

Viernes, 24 de abril

10:15 h.

Filarias

Moderador: **Marisa Urcola**

Ponentes: **Jordi Mas, Juan Cabezos**

Oncocercosis

Jordi Mas

Profesor Titular de la Universidad de Barcelona. Unidad de Parasitología, Departamento de Anatomía Patológica, Farmacología y Microbiología. Médico Consultor. Servicio de Microbiología. Hospital Clínic de Barcelona. Ex-responsable del Programa de Control de la Oncocercosis y otras Filariasis (UB) en Guinea Ecuatorial

Palabras clave: Oncocercosis. *Onchocerca volvulus*. *Simulium*. Ivermectina. Programas de Control de la Oncocercosis.

Introducción

La oncocercosis es una parasitosis tropical caracterizada por lesiones cutáneas, nodulares, linfáticas y oculares que pueden conducir a la ceguera. Es producida por la filaria *Onchocerca volvulus* y transmitida por la picadura de un díptero del género *Simulium*. Se conoce también como ceguera de los ríos, *craw craw* (África), enfermedad de Robles, erisipela de la costa y mal morado (América). Se distribuye por África subsahariana, América Central y del Sur y en la península Arábiga. La población afectada oscila entre 18 y 20 millones (17,5 en África). Se estima que 270.000 de estos individuos están ciegos y unos 500.000 padecen alteraciones oculares¹.

Etiología

O. volvulus, cuyos adultos machos miden de 3-5 cm y las hembras 30-80 cm, se localizan en nódulos y viven entre 2 y 15 años. Las microfilarias miden entre 250-360 μm , se localizan en piel (microfilaridermia) y viven 3-5 años^{2,3}. El endosimbionte *Wolbachia* tiene un papel muy importante en el proceso de la enfermedad⁴.

Sintomatología y fisiopatología

Es una enfermedad acumulativa y la sintomatología clásica es el resultado de décadas de reinfecciones. De un alto número de infectados, sólo algunos tienen sintomatología, dependiendo del grado de exposición al vector, inmunidad, tipo bioclimático de la enfermedad y enfermedades concomitantes. El periodo prepatente oscila entre 3-15 meses y el de incubación entre 8 meses a más de 2 años.

Las microfilarias son las principales causantes de la patología de la piel y ojos. Las microfilarias vivas no tienen una acción importante, sin embargo cuando mueren, liberan la bacteria endosimbionte *Wolbachia* productora de una endotoxina que estimula la inflamación. Esta situación también se ha observado en los efectos adversos después de quimioterapia debido a la muerte masiva de microfilarias.

Síndrome cutáneo: Las manifestaciones cutáneas iniciales se caracterizan por prurito, máculas hiperpigmentadas o hipopigmentadas, oncodermatitis: con pápulas, pústulas pruriginosas, lesiones de rascado, puntos hemorrágicos, infecciones secundarias bacterianas o fúngicas y úlceras que afectan especialmente la mitad inferior del cuerpo. Una variedad es la oncodermatitis hiperreactiva crónica o *sowda*¹. Las manifestaciones cutáneas tardías se caracterizan por despigmentación, generalmente pretibial, que en ocasiones su prevalencia se utiliza como indicador de la endemidad de la oncocercosis. Otras manifestaciones son: atrofia cutánea o presbidermia, paquidermia y mal morado¹. Las pápulas y la liquenificación están asociadas a una respuesta alta de linfocitos Th2, y la despigmentación está correlacionada con una respuesta media⁵. Una clasificación clínica gradual fue desarrollada con las siguientes categorías: oncodermatitis papular aguda, oncodermatitis papular crónica, oncodermatitis liquenificada, atrofia cutánea y despigmentación cutánea⁶.

En pacientes que han visitado zonas endémicas, la localización y la gravedad dependen de las zonas expuestas a la picadura del vector y al tiempo de estancia en la zona endémica. Son frecuentes las dermatitis pruriginosas, con o sin edema, que afectan especialmente a brazo, pierna, espalda y zona lumbar. La microfilariadermia es baja o ausente.

Síndrome nodular: Los nódulos u oncocercomas son tumores subcutáneos, visibles o palpables. En los adultos se localizan cerca de las prominencias óseas y las cápsulas articulares, y en los niños también pueden sobresalir o palparse en abdomen. Contienen filarias adultas y microfilarias, encapsuladas en tejido fibroso. En África son frecuentes en cresta ilíaca, trocánter, región costal y rodilla; y en América, en la mitad superior del cuerpo¹. La presencia de oncocercomas no se correlaciona con la carga de microfilarias⁷.

Síndrome linfático: Adenopatías, edema cutáneo, ingule coglante, hidrocele, elefantiasis escrotal¹.

Síndrome ocular: Conjuntivitis, queratitis punctata, queratitis esclerosante, iridociclitis, catarata asociada o secundaria a uveítis anterior, coriorretinitis, neuritis y atrofia del nervio óptico y glaucoma. La patología ocular se atribuye a la reacción inmunológica frente a *Wolbachia* eliminada por las microfilarias^{4,8}. La importancia de la ceguera también depende de la cepa del parásito y de la prevalencia de la enfermedad de la zona, mientras que el grado de afectación ocular depende de la duración y gravedad de la infección. La ceguera por oncocercosis se asocia a una disminución de 10 años en la esperanza de vida y se considera la segunda causa más común de ceguera en el mundo. La prevalencia de la ceguera en zonas hiperendémicas de sabana de África occidental oscila entre 2-15%, mientras que en las zonas de bosque húmedo no supera el 2%¹.

Otra sintomatología: En algunas zonas hiperendémicas existe asociación con epilepsia. Por otra parte pueden haber artralgias y mialgias, pérdida de peso, enanismo hipogonadal o Síndrome de Nakalanga, abscesos y oncocercosis generalizada. La respuesta inmunitaria es reducida y la sintomatología se agrava por enfermedades concomitantes¹.

Oncocercosis e infección por HIV: Los pacientes con oncocercosis expuestos en especial a HIV1 pueden convertirse más fácilmente a HIV positivos que aquellos que no la padecen. Por otra parte el tratamiento de la oncocercosis en pacientes con HIV-1 puede hacer decrecer la replicación del virus⁹.

Diagnóstico

Diagnóstico clínico: Se basa en las lesiones dérmicas, oculares y/o nódulos subcutáneos en individuos que viven o han visitado zonas endémicas.

Diagnóstico parasitológico: Mediante biopsia exsangüea de piel y detección de la microfilariadermia, También pueden utilizarse otros métodos como escarificación de la piel, punción o extirpación de oncocercomas y búsqueda de microfilarias oculares mediante lámpara de hendidura¹.

Detección de antígenos: En orina y lagrimas mediante tiras reactivas¹⁰ y en suero por inmunoblot¹¹.

Detección de anticuerpos: De IgG4 (OC3.6gst) mediante ELISA¹¹; de IgG4 (OC3.6gst y OC9.3gst) por ELISA¹¹; de IgG4 con Ag recombinantes suero o sangre total en tarjeta¹²; de Ac por ELISA en tarjeta¹³; dot blot Assay¹⁴; ELISA (antígeno recombinante híbrido OvH3¹⁵; ELISA (antígeno recombinante híbrido Ov-13 presenta alta sensibilidad y especificidad y puede ser útil en las encuestas epidemiológicas y en la evaluación de los programas de control¹⁶.

Detección de DNA: Varios métodos de detección de DNA pueden ser útiles en zonas donde la prevalencia es baja o en poblaciones tratadas^{17,18}. En piel por PCR PCHA (paper chromatography hybridization Assay)¹⁹; por PCR AGE (agarose gel electrophoresis)¹⁹ y mediante PCR ELISA^{19,17}.

Diagnóstico provocativo: Prueba de Mazzotti con dietilcarbamacina¹; parche de dietilcarbamacina sobre piel¹⁷.

Ultrasonografía para la detección macrofilarias²⁰.

Otras pruebas no específicas: Generalmente existe eosinofilia elevada.

Tratamiento

Ivermectina: 150 µg/kg en dosis única una o dos veces al año, hasta la desaparición de la sintomatología. Dosis únicas de hasta 600 µg/kg no son tóxicas²¹. En zonas endémicas se recomienda la administración anual durante un mínimo de 10 años, ya que a estas dosis no actúa sobre las filarias adultas.

Efectos adversos: Pueden aparecer efectos adversos postmedicación (prurito, adenopatías, fiebre, edemas cutáneo en extremidades y cara, mialgias, conjuntivitis, artralgias y excepcionalmente dermatolisis, hipotensión postural y broncoconstricción) debido a la muerte masiva de microfilarias. Pueden aparecer alteraciones funcionales renales a nivel glomerular y tubular sin sintomatología.

Oncocercosis y Loiasis: Ivermectina debe administrarse con mucha precaución en zonas co-endémicas con *Loa loa* debido a la muerte masiva de las microfilarias de ambas especies: Se han descrito casos mortales durante la distribución comunitaria África Central.

Resistencia a la ivermectina: *O. volvulus* presenta alelos de resistencia preexistentes y parece que la distribución de ivermectina está cambiando la población genética del parásito lo que puede implicar la aparición de resistencia clínica²²⁻²⁴.

Doxiciclina: 100 mg/día durante 6 semanas. También se recomienda la administración de doxiciclina con ivermectin. Produce esterilidad del parásito y depleción de la microfilaridermia, con una mejora de las lesiones cutáneas y reducción de las lesiones oculares. Su utilización se basa en la acción de este fármaco sobre la bacteria endosimbionte *Wolbachia*^{25,26}.

Moxidectina: Tiene una importante acción macrofilaricida en animales²⁷, es seguro su uso en humanos y actualmente está en Fase II de estudio²⁸.

La nodulectomía y la inyección de cloroquina en nódulos contra las filarias adultas son métodos que pueden combinarse con la quimioterapia.

Control

Los principales métodos de control se basan en: Distribución comunitaria de ivermectina, control vectorial y eliminación del vector mediante larvicidas en zonas seleccionadas. Los principales programas realizados en África y América son:

- Onchocerciasis Control Programme West Africa (OCP).
- African Programme for Onchocerciasis control (APOC).
- Onchocerciasis Elimination Program for the Americas (OEPA).

Bibliografía

1. World Health Organization. Onchocerciasis and its control. Report of a WHO expert committee on Onchocerciasis. *WHO Tech Rep Ser* 1995.
2. Somorin AO. Onchocerciasis. *Int J Dermatol* 1983;22:182-8.
3. Karam M, Schulz-Key H, Remme J. Population dynamics of *Onchocerca volvulus* after 7 to 8 years of vector control in West Africa. *Acta Trop* 1987;44:445-57.
4. Brattig NW. Pathogenesis and host responses in human onchocerciasis: impact of *Onchocerca filariae* and *Wolbachia* endobacteria. *Microbes Infect* 2004;6:113-28.
5. Timmann C, Abraha RS, Hamelmann C, et al. Cutaneous pathology in onchocerciasis associated with pronounced systemic T-helper 2-type responses to *Onchocerca volvulus*. *Br J Dermatol* 2003;149:782-7.
6. Murdoch ME, Asuzu MC, Hagan M, et al. A clinical classification and grading system of the cutaneous change in onchocerciasis. *Br J Dermatol* 1993;129:260-9.
7. Okulicz JF, Stibich AS, Elston DM, Schwartz RA. Cutaneous onchocercoma. *Int J Dermatol* 2004;43:170-2.
8. Higazi TB, Filiano A, Katholi CR, Dadzie Y, Remme JH, Unnasch TR. *Wolbachia* endosymbiont levels in severe and mild strains of *Onchocerca volvulus*. *Mol Biochem Parasitol* 2005;141:109-12.
9. Gopinath R, Ostrowski M, Justement SJ, Fauci AS, Nutman TB. Filarial infections increase susceptibility to human immunodeficiency virus infection in peripheral blood mononuclear cells in vitro. *J Infect Dis* 2000;182:1804-8.
10. Ayong LS, Tume CB, Wembe FE, et al. Development and evaluation of an antigen detection dipstick assay for the diagnosis of human onchocerciasis. *Trop Med Int Health* 2005;10:228-33.
11. Vincent JA, Lustigman S, Zhang S, Weil GJ. A comparison of newer tests for the diagnosis of onchocerciasis. *Ann Trop Med Parasitol* 2000;94:253-8.
12. Weil GJ, Steel C, Liffits F, et al. A rapid-format antibody card test for diagnosis of onchocerciasis. *J Infect Dis* 2000;182:1796-9.
13. Rodríguez-Pérez MA, Domínguez-Vázquez A, Méndez-Galván J, et al. Antibody detection tests for *Onchocerca volvulus*: comparison of the sensitivity of a cocktail of recombinant antigens used in the indirect enzyme-linked immunosorbent assay with a rapid-format antibody card test. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003;97:539-41.
14. Guzmán GE, Awadzi K, Opoku N, Narayanan RB, Akuffo HO. Comparison between the skin snip test and simple dot blot assay as potential rapid assessment tools for onchocerciasis in the postcontrol era in Ghana. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9:1014-20.
15. Nde PN, Pogonka T, Bradley JE, Titanji VR, Lucius R. Sensitive and specific serodiagnosis of onchocerciasis with recombinant hybrid proteins. *Am J Trop Med Hyg* 2002;66:566-71.
16. Lipkneer EM, Dembele N, Souleymane S, et al. Field applicability of rapid format anti-Ov-16 antibody test for the assessment of onchocerciasis control measures in regions of endemicity. *J. Infect Dis* 2006;194:216-21.
17. Boatín BA, Toe L, Alley ES, Nagelkerke NJ, Borsboom G, Habbema JD. Detection of *Onchocerca volvulus* infection in low prevalence areas: a comparison of three diagnostic methods. *Parasitology* 2002;125:545-52.
18. Harnett W. DNA-based detection of *Onchocerca volvulus*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002;96:S231-4.
19. Zhang S, Li BW, Weil GJ. Paper chromatography hybridization: a rapid method for detection of *Onchocerca volvulus* DNA amplified by PCR. *Am J Trop Med Hyg* 2000;63:85-9.
20. Man S, Marfo-Debrekyei Y, Debrah A, et al. Frequent detection of worm movements in onchocercal nodules by ultrasonography. *Filaria J* 2005;4:1.
21. Omura S, Crump A. The life and times of ivermectin—a success story. *Nat Rev Microbiol* 2004;2:984-9.
22. Ardelli BF, Prichard RK. Identification of variant ABC-transporter genes among *Onchocerca volvulus* collected from ivermectin-treated and untreated patients in Ghana, West Africa. *Ann Trop Med Parasitol* 2004;98:371-84.
23. Ardelli BF, Guerriero SB, Prichard RK. Genomic organization and effects of ivermectin selection on *Onchocerca volvulus* P-glycoprotein. *Mol Biochem Parasitol* 2005;143:58-66.
24. Eng JK, Prichard RK. A comparison of genetic polymorphism in populations of *Onchocerca volvulus* from untreated- and ivermectin-treated patients. *Mol Biochem Parasitol* 2005;142:193-202.
25. Hoerauf A, Mand S, Adjei O, Fleischer B, Büttner DW. Depletion of *Wolbachia* endobacteria in *Onchocerca volvulus* by doxycycline and microfilaridermia after ivermectin treatment. *Lancet* 2001;357:1415-6.
26. Debra AY, Mand S, Marfo-Debrekyei Y, et al. Assessment of microfilarial loads in the skin of onchocerciasis patients with different regimens of doxycycline plus ivermectin. *Filaria J* 2006;5:1.
27. Cotreau MM, Warren S, Ryan JL, et al. The antiparasitic moxidectin: safety, tolerability, and pharmacokinetics in humans. *J Clin Pharm* 2003;43:1108-15.
28. Parks V, Patat A, Mayer PR, Fleckenstein L, Weber W. Relative bioavailability of liquid and tablet formulations of the antiparasitic moxidectin in healthy young subjects [poster PO-301]. *Clin & Experim Pharm and Physiol* 2004;31:A128.

Loiasis

Juan Cabezos

Médico adjunto de la Unidad de Medicina Tropical y Salud Internacional Drassanes de Barcelona

Resumen

La loiasis es producida por el nematodo *Loa loa*, endémica en África Central y parte de África Occidental.

Es transmitida por la picadura de moscas hembras del género *Chrysops*.

Se calcula entre 3 y 13 millones de personas infectadas. Aunque la mortalidad asociada a la infección por *Loa loa* es baja, produce una morbilidad importante y es causa frecuente de consulta médica en las zonas endémicas.

La manifestación más frecuente es el edema de Calabar, dicho edema es migratorio, no doloroso, y es producido por el paso de la filaria adulta por el tejido celular subcutáneo.

Otra manifestación clínica es el paso de la filaria adulta por la conjuntiva ocular, siendo visible su desplazamiento entre la conjuntiva y la esclera ocular.

El diagnóstico etiológico se establece con la demostración de microfilarias en sangre periférica, con periodicidad diurna. La PCR y la serología son otras herramientas diagnósticas.

El diagnóstico diferencial de las microfilarias se debe de hacer con las otras microfilarias sanguíneas y la *Onchocerca volvulus*, que ha veces aparece en sangre de forma ocasional. A nivel clínico, se debe diferenciar el edema de Calabar del producido por otras filariosis, gnathostomiasis o triquinosis.

El tratamiento consiste en la administración de Dietilcarbamacina. El conocer las zonas geográficas de mayor prevalencia de *Loa loa* es útil al tratar la oncocercosis, ya que la ivermectina puede producir efectos indeseables graves a los pacientes que presenten cifras altas de microfilarias de *Loa loa* en sangre periférica.

Palabras clave: Loiasis. *Loa loa*. Microfilarias sanguíneas. Filariosis. Edema de Calabar.

Summary

The loiasis is produced by the nematode *Loa loa*, endemic in Central Africa and part of Western Africa.

It is transmitted by species of *Chrysops* flies.

One calculates between 3 and 13 million infected people. Although the mortality associated to the infection by *Loa loa* is low, produces an important morbidity and is frequent cause of medical consultation in the endemic zones.

The most frequent manifestation is Calabar swellings, this edema is migratory, nonpainful, and is produced by the passage of filaria adult by the subcutaneous cellular weave.

Another clinical manifestation is the passage of filaria adult by the conjunctive, being visible its displacement between conjunctive and the ocular sclera.

The aetiology diagnosis settles down with the demonstration of microfilarias in peripheral blood, with diurnal regularity. The PCR and the serology are other diagnostic tools.

The diagnosis differential of the microfilarias is due to do with the other sanguineous microfilarias and the *Onchocerca volvulus* that same times appear in blood of occasional form.

At clinical level, Calabar swellings is due to differentiate from the produced one by other filariosis, gnathostomiasis or trichinosis.

The treatment consists of the administration of Dietilcarbamacina. Knowing the geographic zones greater prevalence of *Loa loa* is useful when treatment the oncocercosis, since the ivermectina can produce serious undesirable effects to the patients who present high numbers of microfilarias of *Loa loa* in peripheral blood.

Key words: Loiasis. *Loa loa*. Microfilarias sanguineous. Filariosis. Calabar swellings.

Introducción

La loiasis es producida por el nematodo *Loa loa*, endémica en África Central y parte de África Occidental. La hembra mide unos 5-7 centímetros de longitud y el macho unos 4. Es transmitida por la picadura de moscas hembras del género *Chrysops*.

Se calcula entre 3 y 13 millones de personas infectadas.

El parásito adulto de *Loa loa* puede vivir más de 15 años después de salir de la zona endémica.

Epidemiología

El periodo prepatente es de 6 a 12 meses. Es transmitida por la picadura de las hembras de *C. dimidiata* y *C. silacea*.

Aunque la mortalidad asociada a la infección por *Loa loa* es baja, produce una morbilidad importante y es causa frecuente de consulta médica en las zonas endémicas.

La simbiosis observada en otras filariosis, como *O. volvulus* y *Wuchereria bancrofti*, y la bacteria *Wolbachia* se ha demostrado que no se produce en *Loa loa*.

Clínica

La manifestación más frecuente es el edema de Calabar, dicho edema es migratorio, no doloroso, y es producido por el paso de la filaria adulta por el tejido celular subcutáneo. Puede mantenerse durante 2 o 3 días y es más frecuente en extremidades y en el rostro. También parece más frecuente en personas no nativas de zonas endémicas.

Otra manifestación clínica es el paso de la filaria adulta por la conjuntiva ocular, siendo visible su desplazamiento entre la conjuntiva y la esclera ocular.

Diagnóstico

El diagnóstico etiológico se establece con la demostración de microfilarias en sangre periférica, con periodicidad diurna. La PCR y la serología son otras herramientas diagnósticas.

El diagnóstico diferencial de las microfilarias se debe de hacer con las otras microfilarias sanguíneas y con *O. volvulus*, que ha veces aparece en sangre de forma ocasional. La distribución de los núcleos de la cola y la presencia o no de vaina nos ayuda a establecer el diagnóstico correcto.

Las técnicas más empleadas son la leucoconcentración con saponina, la técnica de Knott (utiliza formol para la hemólisis en vez de la saponina), y la filtración con membranas de Nucleopore®.

La tinción con Giemsa no tiñe la vaina de *Loa loa*, lo que hay que tener en cuenta al hacer el diagnóstico diferencial.

M. perstans es bastante frecuente en las zonas geográficas donde es endémica *Loa loa*, no tiene vaina y es más corta y delgada que *Loa loa*.

A nivel clínico, se debe diferenciar el edema de Calabar del producido por otras filariosis, gnathostomiasis o triquinosis. A veces es posible ver la filaria adulta calcificada en partes blandas al hacer una radiografía por otros motivos.

Un reto importante son las personas que cursan con amicrofilaremia en sangre periférica. En este caso el diagnóstico se debe establecer por PCR, serología o a nivel clínico por la observación del adulto por la conjuntiva ocular o el tejido celular subcutáneo.

Tratamiento

El tratamiento de la oncocercosis con ivermectina puede provocar efectos indeseables en pacientes que presenten cifras altas de microfilarias de *Loa loa* en sangre.

El tratamiento consiste en la administración de Dietilcarbama-cina. El conocer las zonas geográficas de mayor prevalencia de *Loa loa* es útil al tratar la oncocercosis, ya que la ivermectina puede producir efectos indeseables graves a los pacientes que presenten cifras altas de microfilarias de *Loa loa* en sangre periférica.

En las zonas endémicas se utiliza el método de RAPLOA para evidenciar las zonas donde hay una alta prevalencia de *Loa loa*. Se basa en el reconocimiento del gusano adulto a través de la conjuntiva ocular por parte de la población nativa. La presencia de afectación ocular está directamente relacionada con la prevalencia de la infección. En zonas donde existe una alta prevalencia de *Loa loa* y se da tratamiento en masa con ivermectina para la oncocercosis, se han descrito casos de encefalopatías.

Profilaxis, lucha y control

Tratamiento en masa de la población que reside en zonas endémicas, control del vector y repelentes de insectos.

Nuevos retos

Investigar nuevos fármacos más eficaces y seguros, tratamiento en masa de la población en áreas endémicas, y mejorar el diagnóstico de las filariosis amicrofilariemias.

Bibliografía recomendada

- Büttner DW, Wanji S, Bazzocchi C, Bain O, Fischer P. Obligatory symbiotic *Wolbachia* endobacteria are absent from *Loa loa*. 2003. En: <http://www.filariajournal.com/content/2/1/10>. Acceso en 6/02/09
- Gardon J, Gardon-Wendel N, Demanga-Ngangue, Kamgno J, Chippaux JP, Boussinesq M. Serious reactions after mass treatment of onchocerciasis with ivermectin in an area endemic for *Loa loa* infection. *Lancet* 1997;350:18-22.
- McGarry HF, Ken Pfarr K, Egerton G, Hoerauf A, Akue JP, Enyong P, et al. Evidence against *Wolbachia* symbiosis in *Loa loa*. 2003. En: <http://www.filariajournal.com/content/2/1/9>. Acceso en 6/02/09
- Takougang I, Meremikwu M, Wandji S, Yenshu EV, Aripko B, Samson B, Lamlell SB, et al. Rapid assessment method for prevalence and intensity of *Loa loa* infection. *Bull World Health Organ* 2002;80(11).