

## Distribución de la carga de huevos en pacientes infectados con geohelminintos

Autores: Gonzalo López<sup>1</sup>, Juan Aparicio<sup>1,2</sup>, Alejandro Krolewiecki<sup>2</sup>

Institución: <sup>1</sup>Instituto de Investigaciones en Energía No Convencional, UNSa. Salta

<sup>2</sup>Instituto de Investigaciones de Enfermedades tropicales, UNSa. Salta

Datos de contacto: [gonzalo\\_lopez89@hotmail.com](mailto:gonzalo_lopez89@hotmail.com), 4255583

### RESUMEN

La infección por geohelminintos es una enfermedad parasitaria frecuente en la República Argentina, que afecta primariamente a las zonas de clima tropical y subtropical aunque también se encuentra en provincias con clima templado y continental. Se transmiten por la ingesta de huevos infectantes procedentes de tierra contaminada con heces humanas o por la penetración de larvas desde el suelo a través de la piel.

El número de parásitos adultos por hospedador, obtenido de contar los parásitos expulsados por un antihelmíntico está bien descrito empíricamente por una distribución binomial negativa. Sin embargo el número de huevos por gramo de materia fecal examinado para el diagnóstico de la enfermedad aún no ha sido modelado con precisión. Asumiendo que esta variable presenta una relación de denso dependencia con el número de parásitos presentes en un hospedador esperaríamos entonces que esta variable siga una distribución binomial negativa.

Asumiendo que esta variable es proporcional al número de parásitos presentes en el hospedador esperaríamos entonces que esta variable siga una distribución binomial negativa. Sin embargo los procedimientos del conteo de huevos y la variabilidad de la producción de huevos por parásito pueden afectar el modelado por esta distribución.

El objetivo principal del presente trabajo es poder aplicar el modelo binomial negativo en el análisis del conteo de huevos de pacientes infectados.

Los datos de conteo de huevos utilizados fueron de obtenidos de una comunidad donde se encuentra presente la enfermedad.

Utilizando el método de máxima verosimilitud para la determinación de los parámetros, el test chi cuadrado y la construcción de intervalos de confianza, el modelo binomial negativo mostró una buena performance en el ajuste de los datos. Este trabajo muestra que el modelo binomial negativo es un método apropiado para el análisis de los datos de conteo de huevos de pacientes infectados con geohelminintos.

**Palabras Claves:** Máxima verosimilitud, Simulación numérica, Distribución binomial negativa, Geohelminintos.

### INTRODUCCIÓN

Las geohelmintiasis o helmintiasis transmitidas por el contacto con el suelo son comúnmente conocidas como lombrices intestinales y son las infecciones más comunes a nivel mundial que afectan a las comunidades más pobres. Están incluidas dentro de las Enfermedades Tropicales Desatendidas (ETDs), representando un grave problema de salud pública a nivel mundial por su alta morbilidad. Los agentes causales de esta enfermedad incluyen diferentes especies, dos con transmisión feco-oral, *Ascaris lumbricoides* y *Trichuris trichiura* y dos con transmisión por contacto con la piel (penetración de la larva), *Strongyloides stercoralis* y las uncinarias (*Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*). Es decir la infección se produce por la ingestión de huevos infectantes procedentes de tierra contaminada con heces humanas, o de productos agrícolas crudos contaminados con tierra que contenga huevos

infectantes (*A. lumbricoides* y *T. trichiura*) o por la penetración de larvas desde el suelo a través de la piel (*S. stercoraris* y uncinarias). Como gusanos adultos, los geohelminthos viven durante años en el tracto gastrointestinal humano. Es muy común que un solo individuo, especialmente un niño que vive en un país menos desarrollado, sea infectado con los cuatro tipos de gusanos. Tales niños tienen malnutrición, retraso en el crecimiento, retraso intelectual y deficiencias cognitivas y educativas. La prevalencia e intensidad de infección por geohelminthos comúnmente alcanza los máximos niveles entre los niños de 5 a 14 años.

Las geohelminthiasis están ampliamente distribuidas en áreas tropicales y subtropicales a lo largo del mundo, están ligadas a la falta de saneamiento y ocurren en poblaciones pobres. Es una enfermedad frecuente en la República Argentina, que afecta no solo a provincias con zonas de clima tropical y subtropical sino que también se encuentra presente en provincias con clima templado y continental [6][8][9][10][11][13][14][15].

En el presente trabajo se estudiará la distribución del número de huevos por gramo de materia fecal (HPG), obtenidos a partir de los datos de conteo de una comunidad donde se encuentra presente esta enfermedad. El modelo binomial negativo es utilizado en numerosos trabajos [3][5][7][12] para describir la carga parasitaria en una comunidad. En el trabajo [1] también se encontró una relación entre la carga parasitaria y el conteo de HPG de un hospedador. El objetivo aquí es modelar los datos de conteo de huevos por medio de un modelo estadístico. Nuestra hipótesis es que los datos están descritos por la distribución binomial negativa. Sin embargo esta podría verse afectada por la variabilidad debido tanto a factores técnicos como biológicos, es decir a los procedimientos del conteo de huevos como así también la fecundidad del parásito debida a la interacción parásito-hospedador.

## METODOLOGÍA

Varios modelos estadísticos han sido desarrollados para modelar datos de conteo de infección por macroparásitos. En el caso de la infección por geohelminthos [3][5][7][12] mostraron que el modelo binomial negativo describe la carga parasitaria en una comunidad de hospedadores. A continuación daremos una breve reseña de este modelo.

### Modelo binomial negativo

El modelo binomial negativo es usado cuando los datos de conteo presentan sobredispersión, es decir, cuando la varianza muestral exceda a la media muestral.

La distribución binomial negativa está dada por:

$$F(x|m, k) = \frac{\Gamma(k+x)}{\Gamma(x+1)\Gamma(k)} (1+m/k)^{-k-x} (m/k)^{-x} \quad (1)$$

donde  $\Gamma$  representa la función Gamma,  $m$  es la media y el parámetro  $k$  es un valor real positivo que regula la sobredispersión. Una primera aproximación del parámetro  $k$  se obtiene en función de la media y varianza muestral  $v$  a través del estimador de momentos

$$\hat{k} = \frac{\hat{m}^2}{\hat{v} - \hat{m}}$$

Para obtener una mejor aproximación de este parámetro se utilizó el Método de Máxima Verosimilitud [2][4]. Este método consiste en optimizar la función de máxima verosimilitud

$$\ell(\theta|x_1, \dots, x_n) = \prod_{i=1}^n g(x_i|\theta)$$

donde  $g$  es el modelo propuesto, los  $x_i$  son los datos y  $\theta$  es el vector de parámetros a encontrar optimizando  $\ell$ . En la práctica también se suele usar

$$L(\theta|x_1, \dots, x_n) = \ln(\ell) = \sum_{i=1}^n \ln g(x_i|\theta)$$

En nuestro caso la obtención del mejor  $k$  se consigue a partir de la resolución de estas ecuaciones

$$\begin{aligned} \frac{\partial L}{\partial p} &= \frac{N}{p(1+p)}(m - pk) = 0 \\ \frac{\partial L}{\partial k} &= \sum_{r=0} \frac{A_r}{k+r} - N \ln \left(1 + \frac{m}{k}\right) = 0 \end{aligned}$$

donde  $p$  probabilidad de tener parásitos,  $A_r$  son las frecuencias acumuladas es decir  $\sum f_s$  con  $s = r + 1$  y  $N$  se obtiene como  $\sum f_r$ .

Debido a la alta frecuencia de las observaciones de cero huevos, se omitieron estos datos a fin de obtener un mejor ajuste por el modelo binomial negativo. Además por la gran amplitud del rango de los datos observados se optimizó la función de máxima verosimilitud por medio del Método Nelder-Mead (optimización sin derivada).

La validación del modelo se realizó en dos etapas: una prueba global y otra puntual, ambas con una confianza del 90%. Para la prueba global de la distribución de frecuencias de los datos de conteo de huevos se realizó un test de Bondad de Ajuste por Chi-cuadrado. Para esta prueba se consideraron las frecuencias de los datos de conteo de bines de tamaño 400. Esta distribución fue comparada con la distribución binomial negativa con los parámetros obtenidos por máxima verosimilitud y sus frecuencias esperadas fueron obtenidas a partir de la expresión (1) calculando la probabilidad de que las observaciones se encuentren dentro de los bines de tamaño 400.

Para la prueba puntual utilizando la distribución binomial negativa obtenida se simulan muestras pseudo aleatorias de tamaño igual a la muestra original, el proceso se repite 1000 veces y se calculan medias, desvíos e intervalos de confianza para cada uno de los bines utilizados en el test Chi-cuadrado.

## DESARROLLO

En un primer análisis de los datos se observó que la varianza del conteo de huevos fue significativamente mayor que la media, es decir se encontró sobredispersión. La distribución del número de HPG por paciente infectado por geohelminos se presenta en la Figura 1.

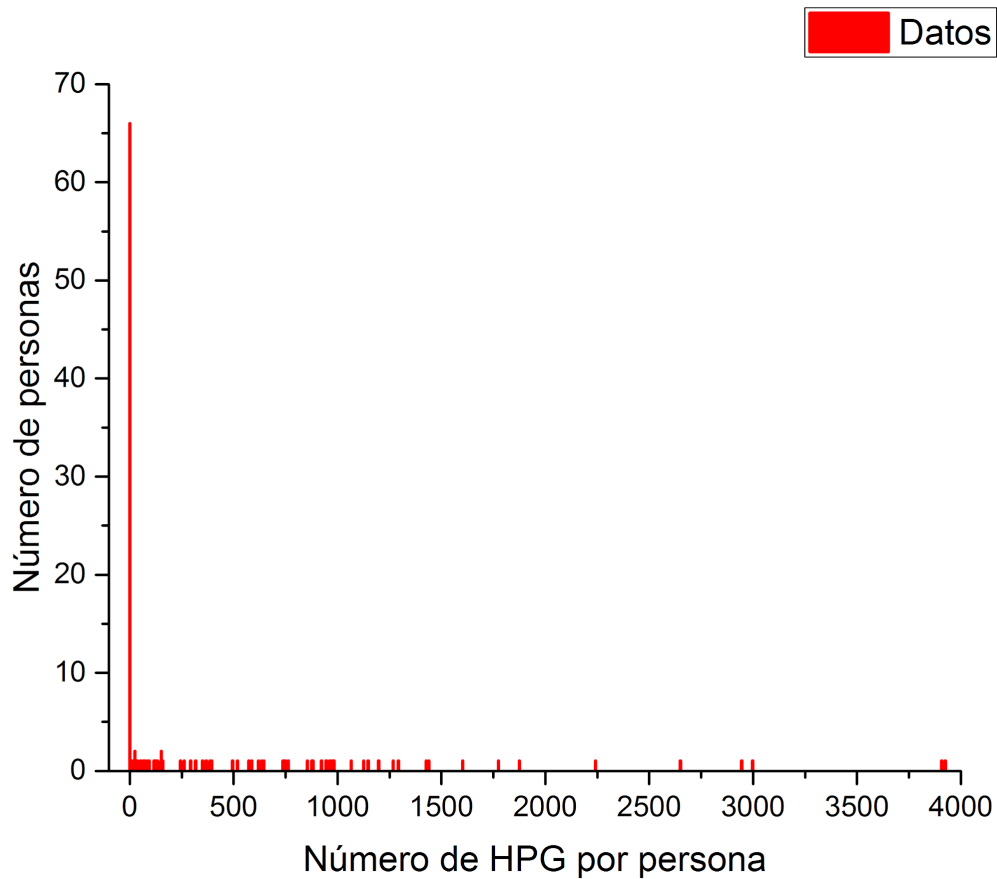


Figura 1 Distribución de frecuencias del número de huevos por gramo de materia fecal (HPG) por persona

Para el test de bondad de ajuste el valor de la chi-cuadrado para una confianza 90% y nueve grados de libertad fue 14.684, mientras que el estadístico de los datos resultó 12.173. Se obtuvo así que no es posible rechazar que los datos agrupados provienen de un modelo binomial negativo.

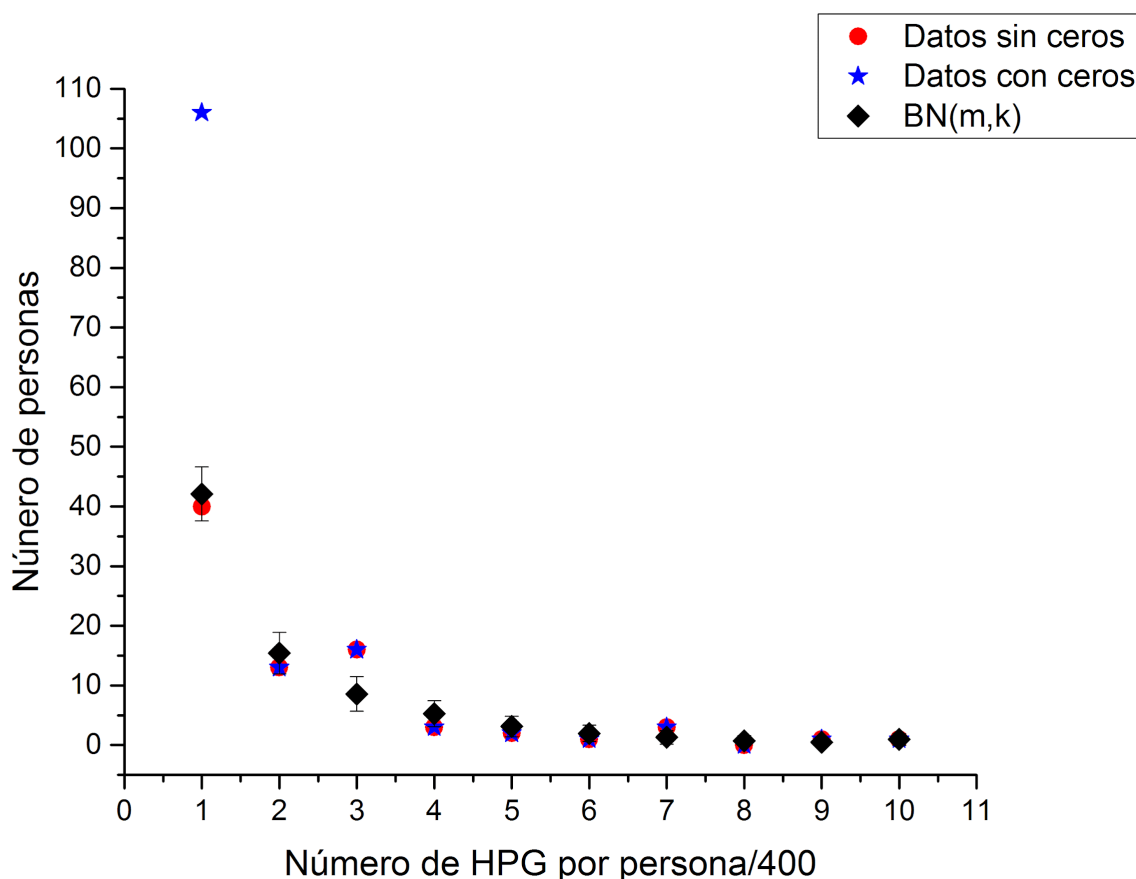


Figura 2 Distribución de frecuencias del número de HPG por persona en bins de tamaño 400

En la Figura 2 podemos observar los intervalos de confianza para cada uno de los bins obtenidos de las simulaciones. Aquí también se incluyó la distribución de frecuencias incluyendo el conteo de ceros.

## CONCLUSIONES

Nuestra investigación muestra que la distribución del número de huevos por gramo de materia fecal de datos de conteo en una comunidad donde se encuentra presente esta enfermedad puede ser descrito por el modelo binomial negativo. Sin embargo nuestros datos también muestran que la probabilidad de la observación de ningún huevo por gramo de materia fecal podría no corresponder a este modelo. Suponemos que esto se debe por un lado a la poca precisión en las técnicas de conteo, dado que los métodos de diagnóstico existentes poseen baja sensibilidad, y por otro a la probable presencia de una significativa cantidad de falsos negativos en el diagnóstico de la enfermedad. En una futura investigación se trabajará con un modelo que considere una mayor probabilidad para para los eventos con ninguna observación.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Anderson, R. M., & Schad, G. A. (1985). Hookworm burdens and faecal egg counts: an analysis of the biological basis of variation. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 79(6), 812-825.
- [2] Bliss, C. I., & Fisher, R. A. (1953). Fitting the negative binomial distribution to biological data. *Biometrics*, 9(2), 176-200.
- [3] Bradley, M., Chandiwana, S. K., Bundy, D. A. P., & Medley, G. F. (1992). The epidemiology and population biology of *Necator americanus* infection in a rural community in Zimbabwe. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 86(1), 73-76.
- [4] Chipeta, M. G., Ngwira, B. M., Simoonga, C., & Kazembe, L. N. (2014). Zero adjusted models with applications to analysing helminths count data. *BMC research notes*, 7(1), 856.
- [5] Croll, N. A., Anderson, R. M., Gyorkos, T. W., & Ghadirian, E. (1982). The population biology and control of *Ascaris lumbricoides* in a rural community in Iran. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 76(2), 187-197.
- [6] Echazú, A.; Vargas, P. Impact of community based approach in the control of *Ancylostoma duodenale*, *Strongyloides stercoralis* and anemia in a high prevalence area of Argentinean Gran Chaco. *Am J Trop Med & Hyg.* 2014, 91 Supl 1, p.153.
- [7] Hall, A., Anwar, K. S., Tomkins, A., & Rahman, L. (1999). The distribution of *Ascaris lumbricoides* in human hosts: a study of 1765 people in Bangladesh. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 93(5), 503-510.
- [8] Krolewiecki, A.J., R. Ramanathan, et al., Improved diagnosis of *Strongyloides stercoralis* using recombinant antigen-based serologies in a community-wide study in northern Argentina. *Clin Vaccine Immunol*, 2010. 17(10): p. 1624-30.
- [9] Lura, M.C.E., Beltramino, D.M., y Carrera E.F., Prevalencia de helmintosis intestinales en escolares de la ciudad de Santa Fe. *Medicina (B Aires)*, 2002. 62: p.29-36.
- [10] Saboyá M, Catalá L, Ault S, Nicholls R. Prevalence and intensity of infection of Soil-transmitted Helminths in Latin America and the Caribbean Countries: Mapping at second administrative level 2000-2010. *Washington D.C.: Pan American Health Organization; 2011.*
- [11] Schneider, M. C., Aguilera, X. P., da Silva Junior, J. B., Ault, S. K., Najera, P., Martinez, J., & Leanes, L. F. (2011). Elimination of neglected diseases in Latin America and the Caribbean: a mapping of selected diseases. *PLoS neglected tropical diseases*, 5(2), e964.
- [12] Seo, B. S., Cho, S. Y., & Chai, J. Y. (1979). Frequency distribution of *Ascaris lumbricoides* in rural Koreans with special reference on the effect of changing endemicity. *Korean Journal of Parasitology*, 17, 105-113.
- [13] Socías M, A. Fernández; J. Gil; A. Krolewiecki. Geohelminthiasis en la Argentina. Una revisión sistemática. *Medicina (B. Aires) vol.74 no.1 Ciudad Autónoma de Buenos Aires ene/feb. 2014.*
- [14] Taranto, N.J., Bonomi de Filippi, H. and Orione, O., Prevalence of *Strongyloides stercoralis* infection in childhood. Oran, Salta, Argentina. *Bol Chil Parasitol*, 1993. 48: p.49-51.
- [15] Taranto, N.J., Cajal S.P., et al., Clinical status and parasitic infection in a Wichí Aboriginal community in Salta, Argentina. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2003. 97(5): p. 554.