3%) revealed the presence of protozoans, and 28 (20,8%) helminths, mostly as coinfections. *S. rebaudiana* reduced the frequency of protozoan infection in children (74,5%) when compared to the conventional treatment with MBZ-TNZ (40,7%) ($p < 0,001$). SRB also reduced the frequency of infection by helminths by 70,6%, similarly as MBZ-TNZ ($p > 0,05$). There were not reported adverse effects among treated children. SRB and MBZ-TNZ treatments showed similar efficacy in adults reducing infections of protozoans and helminths, but the number of adverse events reported for the MBZ-TNZ treatment was significantly more frequent than SRB ($p < 0,02$). These results encourage us to continue the evaluation of SRB as a potential antiparasitic agent.

Keywords: *Stevia rebaudiana* Bertoni. Intestinal parasitic disease. Children. Adult. Protozoan. Helminths.

INTRODUCCIÓN

La parasitosis gastrointestinal es una enfermedad infecciosa que afecta preferentemente a la niñez y a los adultos inmunocomprometidos (1). Los grandes avances, tanto en el diagnóstico como en su tratamiento facilitaron a muchas poblaciones estar libres de los parásitos, pero el control, aun siendo relevante, no siempre es fácil debido a las deficientes condiciones de saneamiento ambiental, la contaminación del agua y los alimentos, el hacinamiento, la falta de educación higiénica personal, las características de la vivienda, y el uso o no de calzados y/o ropas adecuadas (1, 2). Si bien el tratamiento farmacológico es eficaz, el desarrollo creciente de resistencia a las drogas antiparasitarias de amplio espectro administradas a humanos y/o animales portadores nos obliga a buscar con urgencia nuevos compuestos activos (2 -5). Esto nos motivó a dirigir nuestros esfuerzos hacia la búsqueda de alternativas para contribuir a alcanzar las metas de salud mediante el uso de recursos naturales localmente accesibles como *Stevia rebaudiana* Bertoni (SRB) una planta originaria del Paraguay y conocida popularmente como ka`a he ê, en Guaraní (hierba dulce), fácil de obtener ya que se cultiva con fines comerciales, de bajo costo, gusto agradable y con escasos efectos secundarios (6).

El propósito del presente estudio fue evaluar preliminarmente la efectividad antiparasitaria de SRB en sujetos adultos y luego en niños, con estado físico y nutricional normal, naturalmente portadores de parásitos intestinales frecuentes, mediante la evaluación coparasitológica seriada, pre y post-tratamiento con SRB y la combinación mebendazol-tinidazol (MBZ-TNZ), con

vistas a ofrecer una alternativa válida y de bajo costo a los tratamientos farmacológicos tradicionales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: ensayo clínico aleatorizado a simple ciego, en el que se evaluó la eficacia y frecuencia de efectos adversos de dos formulaciones comerciales como tratamiento de la parasitosis intestinal.

Sujetos de estudio: 22 adultos de 20 a 80 años de edad, que concurrían al Consultorio Externo de la 1ra. Cátedra de Clínica Médica, de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNA, y 134 niños (6 a 14 años) y jóvenes (15 a 18 años) matriculados en el curso 2010 en dos centros educativos, Escuela Básica Nº 1034, Privada Subvencionada San Vicente de Paul y Escuela Básica Nº 440, Delia Frutos de González, Todos los sujetos del estudio presentaron buen estado aparente de salud al examen físico y buen estado nutricional (NCHS-USA). Se establecieron como criterios de inclusión la parasitosis con helmintos y/o protozoarios por análisis coproparasitológico seriado, el consentimiento informado y por escrito, que en el caso de los niños fue escrito y firmado por los sujetos, sus padres y las autoridades de la institución educativa correspondiente, y la ausencia de tratamiento antiparasitario reciente o en curso. El número de sujetos participantes se calculó para los niños y jóvenes en función de los siguientes parámetros: valor de alfa bilateral de 0,05 y diferencia esperada de frecuencia de parasitosis final de 0,20 (64 sujetos como mínimo para cada grupo), tomando en consideración la prevalencia de parasitosis en nuestro país de 60 a 70%, informada por varios autores (7-10). Para seleccionar a los niños y jóvenes del estudio se evaluaron por análisis coproparasitológico 100 escolares matriculados en la Escuela San Vicente de Paúl y 50 escolares en la Escuela Delia Frutos de González, y de los positivos se seleccionaron aleatoriamente 92 para el grupo a ser tratado con SRB y 42 para el tratamiento convencional (MBZ-TNZ). Un niño seleccionado en la fase basal no completó el estudio por rechazo de tratamiento expresado por su madre a causa de una infección respiratoria. De los 45 adultos seleccionados inicialmente, finalmente participaron en número de 22, 12 tratados con SRB y 10 con el tratamiento convencional (MBZ-TNZ).

Tratamiento: Los niños y jóvenes con tratamiento convencional recibieron una preparación farmacéutica comercial consistente en mebendazol (200 mg) y tinidazol (400 mg) (Panver Compuesto) a razón de dos comprimidos diarios durante 3 días. Los tratados con SRB recibieron 2 comprimidos diarios, conteniendo 250 mg de polvo de hojas de Stevia rebaudiana (Berdiana) durante 5 días. En los casos en que se detectó Hymenolepis nana se administraron 3 comprimidos de SRB por día durante 5 días. La distribución de los tratamientos al azar en los niños y jóvenes fue modificada in situ debido al rechazo del tratamiento convencional por su sabor, y finalmente 106 niños y jóvenes consumieron SRB y sólo 27 el tratamiento convencional (MBZ-TNZ).

Los adultos recibieron diariamente 2 comprimidos de mebendazol (200 mg) y tinidazol (400 mg) (Panver Compuesto) por 3 días, o 3 comprimidos de 250 mg de SRB (Berdiana) por día por 15 días, según se tratara del tratamiento convencional o innovador, respectivamente.

Mediciones. En el nivel basal se hizo la evaluación de la condición general de los sujetos por examen físico y evaluación nutricional, conducida por un médico clínico o un médico pediatra, según el caso. Se colectaron muestras de heces durante 3 días para evaluar la parasitosis intestinal y las muestras se analizaron por el método de Ritchie (11). La evaluación final consistió en una nueva colecta seriada de heces dos semanas después de finalizar los periodos de tratamiento, y la indagación de la presencia de efectos secundarios a los tratamientos por parte del personal médico. Los observadores de las muestras de heces desconocían el grupo de tratamiento al cual pertenecían las muestras para evitar sesgos.

Análisis de los datos. Los datos de los sujetos se analizaron empleando el programa EpiInfo (CDC, Atlanta). Para las comparaciones se aplicaron las pruebas de chi cuadrado o la exacta de Fisher, según el caso, considerando un valor $p < 0,05$ como significativo.

Asuntos éticos. La participación fue libre y voluntaria, con consentimiento informado y firmado por escrito por los sujetos y/o sus padres. Todos los participantes recibieron gratuitamente los tratamientos y los resultados de sus análisis. Todos fueron atendidos de igual forma, independientemente del tratamiento asignado. Los datos personales se manejaron con absoluta confidencialidad. Los componentes del tratamiento innovador evaluado (SRB) demostraron muy baja toxicidad en ensayos previos de DL50 en roedores y ausencia de genotoxicidad (12). El tratamiento convencional (MBZ-TNZ) corresponde a lo habitualmente empleado.

RESULTADOS

Adultos: Descripción basal de los sujetos. 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%).

Parasitosis basal. De los 22 adultos/as evaluados, todos (100%) presentaron protozoarios y solo uno (4,5%) helmintos. Los protozoarios encontrados en los adultos fueron: *Blastocystis hominis* 20 (90,9%), *Entamoeba coli* 6 (27,3%), *Endolimax nana* 3 (13,6%) y *Entamoeba histolytica* / *E. dispar* 1 (4,5%).

Resultados post – tratamiento. El único caso de infección por helmintos en adultos correspondió a *S. stercoralis*, y se volvió negativo con el tratamiento con SRB, asignado por azar, pero no puede hacerse ningún análisis por el bajo número de infecciones con helmintos en los adultos.

En lo relativo a la negativización de la infección por protozoarios, que de los 12 que recibieron SRB, 8 (66,7%) dieron negativo, mientras que 7 (70,0%) de los 10 sujetos que recibieron tratamiento con MBZ-TNZ manifestaron el mismo resultado en la evaluación final, sin que se manifestara diferencia significativa post-tratamientos en cuanto a negativizar la infección por protozoarios (Fisher, 1 cola, $p= 0.616$) (Tabla N° 1).

Tabla N° 1. Parasitosis intestinal por protozoarios en adultos tratados con mebendazol-tinidazol o *Stevia rebaudiana*.

Tratamiento	Presencia de protozoarios post-tratamiento en adultos		
	No(%)	Si (%)	Total
Mebendazol - tinidazol	7 (70,0)	3 (30,0)	10
<i>Stevia rebaudiana</i>	8 (66,7)	4 (33,3)	12

Prueba exacta de Fisher, 1 cola, $p=0,616$.

El análisis preliminar de la sensibilidad al tratamiento por especie de protozoario en los adultos es muy limitado, dado el escaso número de sujetos. Para *E. nana* se negativizó completamente en los dos casos observados que recibieron tratamiento con STV, mientras que con MBZ-TBZ no se negativizó el único caso tratado así. Tampoco MBZ-TNZ controló el único caso tratado de *E. histolytica*. Tanto MBZ-TNZ como STV controlaron exitosamente la presencia de *B. hominis*, con 7 y 8 casos, respectivamente. Para *E. coli*, MBZ-TNZ redujo la presencia del organismo en 87,5% de los casos (7 de 8), mientras que STV muestra similar comportamiento en el 66,7% de los tratados (8 de 12), sin que tal diferencia resulte significativa ($p= 0,6027$, prueba exacta de Fisher a dos colas).

En lo referente a efectos adversos, se registraron 6 informes de tales manifestaciones en los 12 pacientes que recibieron el tratamiento con SRB, siendo los mismos: cefalea y náuseas 2 (33,3%) casos de cada uno, y mareos y meteorismo con una manifestación de cada tipo de evento (16,7%). Entre los 10 sujetos tratados convencionalmente (MBZ-TNZ) se contabilizaron 14 informes de efectos adversos, con 3 informes para cada una de las siguientes manifestaciones, cefalea, mareo y meteorismo y 2 informes de cada una de las siguientes molestias; náuseas, sialorrea y estreñimiento. El número de pacientes que informaron efectos adversos resultó significativamente mayor con MBZ-TNZ (7 de 10) que con *S.rebaudiana* (2 de 12) (Fisher, 2 colas, $p<0,02$) (Tabla N° 2).

Tabla Nº 2. Frecuencia de efectos adversos en adultos tratados con mebendazol-tinidazol o *Stevia rebaudiana*.

Tratamiento	Presencia de reacciones adversas a los tratamientos en adultos		
	No(%)	Si (%)	Total
Mebendazol - tinidazol	3 (30,0)	7 (70,0)	10
<i>Stevia rebaudiana</i>	10 (83,3)	2 (16,7)	12

Prueba exacta de Fisher, 2 colas, $p < 0,02$.

Niños y jóvenes: Descripción basal de los sujetos. Se evaluaron 75 niñas (56,0%) y 59 niños (44,0%), todos procedentes de Asunción, estudiantes matriculados en 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 en la evaluación basal 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%).

Parasitosis basal. De los 134 evaluados 133 (99,3%) presentaron protozoarios y 28 (20,8%) helmintos, en su mayoría en co - infección. Los protozoarios encontrados y sus frecuencias fueron: *B. hominis* 117 (87,3%), *G. lamblia* 59 (44,0%), *E. nana* 22 (16,4%), *E. coli* 15 (11,2%) y *E. histolytica* / *E. dispar* 8 (6,0%). En cuanto a los helmintos observados en la evaluación basal los hallazgos fueron: *H. nana* 20 (14,9%), *A. lumbricoides* 6 (4,5%), *E. vermicularis* 1 (0,7%) y *S. stercoralis* 1 (0,7%).

Resultados post – tratamiento. De los 24 sujetos que presentaron helmintos, 7 recibieron tratamiento con MBZ-TNZ, y 3 (42,9%) dieron negativo en la evaluación final, mientras que de los 17 que recibieron SRB, 12 (70,6%) dieron negativo. Aunque la proporción de sujetos que resultaron negativos en el periodo post-tratamiento es mayor para el tratamiento con SRB, la diferencia no resultó estadísticamente significativa entre ambos tratamientos (Fischer, 1 cola, $p=0,2076$; 2 colas $p= 0,3564$) (Tabla Nº 3)

Tabla Nº 3. Parasitosis intestinal por helmintos en niños y jóvenes tratados con mebendazol-tinidazol o *Stevia rebaudiana*.

Tratamiento	Presencia de helmintos post-tratamiento en niños y jóvenes		
	No (%)	Si (%)	Total
Mebendazol - tinidazol	3 (42,9)	4 (57,1)	7
<i>Stevia rebaudiana</i>	12 (70,6)	5 (29,4)	17

Prueba exacta de Fisher a 1 cola, $p=0,2076$

Dado el carácter aleatorio de la asignación de los tratamientos, sólo se puede analizar preliminarmente el comportamiento de los tratamientos por el tipo de helmintos para *H. nana*, para el cual el tratamiento con STV logró reducir la parasitosis en 61,5%, frente a la combinación MBZ-TNZ con 48,9% de reducción, sin que esta diferencia resulte estadísticamente significativa (Fischer, 1 cola, $p=0,3700$; 2 colas $p= 0,6424$) (Tabla N° 4).

Tabla N° 4. Parasitosis intestinal por *H. nana* en niños y jóvenes tratados con mebendazol-tinidazol o *Stevia rebaudiana*.

Tratamiento	Presencia de <i>H. nana</i> post-tratamiento en niños y jóvenes		
	No (%)	Si (%)	Total
Mebendazol - tinidazol	3 (42,9)	4 (57,1)	7
<i>Stevia rebaudiana</i>	8 (61,5)	5 (38,5)	13

Prueba exacta de Fisher a 1 cola, $p=0,2076$

Los casos en que se detectó la presencia de otros helmintos como *A. lumbricoides* (6 casos), *E. vermicularis* (un caso) y *S. stercoralis* (un caso), todos recibieron aleatoriamente tratamiento con STV y se negativizaron.

En cuanto a la presencia de lo protozoarios, de los 106 menores que recibieron SRB, 79 (74,5%) dieron negativo, mientras que solo 11 (40,7%) de los 27 sujetos que recibieron tratamiento con MBZ-TNZ manifestaron el mismo resultado en la evaluación final. La mayor capacidad exhibida por el tratamiento con *S. rebaudiana* para negativizar la presencia de protozoarios, no discriminada por especies, resultó altamente significativa (Chi2, $p<0,001$) (Tabla N° 5)

Tabla N° 5. Parasitosis intestinal por protozoarios en niños y jóvenes tratados con mebendazol-tinidazol o *Stevia rebaudiana*.

Tratamiento	Presencia de protozoarios post-tratamiento en niños y jóvenes		
	No(%)	Si (%)	Total
Mebendazol - tinidazol	11 (40,7)	16 (59,3)	27
<i>Stevia rebaudiana</i>	79 (74,5)	27 (25,5)	106

Chi cuadrado, $p<0,001$

El análisis preliminar de la sensibilidad al tratamiento por especie de protozoario mostró para *G. lamblia* negativización de 74,5% para SRB, frente al 34,8% logrado con la combinación MBZ-TNZ, diferencia que resultó altamente significativa con $p< 0,001$ por la prueba exacta de Fischer, tanto para una como para dos colas. (Tabla N° 6).

Tabla Nº 6. Parasitosis intestinal por *Giardia lamblia* en niños y jóvenes tratados con mebendazol-tinidazol o *Stevia rebaudiana*.

Tratamiento	Presencia de <i>G. lamblia</i> post-tratamiento en niños y jóvenes		
	No (%)	Si (%)	Total
Mebendazol - tinidazol	6 (42,9)	8 (57,1)	14
<i>Stevia rebaudiana</i>	40 (88,9)	5 (11,1)	45

Prueba exacta de Fisher a 1 y 2 colas, $p < 0,001$

Semejante análisis respecto de *B. hominis* mostró negativización de 74,5% con SRB, frente al 34,8% logrado con la combinación MBZ-TNZ, diferencia que resultó altamente significativa ($p < 0,0005$, χ^2 (Tabla Nº 7).

Tabla Nº 7. Parasitosis intestinal por *Blastocystis hominis* en niños y jóvenes tratados con mebendazol-tinidazol o *Stevia rebaudiana*.

Tratamiento	Presencia de <i>B. hominis</i> post-tratamiento en niños y jóvenes		
	No (%)	Si (%)	Total
Mebendazol - tinidazol	8 (34,8)	15 (65,2)	23
<i>Stevia rebaudiana</i>	79 (74,5)	27 (25,5)	106

Chi cuadrado, $p < 0,0005$.

Otros protozoarios mostraron comportamiento dispar con los tratamientos asignados, así *E. nana* se negativizó completamente con el tratamiento con MBZ-TBZ en los dos casos detectados, mientras que los 20 tratados con SRB mostraron reducción del 95%, siendo esta diferencia no significativa para la prueba exacta de Fisher. Tampoco resultó significativa la diferencia en el comportamiento de *E. coli* frente a los tratamientos, si bien con SRB se logró una negativización de 80% en los diez casos que lo recibieron frente al 20% de negativización lograda con MBZ-TNZ ($p = 0,089$, prueba exacta de Fisher a dos colas). Los ocho casos de infección por *E. histolytica* / *E. dispar* recibieron tratamiento con SRB, y de ellos la mitad (50%) negativizaron la infección.

En lo relativo a efectos adversos, no se registraron en niños y jóvenes situaciones destacables 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*; que mejoró espontánea y rápidamente.

DISCUSION

Los resultados cuali y cuantitativos obtenidos en el presente ensayo clínico preliminar, efectuado en portadores de parásitos intestinales, adultos, y niños en edad escolar de dos centros educativos de Asunción, son alentadores. Si bien la observación incluye algunos organismos considerados emergentes, como *B. hominis*, y para el cual se recomienda tratamiento cuando se acompaña por sintomatología (13) y comensales (*E. coli*), no debemos perder de vista que globalmente y con las especies cuya frecuencia permite hacer comparaciones, los comprimidos de *S. rebaudiana* exhiben comportamiento que puede calificarse como antiparasitario, resultando cuanto menos tan eficaces como el tratamiento convencional, en las condiciones aplicadas, destacándose su desempeño en la eliminación de *G. lamblia* en los niños. Adicionalmente, es remarcable que la disminución de la frecuencia de los organismos estudiados se acompañó por reducción de la sintomatología, sin que *S. rebaudiana* haya mostrado efectos adversos en los niños, y que en los adultos se verificara menor frecuencia de eventos adversos que con el tratamiento convencional.

El pequeño tamaño de las muestras, especialmente para los adultos, que constituyeron el equivalente a un estudio piloto para evaluar la frecuencia de efectos adversos, la distribución no equitativa de sujetos entre los tratamientos y la variedad de organismos observados son factores que limitan la capacidad del estudio para afirmar inequívocamente que estamos ante un recurso natural antiparasitario, pero nos da un importante indicio de tal capacidad.

Es interesante hacer notar que la presencia de parásitos en los grupos evaluados no estuvo muy distante de lo que otros autores han señalado para nuestro país, tanto en lo relativo a la frecuencia como a la presencia relativa de protozoarios (7-9). Las prevalencias en los estudios citados apuntan a condiciones ambientales y educación sanitaria deficientes, por lo que la búsqueda de recursos que contribuyan a limitar el fenómeno, son relevantes.

Aunque en la medicina popular del Paraguay hay varias menciones de uso para *S. rebaudiana*, no se registra su aplicación como antiparasitario (14), constituyéndose este trabajo en un aporte original a pesar de su carácter preliminar. Sin embargo, otros autores tienen publicadas evaluaciones de la actividad antiparasitaria de diversas plantas medicinales o preparados fitofarmacéuticos en diferentes regiones, con base en la medicina tradicional (15-19).

El uso de *S. rebaudiana* tiene una larga tradición en nuestro medio y la difusión de sus propiedades hace que hoy ya alcance nivel global sin demostrar toxicidad. La administración a ratas de extractos de esta planta obtenidos con diversos disolventes hasta dosis de 5 g/kg no mostró letalidad ni cambios en el comportamiento ni los niveles séricos de transaminasas hepáticas, lo que aporta más evidencias apoyando la seguridad de su uso (20).

Los estudios de composición química de *S. rebaudiana* se concentran en lo relativo a los glicósidos de esteviol (14), que son responsables de su sabor dulce y de otras propiedades, como la actividad hipoglicemiante (21).

También se informó sobre la inhibición de la respuesta contractil de musculatura lisa por acción de un extracto acuoso de *S. rebaudiana*, asociado a la presencia de esteviósido (22), lo que podría explicar algún efecto sobre helmintos, pero no hay publicaciones que a la fecha puedan soportar el efecto observado sobre los protozoarios.

En conclusión, el presente estudio, aun considerando sus limitaciones en cuanto a la capacidad de generalizar los hallazgos, nos indica que los comprimidos de *S. rebaudiana* se manifestaron tanto o más eficaces que la medicación de referencia en cuanto a la capacidad de negativizar en las heces parásitos intestinales de sujetos naturalmente parasitados. Esto estimula a profundizar en las propiedades antiparasitarias de *S. rebaudiana* a fin de comprobarlas, determinar la o las moléculas responsables y establecer su eficacia y seguridad en estudios a largo plazo. Esto, a más de representar un valioso aporte a la salud pública permitiría valorizar aun más un recurso natural autóctono. Sin embargo, el hallazgo de moléculas naturales o sintéticas eficaces contra los parásitos no debe dejar de lado la implantación y persistencia de programas de educación sanitaria a todos los niveles sobre las formas de prevención de las geoparasitosis y los riesgos que reportan las mismas a la salud.

AGRADECIMIENTOS

Esta investigación fue realizada 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, instituciones a las que agradecemos por el soporte dado a este trabajo.

A la empresa Stevia Guarani S.A. por la provisión gratuita de los comprimidos de Berdiana para la administración a los sujetos participantes del estudio.

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 de la investigación.

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/as pacientes adultos/as que colaboraron voluntariamente en esta investigación.

A los Sres. Rubén Jager y Richard González Leite por su apoyo en aspectos informáticos.

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 Hospital de Clínicas, por su colaboración en la preparación de las muestras para análisis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferreira MU; Silva Foronda A; Shumaker TTS: Nematódeos Intestinales en fundamentos Biologicos de Parasitología Humana. Manole. Año 2003. p 89 – 113.
2. Harhay MO, Horton J, Olliaro PL. Epidemiology and control of human gastrointestinal parasites in children Expert Rev Anti Infect Ther. 2010; 8(2): 219–234.
3. Kappagoda S, Singh U, Blackburn BG., Antiparasitic therapy Mayo Clin Proc. 2011; 86(6): 561–583.
4. Lalle M Giardiasis in the post genomic era: treatment, drug resistance and novel therapeutic perspectives. Infect Disord Drug Targets. 2010;10(4):283-94.
5. Albonico M, Bickle Q, Ramsan M, Montresor A, Savioli L, Taylor M. Efficacy of mebendazole and levamisole alone or in combination against intestinal nematode infections after repeated targeted mebendazole treatment in Zanzibar. Bull World Health Organ. 2003;81(5):343-52.
6. Achucarro C, Echague G, Sosa L, Ferro E, Sckell C, Ferreira M, Pistilli N, Alborn RM. Actividad antihelmíntica de la *Stevia rebaudiana* Bertoni (SRB) Ka'a Héê: Primera etapa del proyecto de investigación con lombrices terrestres. Anales FCM – UNA. 2009;.42: 19-26.
7. Nuñez C, Bilbao N, Ramirez A, Sosa L, Vazquez S, Cabañas F, Sanabria R. Prevalence of intestinal parasitosis in children from Escobar, Paraguay. Annuals Reports IICS.1991;15:44 – 51.
8. Nuñez C, Calabró MA, Monzón MI, Amarilla R, Cabañas F. Prevalence of intestinal parasitosis in children from a rural town in Paraguay. Annuals Reports IICS. 1991; 16:19 – 62.
9. Jure D; Muñoz M; Canese J; Canese A. “Prevalencia de parásitos intestinales en niños escolares de Paraguay”. Rev. Paraguay microbiología; 23 (1) Dic. 2003: 52 – 57 (Estudio 1998 – 2002)
10. Hulley SB; Cummings SR. Apéndice 13. B En: Diseño de la Investigación Clínica. Barcelona. Doyma; 1993. p 232 – 233
11. Ritchie LS. An ether sedimentation technique for routine stool examinations. Bull US Army Med Dept. 1948; 8:326.
12. Brusick DJ. A critical review of the genetic toxicity of steviol and steviol glycosides. Food Chem. Tóxicol. 2008; 46:83 – 91
13. Rossignol JF, Kabil SM, Said M, Samir H, Younis AM. Effect of nitazoxanide in persistent diarrhea and enteritis associated with *Blastocystis hominis*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005;3(10):987-91
14. Ibarrola D, Degen R, editores. Catálogo ilustrado de 80 especies medicinales del Paraguay. Facultad de Ciencias Químicas, UNA – Agencia de Cooperación Internacional del Japón, Asunción, 2011.83-84.
15. López de Guimaraes D, Neyra Llanos RS, Romero Acevedo JH. Ascaridiasis: comparación de la eficacia terapéutica entre paico y albendazol en niños de Huaraz. Rev. Gastroenterol. Perú 2001; 21: 8.

16. Athanasiadou S, Githiori J, Kyriazakis I. Medical plants for helminth parasite control: facts and fiction. *Animal* 2007; 1 (9), 1392 – 1400
17. Dwivedi A, Dwivedi S, Siteke AK, Patel R, Jhade D. Anthelmintic activity of a polyherbal preparation - *Ethnobotanical Leaflets* 2009, 13: 259-62
18. Salazar W, Cárdenas J, Núñez M, Fernández I, Villegas L, Pacheco L, Untiveros G - Estudio fitoquímico y de la actividad antihelmíntica de los extractos de *Euphorbia huanchahana* y *Baccharis salicifolia*. - *Rev. Soc. Quím. Perú* 2007 v.73 n.3 Lima jul./set. 150 – 157
19. Kozan E; Kupeli E; Yesilada E: Evaluation of some plants used in Turkish folk medicine against parasitic infections for their *in vivo* anthelmintic activity. *J Ethnopharmacol.* 2006; 108: 211 – 216.
20. Kujer RS, Singh V, Ram M, Yadava HN, Singh KK, Kumari S, Roy BK. Abntidiabetic activity and phytochemical screening of crude extract of *Stevia rebaudiana* in alloxan-induced diabetic rats. *Pharmacognosy res.* 2010; 2(4): 258-263.
21. Jeppesen PB, Gregersen S, Poulsen CR, Hermansen K, Stevioside acts directly on pancreatic beta cells to secrete insulin: Actions independent of cyclic adenosine monophosphate and adenosine triphosphate sensitive potassium ion channel activity. *Metab.* 2000;49:208-214.
22. Shiozaki K, Fuji A, Nakano T, Yamaguchi T, Sato M. Inhibitory effects of hot water extract of *Stevia* stem on the contractile response of the smooth muscle of the guinea pig ileum. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2006; 70(2): 489 – 494.