

La oncocercosis humana en el foco amazónico

Sarai Vivas-Martínez^{1*}, ** , María-Eugenia Grillet ^{2*}, Carlos Botto^{3,4} & María-Gloria Basáñez^{5*}

En este artículo se describe la oncocercosis humana, la cual afecta al pueblo Yanomami en el foco amazónico del sur de Venezuela y se revisa el conocimiento actualizado de la enfermedad y su control. La epidemiología de esta infección parasitaria (causada por *Onchocerca volvulus*), y transmitida por insectos simúlidos, es altamente dependiente de las características ambientales y entomológicas prevalentes en la región, determinadas por gradientes altitudinales, vegetacionales, y geológicos que inciden en la distribución y severidad de la endemia. Asimismo, las características socioculturales y demográficas del pueblo Yanomami juegan un papel importante en la exposición al vector y en los niveles de transmisión del parásito. Las comunidades con mayor intensidad de infección y transmisión (hiperendémicas), son aquellas situadas a mayor altura, caracterizadas por elevadas cargas parasitarias, lesiones dermatológicas y oculares, además de una profunda supresión de la respuesta inmunológica frente a antígenos del parásito y otros. La proporción de comunidades hiperendémicas alcanza el 60% de las estratificadas hasta el momento, pero los mapas de riesgo generados usando sistemas de información geográfica sugieren que esta proporción puede ser aún más elevada. El programa de eliminación de la oncocercosis se basa en la distribución masiva bianual de ivermectina al 85% de la población elegible, y a pesar de las dificultades en el logro de esta meta, principalmente debido a la ubicación remota de las comunidades, el impacto de varias rondas de tratamiento permite aseverar que ha habido una mejoría de los indicadores parasitológicos y clínicos en la población Yanomami incorporada al programa. Finalmente, se discuten algunos lineamientos actuales dentro de la vigilancia epidemiológica y se reseñan nuevas opciones terapéuticas para el control de la oncocercosis.

Palabras clave: oncocercosis, Venezuela, Amazonas, Yanomami, epidemiología, programa de control.

LA ONCOCERCOSIS Y SU TRANSMISIÓN

Breve descripción de la enfermedad

La oncocercosis es la infección parasitaria causada por nemátodos (gusanos redondos) filáricos pertenecientes a la especie *Onchocerca volvulus*, y transmitida entre los humanos mediante la picada de pequeñas moscas del género *Simulium*

(conocidos como jejenes). La enfermedad, llamada “ceguera de los ríos” y “erisipela de la costa”, está ampliamente distribuida en África y más focalmente en Latinoamérica. La Fig. 1 indica los países a nivel mundial que poseen áreas endémicas de oncocercosis humana. En Latinoamérica, seis países poseen áreas endémicas de oncocercosis de mayor o menor extensión y severidad. Estos países son México, Guatemala, Colombia, Ecuador, Brasil, y Venezuela. El foco de oncocercosis del sur de Venezuela se caracteriza por ser uno de los que exhibe una mayor proporción de comunidades de elevada endemicidad y número de parásitos por persona. Este capítulo se enfocará principalmente en el foco sur de Venezuela, también conocido como foco amazónico, por ser dicho foco el que afecta en nuestro país a una elevada proporción de población indígena, en particular al pueblo Yanomami.

Ciclo de vida de Onchocerca volvulus

La filaria *O. volvulus* pasa a través de varios estadios durante su ciclo de vida, ciclo que se desarrolla

¹ Departamento de Medicina Preventiva y Social, Facultad de Medicina (Escuela Luis Razetti), Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela

² Laboratorio de Biología de Vectores, Instituto de Zoología Tropical, Facultad de Ciencias, Universidad Central de Venezuela

³ Centro Amazónico para la Investigación y Control de Enfermedades Tropicales ‘Simón Bolívar’ (CAICET), Puerto Ayacucho, Estado Amazonas, Venezuela

⁴ Instituto de Medicina Tropical ‘Dr Felix Pifano’, Facultad de Medicina (Escuela Luis Razetti), Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela

⁵ Department of Infectious Disease Epidemiology, Faculty of Medicine (St Mary’s School), Imperial College London, Inglaterra

* Investigadora asociada del CAICET

** Autor de correspondencia: svivasm@gmail.com

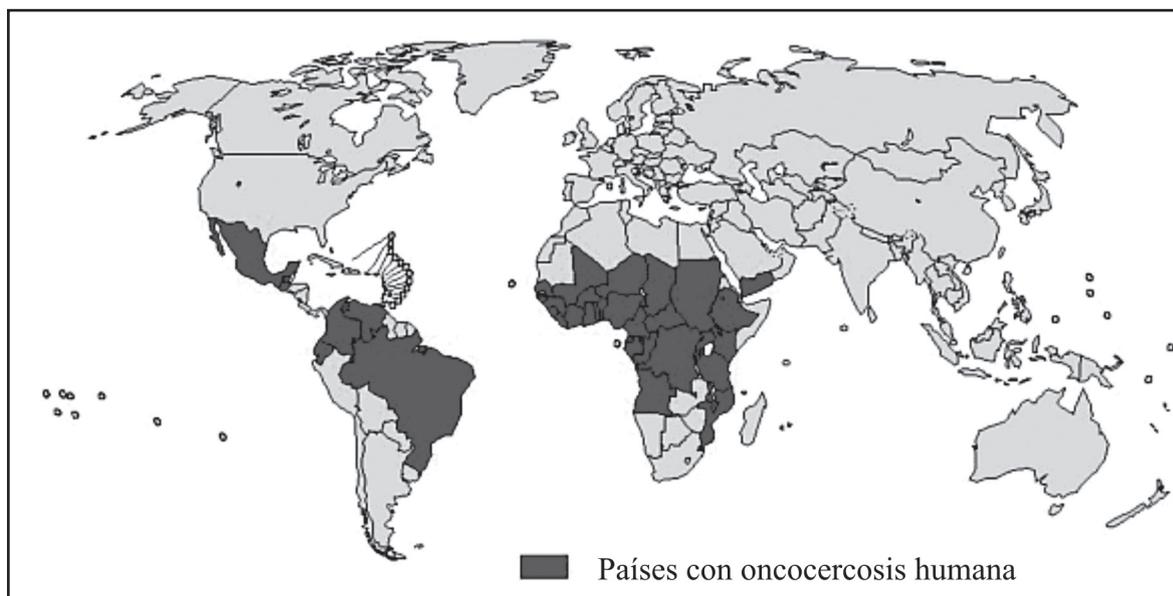


Fig. 1. Distribución mundial de la oncocercosis humana

obligatoriamente entre el humano (hospedador definitivo, donde ocurre la reproducción sexual del parásito) y el insecto *Simulium* (vector). La palabra 'filaria' deriva de la semejanza entre estos gusanos y las hebras de un hilo. En aquellas personas infectadas a través de la picada de los simúlidos (numeral (1) en la Fig. 2), los gusanos adultos viven en nódulos subcutáneos (oncocercomas) característicos de la infección (2), (3). Los gusanos hembra son largos y delgados y pueden medir hasta unos 40 cm de largo; los machos son mucho más pequeños (unos 2-4 cm). Dentro de dichos nódulos los gusanos hembra son fertilizadas por los machos (3) y producen embriones microscópicos conocidos como microfilarias (4), de unos 250-300 μm de longitud. Un gusano hembra puede producir alrededor de 1.600 microfilarias por día y entre 500.000–1 millón de microfilarias por año durante toda su vida reproductiva. Por su parte, las microfilarias pueden vivir entre 1-3 años (Duke 1993). Las microfilarias migran hacia la piel y los ojos, y son los estadios parasitarios asociados con las repercusiones patológicas de la infección, es decir, con las lesiones cutáneas y oculares típicas de la oncocercosis. Una vez en la piel, las microfilarias pueden ser ingeridas junto con sangre humana por los simúlidos vectores (5), dentro de los cuales las microfilarias se desarrollan (pero no se multiplican). Este desarrollo tiene lugar dentro de la musculatura torácica del insecto (6), hacia donde las microfilarias han migrado desde el abdomen de la mosca. Las larvas del parásito pasan por los estadios L1 (entre 150 y 300 μm) (7) y L2 (entre 300 y 450 μm), hasta alcanzar el

estadio infectante para el humano, denominado larvas de tercer estadio o L3 (entre 500 y 660 μm) (8). El desarrollo larvario desde microfilarias hasta larvas L3 en el vector requiere aproximadamente de una semana bajo condiciones tropicales macrotérmicas (temperatura media anual entre 24 y 28°C), período conocido como de incubación extrínseca del parásito. Las larvas infectantes, una vez completado su desarrollo, escapan del tórax y migran hacia la cabeza del insecto, situándose cerca del aparato bucal del jején (9). Cuando los jejenes infectantes pican nuevamente para procurar sangre, las larvas L3 entran al humano por la herida producida por las maxilas y mandíbulas del insecto al cortar la piel. En el humano, las larvas L3, al igual que las de otros parásitos nemátodos pasan por los estadios L4 y L5 (estos últimos adultos jóvenes), hasta alcanzar la madurez reproductiva y convertirse finalmente en gusanos adultos machos y hembras, completando el ciclo vital (Fig. 2). El período de incubación intrínseca, desde la picada del simúlido conteniendo larvas infectantes hasta la detección de microfilarias en la piel, puede tomar unos 2 años. Los gusanos adultos pueden sobrevivir y producir microfilarias por unos 10 años (Duke 1993). Estas consideraciones serán importantes para entender la duración mínima que deberán tener los programas de control de la oncocercosis.

EPIDEMIOLOGÍA

En Venezuela existen tres focos de oncocercosis humana, dos localizados en la región

las características y transmisión de la enfermedad a lo largo de los ríos Ocamo-Putaco, Orinoco-Orinoquito (Vivas-Martínez *et al.*, 1998, 2000a, 2000b; Grillet *et al.*, 2001a, 2005), Padamo y Mavaca (Carabin *et al.*, 2003), y cuenca del río Siapa (Botto *et al.*, 1997, 1999). La distribución, extensión, y epidemiología de paisaje del foco sur han sido descritas recientemente por Botto *et al.*, (2005a).

Descripción del foco amazónico

Esta zona comprende la región sur del Amazonas venezolano (estados Amazonas y Bolívar) (Fig. 3), caracterizada por un marcado gradiente de niveles de endemidad; desde áreas de baja transmisión y mayor tamaño poblacional (bosques húmedos de tierras bajas a lo largo de los ríos Orinoco, Mavaca, Padamo y curso bajo del Ocamo), hasta zonas hiperendémicas con comunidades más pequeñas en áreas montañosas

o en altiplanicies situadas por encima de los 800 msnm en las serranías de Parima, Unturán, y del Alto Caura. La contigüidad de esta zona endémica con la correspondiente zona en Brasil, sumada a las características seminómadas de la población Yanomami han determinado que a este foco se le considere como una misma zona de transmisión. Si bien esto tiene sentido en cuanto a un abordaje integral de la endemia y su control, dentro del foco amazónico existe una marcada heterogeneidad ecológica, de especies de vectores involucrados, y de severidad de la infección.

Variables epidemiológicas, endemidad por grupos de edad y sexo, vectores

En el foco sur de Venezuela, los niveles de endemidad y severidad varían ampliamente, reportándose en comunidades hiperendémicas una intensidad de infección promedio de 54 microfilarias (mf) por miligramo (mg) de piel en

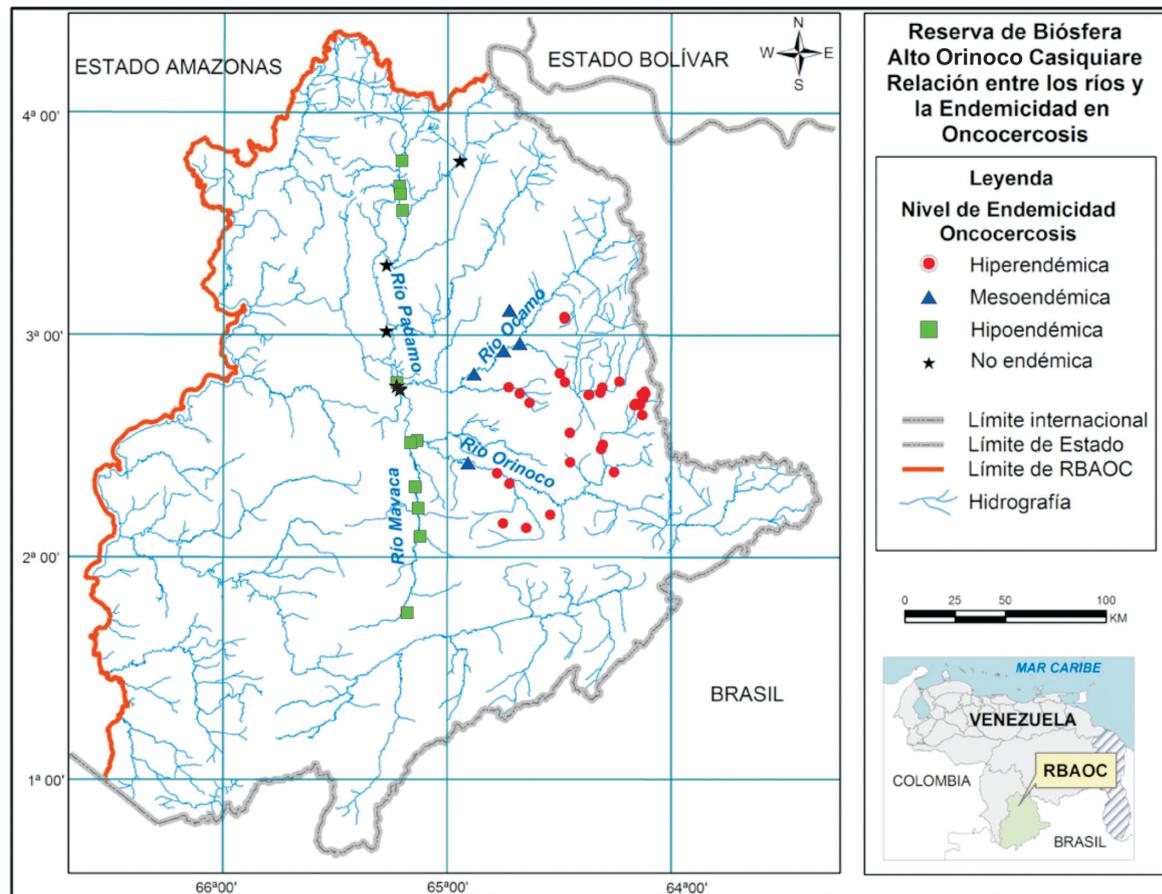


Fig. 3. Distribución de las (56) comunidades Yanomami georeferenciadas que han sido estratificadas en niveles de endemidad (por biopsia de piel) en el Estado Amazonas (Botto *et al.*, 2005a)

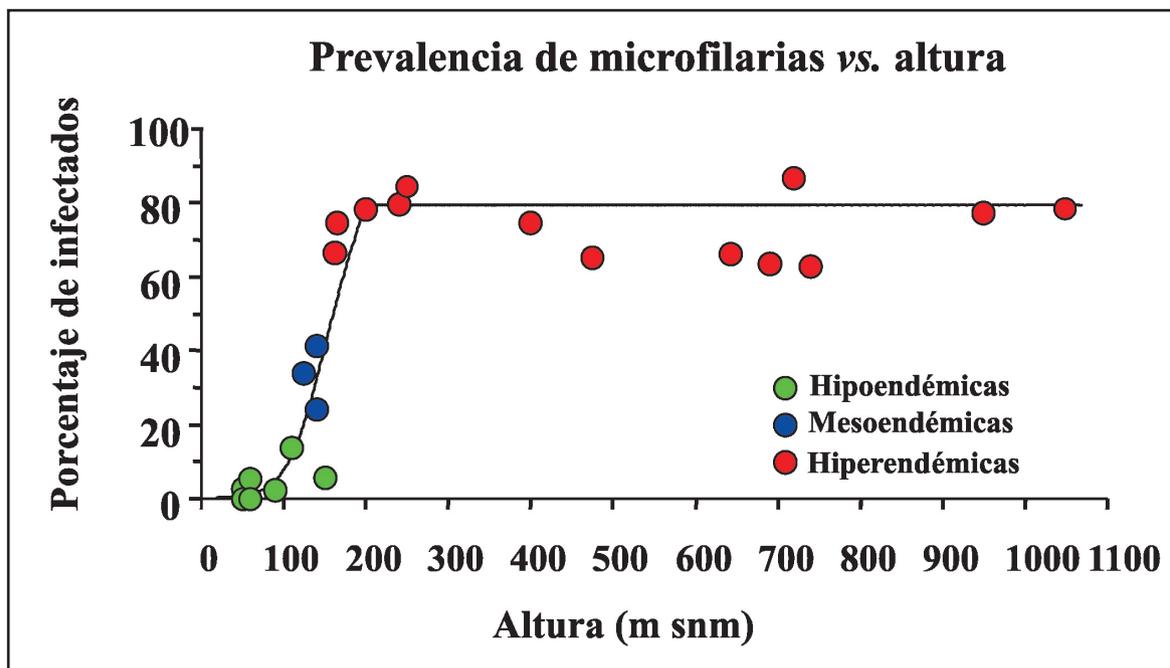


Fig. 4. Relación entre el porcentaje de personas infectadas por comunidad y la altura en el foco amazónico (Vivas-Martínez *et al.*, 1998)

Parima B (950 m snm), y de 51 mf/mg en la Serranía de Unturán, con lesiones oculares y cutáneas graves (Yarzabal *et al.*, 1985a; Botto *et al.*, 1997, 1999). Esto contrasta con promedios de 0.1 mf/mg en zonas más bajas del Alto Orinoco, tales como Ocamo (90 msnm) (Vivas-Martínez *et al.*, 1998).

Las comunidades hiperendémicas son aquellas que presentan una prevalencia microfilariana (porcentaje de personas infectadas con mf) igual o mayor al 60%. En contraste, las comunidades hipoendémicas son aquellas que exhiben una prevalencia menor al 20%. Entre estos dos extremos se sitúan las comunidades mesoendémicas, cuya prevalencia de infección puede ser mayor al 20% pero menor del 60% (OEPA 1996).

Los estudios de epidemiología del paisaje han permitido describir áreas geográficas con diferente riesgo de infección e identificar variables ambientales relevantes para la transmisión. Un total de 64 comunidades Yanomami han sido georeferenciadas hasta el momento, estimándose el nivel de endemidad por biopsia cutánea (ver sección de Diagnóstico) en una población de 2.530 personas distribuidas en un área geográfica de 83.830 km² en la región del Alto Orinoco. La información cartográfica y de sensores remotos obtenida ha sido

analizada utilizando un sistema de información geográfica (SIG). El SIG ha permitido precisar que las comunidades hipoendémicas se localizan en planicies fluviales con bosques ribereños y siempreverdes, generalmente sobre rocas sedimentarias recientes. Las comunidades hiperendémicas se sitúan en lomeríos y montañas, con bosques basimontanos a montanos, o en altiplanicies con sabanas de altura, generalmente sobre sustratos graníticos (Botto *et al.*, 2005b). En general, el 51,5% de las 2.530 personas examinadas presentaron microfilarias de *O. volvulus* en biopsias de piel, determinándose que de las 64 comunidades, 37 (58%) son hiperendémicas, 8 (13%) mesoendémicas, 13 (20%) hipoendémicas, y 6 (9%) no endémicas (Botto *et al.*, 2005b). La Fig. 4 ilustra, en una muestra de estas comunidades, la relación entre la altura a la cual está situada la comunidad y su prevalencia de microfilarias.

Las variaciones en los niveles de endemidad de la oncocercosis en el foco sur de Venezuela se corresponden principalmente con la presencia de distintas especies de jejenes involucrados en la transmisión de *O. volvulus*. En las zonas altas, la especie *Simulium guianense* (conocida entre los Yanomami como *pēti*¹) ha sido incriminada como un vector eficiente, mientras en las zonas bajas, *S. oyapockense* (conocida por los Yanomami como

*pareto*²) actúa como un vector menos eficiente (Basáñez *et al.*, 1988). Además de *S. guianense* (= *S. pintoï*), y *S. oyapockense* (= *S. sanchezi*; *S. amazonicum*; *S. cuasisanguineum*), hay otras especies de simúlidos que pican al humano tales como *S. incrustatum*² (= *S. limbatum*²; *S. yarzabali*), y *S. bipunctatum*³ (= *S. antillarum*³; *S. pseudoantillarum*), conocido este último como *iro shi*³ entre los Yanomami (Ramírez-Pérez *et al.*, 1982; Shelley *et al.*, 1997).

En el área también se ha reportado la presencia de *Mansonella ozzardi* en piel; esta filaria podría ser transmitida por los mismos vectores que *O. volvulus* (Yarzabal *et al.*, 1985b). La Fig. 5 demuestra como el gradiente altitudinal de prevalencia de la oncocercosis se relaciona con la composición porcentual de especies de vectores presentes a lo largo de dicho gradiente. Adicionalmente, las variaciones en la abundancia espacial y estacional de estas especies, así como la capacidad de cada una de estas especies para actuar como vector (lo que se conoce como competencia y capacidad vectoriales) juegan un papel muy importante en la transmisión de *O. volvulus*. Estos aspectos se discutirán en la sección dedicada a describir la transmisión de la oncocercosis en general, y en particular en el foco amazónico.

Los perfiles de infección por edad también dependen del nivel de endemidad, revelando que en áreas hiperendémicas la carga microfilariana aumenta con la edad del hospedador. Estos patrones se muestran en la Fig. 6. Entre los Yanomami no hay diferencias significativas en la prevalencia e intensidad de infección por microfilarias en relación al sexo, pero en los grupos de edad más avanzados, los hombres muestran microfilarodermias ligeramente superiores a la de las mujeres (Vivas-Martínez *et al.*, 2000a). Esto se debe a que ambos sexos practican actividades que los exponen de modo semejante a las picadas de los vectores. Carabin *et al.*, (2003), investigaron además, la influencia de la altura de la comunidad, el sistema fluvial a lo largo del cual éstas se ubican, y la importancia de factores socioculturales y demográficos (tales como el uso del vestido, el tipo de *shapono*, el grado de contacto con

misiones y la distancia a los centros de atención de salud). Las variables antropológicas resultaron estar estrechamente correlacionadas con la altitud, que explicó la mayor parte de la variabilidad en niveles de endemidad. Sin embargo, se observó un efecto importante del tipo de río, pues en los sistemas fluviales del Mavaca y el Ocamo, la prevalencia de microfilarias no aumenta del mismo modo con la altura.

Métodos de evaluación epidemiológica rápida

Los métodos de evaluación epidemiológica rápida (EER) fueron concebidos con el propósito de proveer información en salud de forma confiable, rápida, simple y a un costo menor que los procedimientos tradicionales. Tienen especial importancia en los programas de control de enfermedades tropicales al permitir por ejemplo la estimación de la prevalencia de infección o enfermedad, a nivel individual y comunitario, con niveles de precisión confiables y aceptables para propósitos de planificación dentro de los programas de control (Vlassoff & Tanner 1992). La aplicación de los métodos de EER en oncocercosis surgen de la necesidad de usar métodos apropiados para la distribución de ivermectina en áreas endémicas donde la epidemiología de la enfermedad no ha sido completamente documentada.

Los métodos de EER se aplican por lo general en los llamados grupos indicadores, que constituyen muestras poblacionales representativas de la variable a estimar y que obvian la necesidad de examinar a todos los habitantes de una comunidad. En África fue sugerido que el grupo indicador, en el cual las EER deberían ser realizadas, consistía en una muestra de 30 hombres cuya edad fuera ≥ 20 años. Inicialmente uno de los parámetros incluidos fue la carga comunitaria de microfilarias (CMFL), la cual es el promedio geométrico del número de microfilarias/biopsia de piel o microfilarias/mg de piel en adultos ≥ 20 años, incluyendo los negativos para la infección (Remme *et al.*, 1986). Esta medida es un índice de la intensidad de la infección y del riesgo de ceguera en una comunidad (Remme *et al.*, 1989b). Sin embargo,

pëti¹: Zool., jején, simúlido hematófago grande; *Simulium guianense* (Diptera: Simuliidae). Se lo encuentra sobre todo río arriba en los cursos de agua y en las regiones montañosas; es el principal vector de oncocercosis en la región [NB: de las tierras altas del Alto Orinoco] (Lizot 2004).

pareto²: Zool., simúlido, mosquito, jején; designa a tres especies de simúlidos hematófagos muy difundidos en el Alto Orinoco: *Simulium incrustatum*, *S. oyapockense* y *S. limbatum*. Todos son vectores de oncocercosis. *pareto kano*: pequeño punto rojo dejado por la picada de los jejenes (Lizot 2004).

iro shi³: Zool., pequeña mosca hematófaga; [*Simulium*] *antillarum*, *bipunctatum*. (Lit.: emanación de araguato). Tiene la cabeza roja y vive en las regiones montañosas (Lizot 2004).

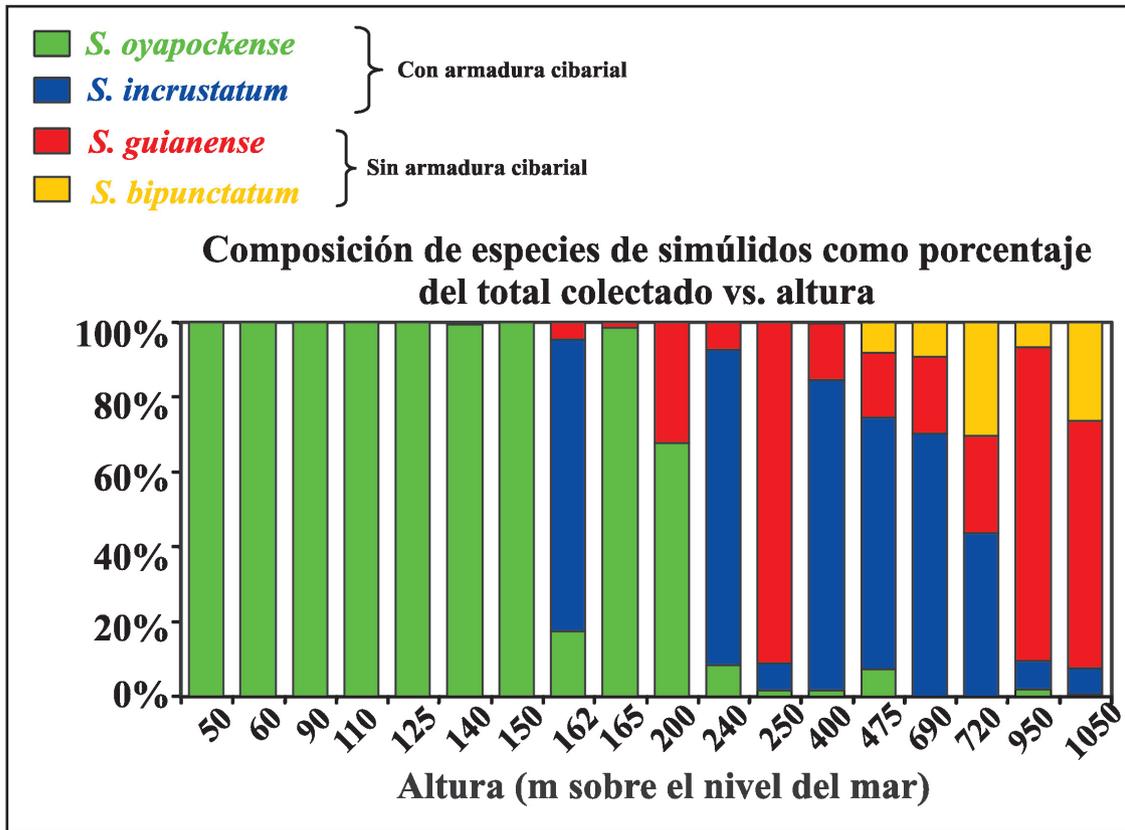


Fig. 5. Variación en la composición porcentual de especies de simúlidos vectores con la altura en el foco amazónico (Vivas-Martínez et al., 1998)

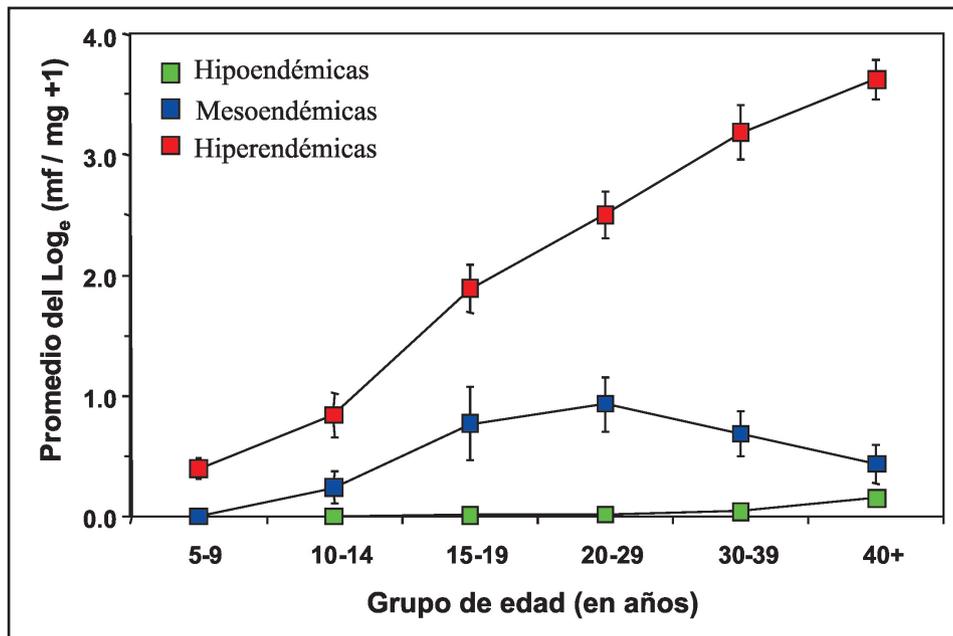


Figura 6. Promedio de la intensidad microfilariana en piel (expresada como el logaritmo natural del número de mf/mg + 1) en las áreas hipoendémicas, mesoendémicas, e hiperendémicas del foco amazónico de oncocercosis (Vivas-Martínez et al., 2000a)

debido a lo laborioso de realizar el conteo de microfilarias, este método no fue recomendado para EER, pero sí como indicador para el seguimiento de las medidas de control.

Entre los métodos propuestos para EER en oncocercosis se encuentran: a) la prevalencia de ceguera de una comunidad, pero aunque esta medida puede subestimar la prevalencia de la enfermedad (Taylor *et al.*, 1992); b) la prevalencia de despigmentación crónica de la piel (piel de leopardo), la cual en Latinoamérica parece no tener especificidad para oncocercosis (Guderian *et al.*, 1991); c) la presencia de nódulos palpables, que se relaciona con el riesgo de ceguera y la prevalencia comunitaria de microfilarias (Whitworth & Gemade 1999), y d) la biopsia de piel, cuando se toma una sola muestra de una región corporal específica (escapular o cresta ilíaca) y se reporta como positiva o negativa a microfilarias de *O. volvulus*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Lesiones cutáneas

En el foco amazónico, estudios realizados tanto en Venezuela como en Brasil, incluían el reporte de varias lesiones de piel debidas a oncocercosis en las comunidades altamente infectadas con *O. volvulus*; las lesiones observadas eran dermatitis grave, atrofia dérmica, linfadenopatías e ingre colgante (Rassi *et al.*, 1977; Botto *et al.*, 1997). Con el fin de determinar la importancia de las lesiones de piel por oncocercosis, se realizó un estudio sistemático de la prevalencia y gravedad de las mismas a lo largo del foco, de acuerdo a la clasificación propuesta por Murdoch *et al.*, (1993). Los resultados, por nivel de endemidad, se resumen en la Tabla I. A pesar de que se registró despigmentación, no se observó la forma crónica descrita como piel de leopardo. Tampoco se registraron lesiones de oncodermatitis asimétrica tipo sowda. La Fig. 7 muestra un caso severo de atrofia dérmica en población Yanomami.

Lesiones oculares

La oncocercosis es conocida como “ceguera de los ríos” por su impacto sobre la agudeza visual, siendo responsable de la existencia en el mundo de un millón de personas con la visión severamente afectada (Etya'ale, 2001). Es bien conocida la participación de *O. volvulus* como el agente etiológico de lesiones

tanto del segmento anterior del ojo (queratitis punteada, queratitis esclerosante, iridociclitis), como del segmento posterior (lesiones del nervio óptico, corioretinopatía), estando todas ellas vinculadas a la reacción inflamatoria en torno a microfilarias muertas. Más recientemente, se ha postulado que la liberación de endosimbiontes del parásito, del género *Wolbachia*, es la causa de las reacciones inflamatorias que conducen a la patología ocular (Saint André *et al.*, 2002). La respuesta inmune local y sistémica está orientada a la modulación y regulación, a través de citoquinas, para reducir el daño tisular que sigue a la liberación de antígenos de microfilarias (de origen parasitario o de *Wolbachia*). Sin embargo, existe también evidencia de la existencia de antígenos compartidos por el verme adulto y células de la retina, el iris y el nervio óptico, de manera que algunos pacientes producen anticuerpos contra el parásito que contribuyen al daño ocular (Ottesen, 1995). Yarzabal *et al.*, (1985a) describieron tres casos de ceguera entre 219 personas estudiadas oftalmológicamente en la población Yanomami de Parima B, de los cuales uno era atribuible a oncocercosis (1,4%), comunicándose asimismo la presencia de lesiones oculares oncocercósicas (especialmente queratitis punteada, queratitis esclerosante, iritis, corioretinitis y atrofia óptica) en el 51,6% de la población general, con 10% de prevalencia de microfilarias en la cámara anterior del ojo. La prevalencia de lesiones oculares por oncocercosis se incrementó con la edad, alcanzando el 70% en el grupo ≥ 40 años. Estudios posteriores realizados con lámpara de hendidura, criterios estandarizados, y observadores entrenados en el marco del Programa para la Eliminación de la Oncocercosis en las Américas (OEPA) confirman estas cifras, hallándose elevadas prevalencias de lesiones oculares oncocercósicas (52%) con 40% de



Fig. 7. Lesión de atrofia de piel en la región glútea; Sierra de Parima, foco amazónico

Tabla I. Prevalencia estandarizada por edad y sexo de lesiones cutáneas debidas y asociadas a la oncocercosis en las comunidades estudiadas en el foco amazónico del sur de Venezuela (Vivas-Martínez et al., 2004)

	Comunidades hipoendémicas N = 227	Comunidades mesoendémicas N = 149	Comunidades hiperendémicas ¹ N = 346
Nódulos palpables: - % con oncocercomas	7,0	10,1	29,2
Prurito:			
- % con prurito	13,47	10,32	20,11
- % con prurito grave	3,31	1,71	8,98
Cambios cutáneos por oncocercosis			
Oncodermatitis:			
- % OPA ²	2,65	2,75	1,75
- % OPC ³	3,66	5,62	9,63
- % OL ⁴	14,03	17,53	23,63
Atrofia de piel:			
- % ATR ⁵	6,54	7,59	10,00
Despigmentación:			
- % DEP ⁶	14,69	8,19	7,38
Cambios asociados con lesiones cutáneas por oncocercosis			
Compromiso linfático:			
- % LA ⁷	0,00	0,00	0,23
- % LE ⁸	0,00	0,00	0,00
Ingle colgante:			
- % IC ⁹	0,42	0,76	0,46
Hernia (inguinal / femoral)	0,42	0,82	0,46

¹No se incluyen las comunidades de Niyayowë-theri, Coyowë-theri, o Parima-A; ²Oncodermatitis papular aguda; ³Oncodermatitis papular crónica; ⁴Oncodermatitis liquenificada; ⁵Atrofia cutánea; ⁶Despigmentación; ⁷Linfadenopatía; ⁸Linfoedema; ⁹Ingle colgante.

prevalencia de queratitis punteada, y hasta 28% de prevalencia de microfilarias en cámara anterior en algunas comunidades del piedemonte de la Sierra de Parima (Botto *et al.*, 2000). Estas cifras contrastan con las halladas en comunidades hipoendémicas donde la prevalencia de lesiones oculares es del 6,5%.

Muy recientemente se realizó una evaluación de la especificidad de la queratitis punteada como indicador de morbilidad ocular (Richards 2004), para cuya valoración se solicitó a los pacientes que colocaran la cabeza sobre sus rodillas durante 5 minutos. Esto facilita el descenso de las microfilarias a la cámara anterior del ojo, la cual fue examinada con una lámpara de hendidura con magnificación de 25x o 32x por un observador bien entrenado. El estudio encontró que hay diferencias apreciables entre los observadores, e indicó que el hallazgo de microfilarias vivas “enrolladas” y/o de microfilarias muertas extendidas, es absolutamente característico

de la oncocercosis y no se observa en áreas no endémicas, en tanto que el infiltrado inflamatorio en torno a una microfilaria muerta, que se aprecia como una lesión en “copo de nieve”, de carácter fugaz y reversible, puede confundirse con lesiones de otra etiología y encontrarse en áreas no oncocercósicas. En consecuencia, la presencia de un número ≥ 20 de microfilarias vivas en la cámara anterior (MFCA) del ojo, o de microfilarias muertas reconocibles, constituye un indicador muy específico asociado al riesgo de desarrollo de lesiones oculares severas y ceguera (Cooper *et al.*, 1995).

Quizás el rasgo más distintivo de la oncocercosis en el foco sur es la elevada prevalencia de queratitis esclerosante. Ésta es una lesión inflamatoria crónica de la córnea, que se acompaña de penetración de vasos sanguíneos y pigmento en el estroma corneano, comenzando frecuentemente como una lesión semilunar inferior que luego se

hace confluyente, opacificando la córnea y pudiendo conducir a la ceguera. La queratitis esclerosante puede alcanzar entre los Yanomami de la Sierra de Parima y su piedemonte prevalencias del 18% en la población general, incrementándose su frecuencia con la edad y la intensidad de la infección.

DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO PARASITOLÓGICO

Detección de microfilarias en biopsia de piel

El diagnóstico de la oncocercosis se realiza principalmente por métodos parasitológicos, y en particular a través de la detección de estadios de transmisión como lo son las microfilarias (d) en la Fig. 2). Ya que las microfilarias de *O. volvulus* se alojan principalmente en la piel del hospedador humano, la biopsia cutánea exsangüe, incubada en un medio apropiado (solución salina fisiológica, usualmente con antibióticos para evitar la contaminación microbiana durante la incubación) constituye el método de elección (Yarzabal *et al.*, 1985a). Ya que la sensibilidad de este método diagnóstico aumenta con el número de biopsias tomadas y con el período de incubación de las mismas (Collins *et al.*, 1980) se recomienda incubar los trocitos de piel durante un mínimo de 8 horas y un máximo de 24 horas en placas de microtitulación debidamente rotuladas y protegidas de la evaporación.

A fin de obtener biopsias de un tamaño y peso relativamente homogéneos, se ha recomendado el uso de pinzas esclerocorneales (tipo Holth o tipo Walser) (Prost & Prod'hon 1978) adecuadamente esterilizadas antes de su uso en cada paciente durante estudios clínicos o epidemiológicos. En este último caso, la esterilización consiste en la inmersión de la mitad inferior del instrumento, a través de una secuencia de cinco pasos, en diferentes soluciones: glutaraldehído al 2%, alcohol al 70% y agua destilada. Las biopsias deben obtenerse de localizaciones corporales que aseguren una máxima probabilidad de diagnosticar como positiva una persona infectada (sensibilidad) y de diagnosticar correctamente la especie de filaria (especificidad). En el foco Amazónico, se ha demostrado una mayor concentración de microfilarias en la mitad inferior del cuerpo, particularmente cuando la intensidad de infección es relativamente baja, y por tanto se recomienda que las biopsias se tomen de las crestas ilíacas derecha e izquierda, para un número mínimo de dos biopsias por paciente (Yarzabal *et al.*,

1985a, Vivas-Martínez *et al.*, 2000b). En cuanto a la especificidad del método, la extracción de biopsia exsangüe debería reducir la probabilidad de encontrar microfilarias de *Mansonella ozzardi*, circulantes en sangre periférica. Sin embargo, sólo la adecuada caracterización morfológica de las microfilarias que se encuentren en la biopsia permitirá la correcta identificación del parásito. En algunas ocasiones, y particularmente cuando la carga microfilariana es elevada, pueden encontrarse microfilarias de *O. volvulus* en sangre y orina (Botto *et al.*, 1985).

El contenido de los pozos de las placas de microtitulación puede leerse con microscopio invertido, contando las microfilarias emergidas (Fig. 8) con un contador de células, o fijarse con solución de formaldehído para una concentración final del 2%. El contenido así fijado puede extenderse en láminas de microscopio, dejarse secar en posición horizontal, y teñirse con hematoxilina ácida de Mayer. Esto permitirá la coloración de la columna nuclear de las microfilarias, las cuales se identifican observando las láminas al microscopio.

Microfilarias en cámara anterior

Como se dijo anteriormente, la detección de microfilarias (vivas o muertas) en cámara anterior del ojo se emplea en evaluaciones oftalmológicas (ver sección *Lesiones oculares*). Se utiliza la lámpara de hendidura en recámara de observación oscurecida y para aumentar la sensibilidad del método el paciente ha debido colocar su cabeza entre las piernas durante 5 minutos previamente al examen oftalmológico.

Presencia de nódulos subcutáneos u oncocercomas

La palpación del cuerpo durante el examen clínico permite detectar la presencia de nódulos característicos, que son generalmente indolores



Fig. 8. Microfilarias de *O. volvulus*, Sierra de Parima.

y están situados cerca de prominencias óseas, así como registrar su número y ubicación. Estos nódulos albergan los vermes adultos. En el foco amazónico, la proporción de nódulos ubicados en la cabeza tiende a ser más alta que en los focos del norte del país, pero a su vez, la intensidad y localización anatómica de los oncocercomas varía con el nivel de endemidad. Las Tablas II y III presentan la información sobre localización de nódulos subcutáneos recabada para comunidades Yanomami situadas a lo largo de los ríos Ocamo y Orinoco.

El porcentaje de personas con nódulos palpables en las comunidades se ha utilizado en el África occidental para estimar el porcentaje de personas con microfilarias y por consiguiente la endemidad inicial de las comunidades. Ya que la palpación de nódulos es un método de evaluación parasitológica menos invasivo que la toma de biopsias de piel, la estimación de la prevalencia de infección por este método y su extrapolación a la prevalencia de microfilarias constituye un método de evaluación epidemiológica rápida (EER). En el foco amazónico, el grupo indicador para EER está constituido por personas de ambos sexos y mayores de 15 años de edad. La Fig. 9 muestra la relación entre la prevalencia de nódulos y la prevalencia de microfilarias. La prevalencia de nódulos en el grupo indicador debe ser multiplicada por un factor de 1,85 para obtener la prevalencia comunitaria de microfilarias.

MÉTODOS INDIRECTOS

Prueba de Mazzotti

La aplicación de la llamada prueba de Mazzotti está basada en la administración de

Tabla II. Ubicación anatómica de oncocercomas subcutáneos en el foco amazónico de oncocercosis humana (Vivas-Martínez et al., 2004)

Localización corporal	Nódulos	
	No.	Porcentaje
Cabeza	58	39,7
Torso superior	2	1,4
Brazos	1	0,7
Cresta ilíaca y región sacra	81	55,4
Glúteos	1	0,7
Piernas	2	1,4
Trocánter	1	0,7
Total	146	100,0

diethylcarbamazina (DEC), la cual produce un prurito característico debido a la muerte súbita de las microfilarias de *O. volvulus*. Dadas las elevadas intensidades de infección en algunas comunidades Yanomami no es recomendable utilizar la prueba de Mazzotti. Actualmente, se han diseñado pruebas tópicas tipo parche que aplican una pomada que contiene DEC para producir una reacción local. Este método tiene como objetivo el de reducir la toma de biopsias, y el de proporcionar métodos alternativos para detectar presencia de infección ya que la sensibilidad de la biopsia cutánea disminuye a medida que la intensidad de la infección decrece como resultado del control (Boatin et al., 2002).

Métodos de diagnóstico serológico

En principio, el diagnóstico serológico de una enfermedad parasitaria puede ser efectuado bien sea mediante la detección de antígenos circulantes, o la detección de anticuerpos específicos producidos por el hospedador contra el parásito. La detección de antígenos circulantes tiene la ventaja de permitir establecer la situación de infección presente en un individuo (en contraste con infección pasada o memoria inmunológica de infección, típica de las pruebas basadas en la detección de anticuerpos). Sin embargo, y a pesar de muchos intentos por parte de numerosos grupos de investigación, no ha sido posible desarrollar una prueba confiable para la detección de antígenos en oncocercosis. Esta situación contrasta con la de las filarisis linfáticas, para las cuales (y en particular para aquella causada por *Wuchereria bancrofti*), es posible cuantificar la presencia de antígeno filariano circulante. Es posible que la localización cutánea y subcutánea, respectivamente, de las microfilarias y adultos de *O. volvulus*, dificulte de alguna manera la liberación regular de antígenos (de excreción-secreción) en circulación periférica (Bradley et al., 2005). Ello no obstante, Arango et al., (1983) detectaron antigenemia en 17 de 24 (71%) sueros obtenidos de población Yanomami con

Tabla III. Ubicación anatómica de nódulos oncocercosis por nivel de endemidad (Vivas-Martínez et al., 2004)

Localización de los nódulos	Comunidades hipo- y mesoendémicas (%)	Comunidades hiperendémicas (%)	Subtotal
Cabeza	1 (1,7)	57 (98,3)	58
Resto del cuerpo	30 (37,0)	51 (63,0)	81
Subtotal	31	108	139

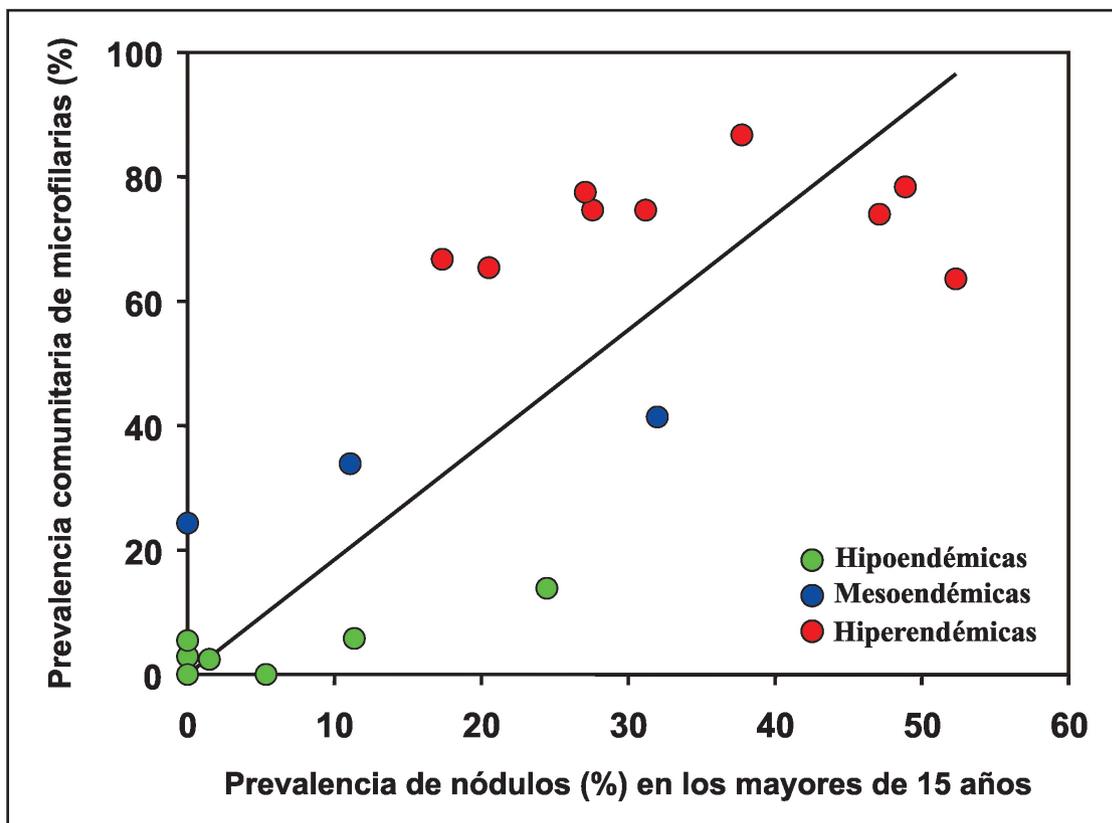


Fig. 9. La relación entre la prevalencia de nódulos palpables registrada en el grupo indicador y la prevalencia comunitaria de microfilarias en el foco amazónico

microfilarias en piel, y concluyeron que la presencia de antígenos circulantes, libres o en combinación con anticuerpos, participan en la patogenia de inmunosupresión de la inmunidad celular observada en oncocercosis severa generalizada.

Comúnmente, el diagnóstico serológico de la oncocercosis se ha circunscrito a pruebas de detección de anticuerpos. Los primeros intentos, basados en extractos crudos del parásito tuvieron el inconveniente de caracterizarse por una baja especificidad, debida a la extensa reactividad cruzada con anticuerpos producidos contra otros nemátodos. Posteriormente, se utilizaron fracciones antigénicas de bajo peso molecular enriquecidas con antígenos localizados en la superficie del parásito (Cabrera & Parkhouse 1987), que son reconocidas principalmente por inmunoglobulinas de los tipos IgG e IgE. Un diagnóstico más específico se logró mediante el desarrollo de pruebas directas e indirectas del ensayo inmunoenzimático (ELISA), al restringir los ensayos a la detección de IgG4. El ensayo directo de ELISA se basó en el aislamiento de una preparación antigénica de bajo peso molecular conteniendo dos antígenos en

particular (de 16,2 y 12,8 kDA), que resultó poseer una especificidad del 91% y una sensibilidad del 96% al probarse con sueros provenientes de áreas endémicas del foco sur de Venezuela como controles positivos y sueros de pacientes con *Mansonella ozzardi* como controles negativos (Cabrera *et al.*, 1989). La preparación de estas fracciones antigénicas, sin embargo, requiere de disponibilidad continua de material parasitario, y de técnicas e instrumentos para la extracción y purificación de los antígenos.

El desarrollo de pruebas basadas en antígenos recombinantes, obtenidos por las técnicas de hibridoma, permitió superar algunas de estas dificultades y detectar exposición a *O. volvulus* (Lobos *et al.*, 1991). Aunque el uso individual de estos antígenos resultó inicialmente en una baja sensibilidad, este obstáculo se subsanó al combinar varios de ellos en un así llamado cóctel de antígenos recombinantes (Bradley *et al.*, 1998). En particular, el cóctel que contiene tres antígenos de bajo peso molecular (OvMBP/10, OvMBP/11 y OvMBP/29) demostró tener una especificidad del 88% y una sensibilidad del 96% en poblaciones Yanomami de Unturán (Botto *et al.*, 1999).

La dificultad de detectar infección presente ha sido parcialmente superada al concentrarse en la detección de IgG4, ya que este tipo de inmunoglobulina está altamente relacionado con infección activa (Cabrera *et al.*, 1989). Para propósitos de monitoreo de programas de control es importante desarrollar una prueba rápida de campo que equilibre adecuadamente la sensibilidad y la especificidad. Una de las pruebas desarrolladas utiliza uno de los antígenos del cóctel anteriormente descrito, y detecta específicamente anticuerpos IgG4 en suero de pacientes infectados (Weil *et al.*, 2000). Su incorporación a ensayos inmunocromatográficos fue exitosa, pero la producción comercial de estas pruebas no ha continuado. Los nuevos fabricantes no han podido superar dificultades inherentes al tiempo de lectura de las pruebas, y aunque los prototipos iniciales se probaron con éxito en el Ecuador, no se dispone al presente, de una prueba inmunodiagnóstica rápida y eficiente para la vigilancia epidemiológica en áreas bajo control.

Métodos basados en la amplificación de ácidos nucleicos

Métodos basados en la detección de ADN (Harnett, 2002), permiten distinguir entre especies del género *Onchocerca* (Meredith *et al.*, 1989). También se han desarrollado sondas de ADN que permiten diferenciar entre cepas de *O. volvulus* de sabana y de selva, las cuales se consideran diferencialmente asociadas con características epidemiológicas y de patología ocular (Zimmerman *et al.*, 1992).

a) Diagnóstico en humanos. Pruebas basadas en la amplificación de ADN por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), y empleadas para la detección parasitaria en biopsias de piel (Zimmerman *et al.*, 1994a), o en muestras obtenidas por raspado de piel (Toé *et al.*, 1998) pueden proporcionar alternativas a los procedimientos de incubación de las biopsias y subsiguiente examen microscópico, o a la misma toma de biopsias, y han demostrado ser altamente sensibles, si bien la positividad por PCR no puede comprobar la existencia de microfilarias vivas (Hoerauf & Brattig 2002). El análisis de ADN de muestras de *O. volvulus* obtenidas en Guatemala y Brasil ha sugerido que las poblaciones parasitarias americanas están más estrechamente relacionadas con las de sabana del África occidental, que con las de selva (Zimmerman *et al.*, 1994b).

b) Diagnóstico en vectores. Como señalamos anteriormente, las sondas de ADN que se han venido

desarrollando, permiten distinguir *O. volvulus* de otras especies del mismo género que infectan al vector (Meredith *et al.*, 1989; Toé *et al.*, 1994). Todas estas sondas se han derivado de una secuencia repetida de 150 pares de bases que constituyen aproximadamente el 1% del genoma de *O. volvulus*. El uso de PCR permite amplificar esta secuencia, cuya presencia en muestras puede, a su vez, ser detectada mediante métodos que permiten su manifestación o visualización. Esto se logra al combinar las técnicas de PCR con el ensayo inmunoenzimático. A fin de agilizar el procesamiento de cientos o miles de moscas, tal como se obtienen durante la realización de evaluaciones entomológicas rápidas, el procedimiento ha evolucionado desde la detección de infección en moscas individuales hacia la detección en un número dado de grupos de moscas (pooles) que se analizan simultáneamente. El tamaño óptimo del pool puede variar entre especies vectoras, y para *S. guianense* en el foco amazónico es de 50 moscas (Gowtage-Sequeira *et al.*, 2002). La metodología estadística que permite estimar la prevalencia de infección en la muestra de moscas a partir de los resultados obtenidos en grupos de moscas ha sido presentada por Katholi *et al.*, (1995). En el foco sur de Venezuela se ha demostrado, en *S. guianense*, que el procesamiento de moscas por PCR proporciona resultados estadísticamente indistinguibles de aquellos obtenidos por disección manual (Gowtage-Sequeira *et al.*, 2002).

ASPECTOS BÁSICOS DE LA TRANSMISIÓN DE *O. volvulus*

Los únicos vectores que participan en la transmisión de *O. volvulus* son las llamadas moscas negras, o más comúnmente jejenes, pertenecientes al género *Simulium*. La primera vez que se incriminó a una especie de *Simulium* en la transmisión de esta infección fue en 1926, cuando Blacklock identificó a *Simulium damnosum* como el principal vector de oncocercosis en África. Sin embargo, ya Robles en 1916 sospechaba del papel de estas moscas en la transmisión de *O. volvulus* en Guatemala.

CONSIDERACIONES GENERALES EN LA INCRIMINACIÓN DE ESPECIES DE SIMULIDOS COMO VECTORES DE ONCOCERCOSIS

El hábito hematofágico exclusivo de las hembras (los machos no se alimentan de sangre) y la presencia en este grupo de insectos de un aparato bucal especializado en lacerar la piel y romper los vasos capilares a la hora de obtener una comida sanguínea, los hace particularmente adaptados a la ingestión de

las microfilarias de *O. volvulus* presentes en la piel o dermis. La sangre de animales vertebrados de sangre caliente (mamíferos y aves) es un recurso necesario en estos insectos para el desarrollo de sus huevos. Aunque ningún simúlido se alimenta exclusivamente de sangre humana (antropofagia), existen especies más zoofágicas (en las que predomina la ingesta de sangre animal) que otras. El alto grado de antropofagia es uno de los tres principales criterios a tomar en cuenta a la hora de incriminar a una especie de simúlido como vector de *O. volvulus*. El segundo criterio a considerar es que la especie, bajo condiciones naturales, presente niveles importantes de infección con los estadios infectantes (larvas L3) del parásito. Para ello, se realizan capturas entomológicas en campo y se llevan a cabo disecciones en el laboratorio para la detección de las larvas del parásito dentro del simúlido. Finalmente, la especie de jején debe presentar una alta susceptibilidad a la infección experimental con el parásito o alta competencia vectorial. Esto es, se debe comprobar experimentalmente que la especie de simúlido: i) tiene la habilidad fisiológica para adquirir las microfilarias de *O. volvulus*, a partir de una comida sanguínea proveniente de una persona portadora de microfilarias, ii) puede permitir el desarrollo de estas microfilarias hasta el estadio infectante (L3), y iii) es capaz de sobrevivir el período de incubación requerido y puede transmitir las larvas infectantes al humano en una subsiguiente comida sanguínea. Como un corolario de todo lo anterior, una especie de simúlido será un vector más eficiente, mientras sea comparativamente más antropofágico, presente una mayor competencia vectorial, y se halle en densidades por encima del umbral necesario para el establecimiento endémico de la enfermedad (Basáñez *et al.*, 2002).

Competencia vectorial

Uno de los aspectos claves de la competencia vectorial es la relación entre el número de microfilarias ingeridas y el número de larvas infectantes producidas por simúlido. La forma de esta relación va a estar determinada principalmente por todos aquellos mecanismos presentes en el insecto tendientes a regular la ingesta y desarrollo del parásito. Uno de estos mecanismos es la presencia de una estructura bucal en el simúlido compuesta de protuberancias quitinosas y afiladas, conocida como armadura cibarial (Fig. 10). Las especies de simúlidos vectores que poseen armadura dañan una proporción importante de microfilarias durante la ingesta lo cual reduce por una parte la mortalidad

del insecto inducida por el parásito pero también su competencia vectorial, particularmente cuando la oferta de microfilarias en la piel de los infectados es baja (Basáñez *et al.*, 1995). Estas especies requieren de un umbral de densidad de picada relativamente alto a fin de introducir la infección y lograr su persistencia en el tiempo (Basáñez & Ricádez-Esquinca 2001). Por el contrario, las especies de simúlidos vectores que carecen de esta estructura tenderán en promedio a desarrollar una mayor proporción de larvas infectantes de *O. volvulus* en relación a la ingesta de microfilarias, lo cual les confiere una relativa mayor eficiencia vectorial a densidades microfilarianas bajas (Basáñez *et al.*, 1995). La relevancia de las cargas microfilarianas estriba en que, en el contexto de programas de control con ivermectina, dichas densidades disminuirán notablemente en piel, favoreciendo a aquellas especies de vectores que exhiban una mayor infectividad, por microfilaria, a cargas bajas (como por ejemplo, *S. guianense* en el foco amazónico).

La presencia o ausencia de un cibario armado no es el único determinante de la competencia vectorial de una especie de simúlido. Otros factores incluyen la matriz peritrófica (que rodea la comida sanguínea y precede a la digestión de la sangre) (Reid & Lehane 1984), y la capacidad innata o adquirida por parte del

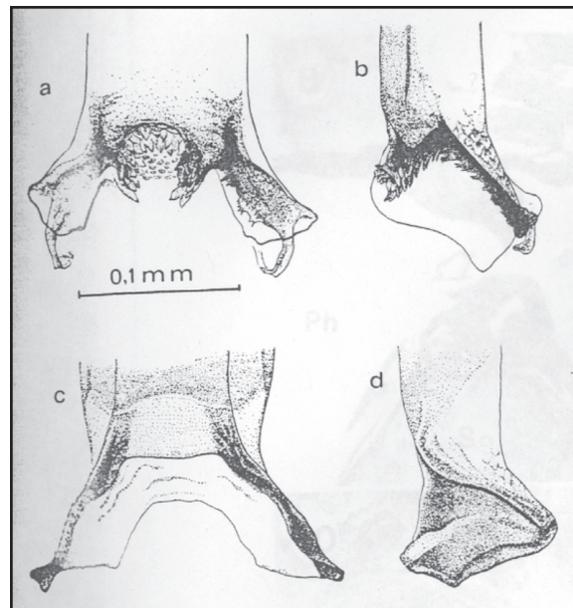


Fig. 10. Dibujo representando el cibario de especies de simúlidos con armadura cibarial presente (a y b), y ausente (c y d); vistas frontales (a y c) y laterales (b y d) (Omar & Garms, 1975)

insecto de defenderse inmunológicamente frente a la agresión representada por el parásito (Ham, 1992).

Además de la adquisición de cierta inmunidad por parte de los simúlidos (en la cual posiblemente intervienen lectinas, hemocitos, y componentes humorales de la hemolinfa, entre otros), los simúlidos pueden ser naturalmente refractarios al desarrollo larvario de *O. volvulus*. Como ejemplo, citamos las poblaciones de *Simulium exiguum* que habitan en los raudales de Culebra, cercanos a Puerto Ayacucho, en el Estado Amazonas. Si bien esta especie pica al hombre con voracidad, y es capaz de ingerir microfilarias de *O. volvulus* y de permitir su paso hacia el tórax del simúlido, estas larvas no prosiguen su desarrollo. Esta población es, pues, naturalmente refractaria al desarrollo de *O. volvulus* (Basáñez *et al.*, 2000).

En mosquitos vectores de filiaris linfática, se ha comprobado que la susceptibilidad está genéticamente determinada (Townson & Chaithong, 1991). Debido a la dificultad de obtener colonias permanentes de simúlidos en el laboratorio, la genética de estos insectos no ha sido investigada en profundidad. Los estudios citogenéticos (cromosómicos), sin embargo, han permitido demostrar que las especies que podemos diferenciar morfológicamente (morfoespecies), están compuestas por grupos de especies morfológicamente indistinguibles pero citogenéticamente diferenciables, llamadas citoespecies. Las especies de simúlidos son por tanto, en su mayoría, complejos de especies. La competencia vectorial estará influenciada por la citoespecie a la cual pertenece una población dada.

Densidad de vectores y tasas de picada

a) Tasa de picada. La transmisión de la oncocercosis es el producto de la continua exposición de los humanos a las picadas de los vectores. De allí que la determinación del grado de exposición del hospedador, medida a través de la cuantificación de la densidad de picada del vector sobre el humano, sea uno de los parámetros de transmisión más importantes utilizados en los programas de control de oncocercosis. El indicador más común de este grado de contacto hombre-vector es la tasa de picada anual, la cual describe el número potencial de picadas de jején que recibe una persona durante un año en un área endémica, a máximos niveles de exposición (Duke, 1968).

b) Tasa anual de picadas infectantes. Ya que las únicas picadas que pueden resultar en una infección exitosa del hospedador humano son aquellas efectuadas por

hembras infectantes, se estima la tasa de picadas infectantes al multiplicar la tasa anual de picada por la proporción de hembras infectantes (portadoras de larvas L3) obtenida por disección o por PCR (ver sección *Diagnóstico de vectores*).

c) Potencial anual de transmisión. Cuando la tasa anual de picadas infectantes se multiplica por el promedio de larvas L3 por mosca infectante, se obtiene el potencial anual de transmisión, que cuantifica el número de L3 potencialmente inoculadas por persona por año.

d) Tasa de picadas por hembras paras. Otra medida comúnmente usada es la de estandarizar la tasa de picada en función de la proporción de hembras paras (hembras que han experimentado al menos un ciclo gonadotrófico, ver definición más abajo, y que por tanto han adquirido una comida sanguínea previamente, lo cual ha incrementado la probabilidad de que hayan adquirido el parásito).

Ya que la transmisión de la oncocercosis es raramente perenne (a lo largo de todo el año) con la misma intensidad, una manera más apta de cuantificar la transmisión es la de discriminar las tasas de picada, de picadas infectantes, o de picadas por hembras paras, por mes, día y hora. Las así llamadas tasas de picada mensuales u horarias permiten, en consecuencia, identificar aquellas estaciones, períodos, u horas del día, durante los cuales la transmisión de *O. volvulus* es más elevada.

Resumiendo, la intensidad de la transmisión de la oncocercosis se relaciona de manera directa con: i) la proporción de insectos hembra que sobreviven y son capaces de desarrollar el estadio infectante para los humanos (larvas L3) después de haber ingerido microfilarias, ii) el número de larvas L3 producidas por mosca infectante, y iii) la densidad de picada sobre humanos de la especie de simúlido considerada. Todos estos factores en conjunto, además de la distribución espacial de la especie, determinan en gran parte el nivel de endemidad y la severidad de esta infección en un área endémica dada.

CICLO DE VIDA Y BIOLOGÍA DE LOS SIMÚLIDOS

El ciclo de vida de un simúlido pasa por cuatro fases o estadios de metamorfosis conocidos como huevo, larva, pupa y adulto; es decir los simúlidos son holometábolos (Fig. 11). Las fases inmaduras son acuáticas. La asociación de estos insectos y de las poblaciones humanas afectadas con

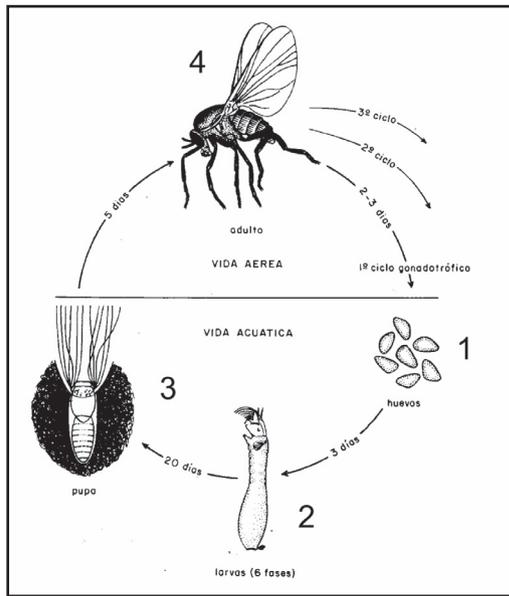


Fig. 11. Ciclo de vida de los simúlidos, vectores de oncocercosis (Ramírez-Pérez, 1977)

el ecosistema acuático de río es lo que le ha dado el nombre a la oncocercosis de “ceguera de los ríos”.

El ciclo de vida de estos insectos se cumple, en la zona tropical, en aproximadamente 20 días (Ramírez-Pérez, 1977). Las hembras maduran sus huevos (entre 200–500 por mosca) a partir de una comida sanguínea y los depositan (oviposición) en masas compactas sobre sustratos tales como rocas o piedras, plantas acuáticas y diversos tipos de vegetación sumergida o colgante presente en la corriente de quebradas y ríos (numeral 1 en Fig. 11). Los huevos eclosionan a los 2–4 días posterior a la oviposición, dando origen a las larvas (numeral 2), las cuales a su vez pasan por 6–9 estadios larvales. Estas permanecen adheridas a los sustratos y se alimentan mediante filtración de microorganismos y materia orgánica en suspensión en la columna de agua. A las 2–3 semanas, se transforman en pupas (3), y a los pocos días, emergen los adultos (4). Las especies tropicales se caracterizan por presentar varias generaciones por año. Posteriormente a la emergencia del adulto a partir de la pupa, la hembra busca un hospedador a fin de procurar una comida sanguínea. La actividad de los simúlidos es diurna (desde el amanecer hasta el atardecer), existiendo picos de actividad a determinadas horas del día dependientes de la especie, estación, condición climática, edad fisiológica, la disponibilidad y localización de los hospedadores, y la distancia de los asentamientos humanos en relación con los criaderos del vector.

El período gonadotrófico constituye el intervalo de tiempo, usualmente entre 2–4 días en especies tropicales, entre dos comidas sanguíneas consecutivas, lo cual incluye la búsqueda e ingesta de sangre, la oviposición, y la búsqueda de la próxima comida sanguínea. Una hembra puede sobrevivir varios ciclos gonadotróficos durante su vida. En promedio, la expectativa de vida del vector es de aproximadamente 1–2 semanas, lo cual no debe confundirse con la longevidad máxima que puede ser hasta de 1–2 meses. Ya que el desarrollo del parásito en el vector requiere de aproximadamente una semana, una hembra que haya adquirido microfilarias durante su primera comida sanguínea, podrá transmitir larvas infectantes durante su segunda, o más probablemente, su tercera comida sanguínea. De allí que mientras más longeva sea una hembra, mayor probabilidad tiene de transmitir al parásito *O. volvulus* en caso de que lo haya adquirido previamente.

ESPECIES VECTORAS DE ONCOCERCOSIS EN EL FOCO AMAZÓNICO

Tres especies de simúlidos están involucradas en la transmisión de oncocercosis en el foco amazónico: *Simulium guianense*, *S. incrustatum* y *S. oyapockense*. Estudios recientes han demostrado que las variaciones en la distribución espacial (altitud, localidad, tipo de río) y temporal (estación) en las actividades de picada de estas especies, así como sus contrastantes eficiencias vectoriales contribuyen de manera diferencial a la exposición y transmisión de *O. volvulus* en este foco (Basáñez *et al.*, 1988; Shelley *et al.*, 1997; Vivas-Martínez *et al.*, 1998; Grillet *et al.*, 2001a).

Simulium guianense (Fig. 12) es más abundante durante las transiciones estacionales (sequía-lluvia, lluvia-sequía) en las zonas de sabana de altura de las áreas hiperendémicas donde es el principal vector de *O. volvulus*. Esta especie carece de armadura cibarial, presenta un máximo de actividad de picada hacia el final del día, una relativa baja densidad de picada (media = 40 picadas de hembras para / persona / día; intervalo = 4–350 moscas), pero una alta competencia vectorial (Basáñez *et al.*, 1995; Grillet *et al.*, 2001a).

S. incrustatum, con una competencia vectorial intermedia debido a la presencia de armadura cibarial, juega un papel importante en la transmisión

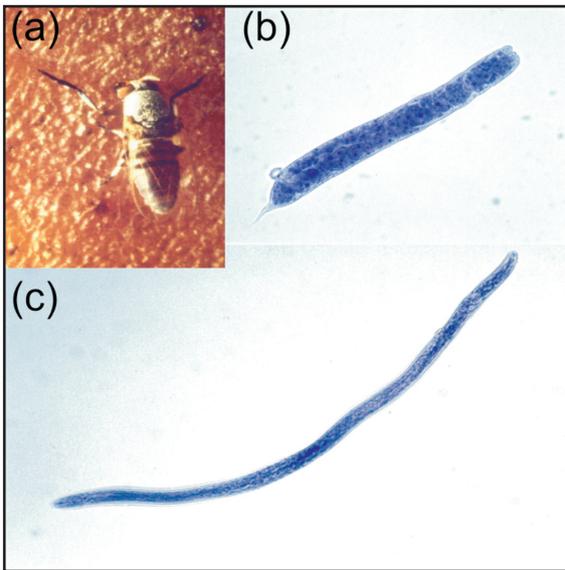


Fig. 12. *Simulium guianense* (a); larva L1 (b) y larva L3 (c) de *O. volvulus* obtenidas por disección en Sierra de Parima

de oncocercosis en niveles medios de altitud (zonas hiperendémicas y mesoendémicas), principalmente en el eje fluvial Ocamo-Putaco. En este eje fluvial, la especie predomina durante la época de lluvia y principios de la estación seca, cuando la población adulta está compuesta principalmente por hembras paras (densidad de picada media = 180 hembras / persona / día; intervalo = 60–390 moscas) que pican principalmente en la mañana (Grillet *et al.*, 2005).

Finalmente, *S. oyapockense* es la especie dominante en los bosques y valles fluviales hipoendémicos de tierras bajas de la región del Alto Orinoco, donde esta especie es altamente antropofágica, picando casi todo el día (densidad de picada media = 1920 picadas / persona / día; intervalo = 1500–3300), comportamiento que compensa su baja competencia vectorial, producto, en parte, de poseer una armadura cibarial bien desarrollada (Basáñez *et al.*, 1988; Shelley *et al.*, 1997; Vivas-Martínez *et al.*, 1998; Grillet *et al.*, 2001a).

En la Tabla IV se observan algunos resultados correspondientes a evaluaciones entomológicas llevadas a cabo en localidades centinelas seleccionadas en el marco del programa de control de oncocercosis en el foco amazónico, con el objetivo de determinar diversos índices o parámetros de transmisión, a saber, tasas de paridad, tasas de picada (TP), índices de infección (TIP) e infectividad (TI), de las tres especies de simúlidos. *Simulium*

incrustatum prevalece en las localidades centinela de Awei-theri y Pashopeka, mientras *S. guianense* es la especie predominante en las de Coyowë-theri y Niyayowë-theri. El porcentaje de moscas infectadas con larvas de *O. volvulus* de cualquier estadio (tasa de infección parasitaria) tiende a ser más elevado en *S. guianense* que en *S. incrustatum* y *S. oyapockense*. Con excepción de la pequeña muestra de ejemplares de *S. oyapockense* disecados para Pashopeka, el porcentaje de moscas infectantes (tasa de infectividad, con larvas L3), es más elevado en *S. guianense* en Coyowë-theri y Niyayowë-theri, que en el resto de las especies. Las tasas de picada de *S. oyapockense* son sumamente elevadas en las localidades de tierras bajas (aproximadamente 2000 por persona por día), pero el número de L3 por mosca es bajo (0.0008). En Coyowë-theri y Niyayowë-theri, el potencial anual de transmisión es de unas 2000 larvas L3 por persona por año. Entre estos dos extremos, se situarían las localidades de Maweti, Pashopeka y Awei-theri, con potenciales anuales de transmisión oscilando entre 90 y 500. Las variaciones espaciales, estacionales, y diarias en las tasas de picada de las hembras paras de simúlidos en el foco sur apuntan a que las tasas de paridad, y presumiblemente de infectividad, son más elevadas en los meses de menor precipitación y de transición entre las épocas de mayor y menor pluviosidad (Grillet *et al.*, 2001a).

INMUNOLOGÍA

Los estudios sobre la respuesta del sistema inmunológico de los individuos con oncocercosis han aumentado la comprensión de los mecanismos involucrados tanto en la infección como en la inmunopatología de esta parasitosis (Pearlman 2003). La presencia de individuos aparentemente no infectados pero sí expuestos en áreas de transmisión activa, ha sido citada como evidencia de la existencia de putativos inmunes. Sin embargo, puede decirse que no hay evidencia directa en favor de la existencia de inmunidad protectora adquirida en la oncocercosis (Bradley *et al.*, 2005). Aquellos casos donde la microfilarodermia continúa aumentando con la edad, tal como se observa en comunidades hiperendémicas Yanomami (Fig. 6), podrían explicarse por niveles de exposición a los vectores que cambian con la edad (Filipe *et al.*, 2005), o por fenómenos de inmunosupresión o inmunotolerancia.

a) Respuesta inmune humoral. La respuesta inmune humoral (mediada por anticuerpos) no está afectada, y en aquellos individuos infectados con elevadas

Tabla IV. Índices entomológicos pre-ivermectina en comunidades centinela del foco amazónico

Localidad y altura	Año	Especie Simulium	Totaldisecado	Paridad (%)	TIP(%)	TI(%)	TPdiaria	TPanual	No. L3 / mosca
Maweti‡ (140 m)	1995	<i>S. oyapockense</i>	8.878	76%	0,16	0,01	1.776	648.240	0,0008
Awei-theri (162 m)	1995-1997	<i>S. incrustatum</i>	1.598	68%	1,50	0,00	521	190.341	-
Pashopeka (240 m)	1995-1997	<i>S. incrustatum</i>	1.414	50%	1,70	0,14	270	98.438	0,0014
Awei-theri (162 m)	1995-1997	<i>S. oyapockense</i>	573	61%	0,52	0,00	130	47.506	-
Pashopeka (240 m)	1995	<i>S. oyapockense</i>	71	61%	1,41	1,41	25	9.052	0,0100
Coyowé (250 m)	1982-1993	<i>S. guianense</i>	29.490	61%	6,07	0,37	669	244.325	0,0073
Niyayowé (950 m)	1982-1987	<i>S. guianense</i>	4.742	71%	3,30	0,65	352	128.480	0,0141

‡ Maweti-theri no es comunidad centinela del programa de control del foco sur pero se muestran datos por ser una localidad típica de *S. oyapockense*, TIP = tasa de infección parasitaria (con larvas de cualquier estadio); TI = tasa de infectividad (con larvas L3).

cargas microfilarianas, que sin embargo, aparentan ser asintomáticos (condición referida como oncocercosis generalizada), la respuesta de anticuerpos específicos muestra ser vigorosa (Ottesen 1995). En particular, la clase de citoquinas y anticuerpos producidos por dichos individuos frente a antígenos del parásito, sugieren que la respuesta inmunológica está polarizada hacia lo que se conoce como el tipo TH2, caracterizada por altos niveles de interleukinas IL-4, IL-5 e IL-10, y de inmunoglobulinas IgG4 e IgE. También se incrementan los niveles de complejos inmunológicos circulantes, cuyo papel es aún poco conocido (Yarzabal *et al.*, 1983; Bradley *et al.*, 2005). Estudios sobre el papel que juegan las diferentes subclases de inmunoglobulinas (Ig) han identificado la IgG4 como un indicador de infección activa en oncocercosis (Ogunrinade *et al.*, 1992), tal como ha sido demostrado en filiarisis linfáticas. Sin embargo, la IgG1 puede estar más relacionada con un estado de transmisión actual en la comunidad; es decir, con la exposición de miembros de dicha comunidad a las larvas infectantes del parásito (Bradley *et al.*, 1993).

b) Respuesta inmune celular. En contraste a la respuesta humoral, en los individuos con infección patente, es decir, con microfilarias en piel, existe una disminución marcada de la respuesta inmune celular (linfocitos) frente a los antígenos de *O. volvulus*, que no se observa en individuos no infectados o con infección pre-patente (expuestos pero donde el parásito no ha alcanzado su madurez reproductiva). Las características de la intradermoreacción (luego de la inyección subcutánea de antígenos parasitarios)

sugieren que la respuesta de hipersensibilidad retardada (mediada por células), está asimismo suprimida (Arango *et al.*, 1983). La observación de que después de una dosis de tratamiento microfilaricida con ivermectina la proliferación celular se recupera (Soboslay *et al.*, 1992), sugiere que los antígenos liberados por las microfilarias son los responsables por la mayor parte de la depresión de la inmunidad celular. El mecanismo mediante el cual la respuesta inmune celular se encuentra afectada probablemente involucra la interleukina-10 (Cooper *et al.*, 1998). Los individuos calificados como putativos inmunes, no presentan depresión de la reacción de hipersensibilidad retardada, y demuestran una vigorosa proliferación celular frente a antígenos del parásito en comparación con aquellos con microfilarodermia. Asimismo, exhiben bajos niveles de IgG1, IgG4, e IgE (Elson *et al.*, 1995), y por tanto se ha considerado que la respuesta inmunológica de los putativos inmunes está, de alguna manera, polarizada hacia el tipo TH1. Está por demostrarse que esta respuesta protectora sea innata o adquirida.

c) La dicotomía TH1/TH2. La opinión prevaleciente ha sido que existen dos poblaciones separadas de linfocitos T-ayudadores, TH1 y TH2, las cuales se regulan mutuamente de manera inhibitoria. Una población de células ganará a expensas de la otra, con el resultado de que hay un desbalance en la razón de TH1/TH2 en la mayoría de las infecciones helmínticas hacia el tipo TH2 de respuesta. Las células TH1 son responsables principalmente de la respuesta inmune mediada por células, mientras que las células

TH2 elevan la producción de IgE, IgG4, y el nivel de eosinófilos (Maizels & Yazdanbakhs, 2003). Sin embargo, la descripción de la anergia en oncocercosis generalizada como un fenómeno meramente debido a una polarización hacia TH2 es actualmente considerada como una simplificación. Por una parte, investigaciones recientes han revelado la existencia de respuestas de hipersensibilidad retardada de tipo II, inducidas por reacciones dependientes de células del tipo TH2, pero con presentación clínica semejante a la hipersensibilidad retardada clásica. Hasta ahora, una respuesta normal de intradermoreacción frente a antígenos de *O. volvulus* había sido interpretada como una respuesta saludable del tipo TH1. Falta por determinar si la hipersensibilidad retardada en oncocercosis es mediada por TH1 o por TH2 (Hoerauf & Brattig, 2002). Por otra parte, la respuesta de los putativos inmunes es en realidad una respuesta mixta TH1/TH2, siendo interferón gamma (IFN- γ) e IL-5 las citoquinas predominantes entre los putativos inmunes. Los niveles de IgG3 también están elevados en los putativos inmunes en comparación con los individuos que padecen oncocercosis generalizada. Sin embargo, la relación entre IgG3 y TH1 no ha sido documentada. No está claro como una respuesta del tipo TH1 puede explicar inmunidad contra las larvas L3, el estadio contra el cual los putativos inmunes estarían reaccionando más vigorosamente. Modelos animales sugieren la mediación de TH2 frente a antígenos de larvas infectantes (Hoerauf & Brattig, 2002).

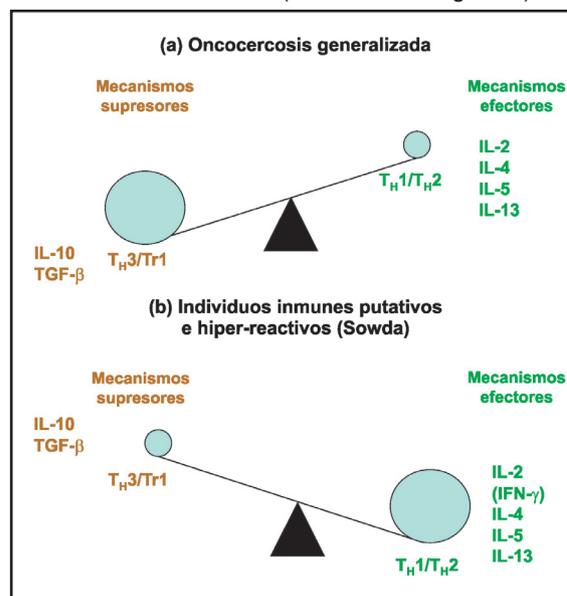
d) El papel de las células T-reguladoras. Otra línea de evidencia contra la mera dicotomía TH1/TH2 es el hecho de que luego de terapia microfilaricida con ivermectina, la recuperación de la proliferación celular mencionada anteriormente incrementa tanto la respuesta TH1 como la TH2, en lugar de inducir una simple cambio hacia TH1. En individuos con oncocercosis generalizada, el tratamiento con ivermectina también conduce a una reducción significativa de los niveles de IL-10. Se requiere además, de la neutralización de otra citoquina inmunosupresora, como el factor transformador de crecimiento celular beta (TGF- β).

La explicación de estas observaciones yacería en que en realidad, existe una tercera rama de células T-ayudadoras, la cual está asociada con la hipoproliferación celular ante antígenos parasitarios y que a su vez puede suprimir tanto la respuesta de tipo TH1 como TH2. Tanto la interleukina IL-10 como el TGF- β son producidas por células T-reguladoras (Doetze *et al.*, 2000). Se ha sugerido, en consecuencia, que la

respuesta inmunosupresora en oncocercosis crónica sea definida en términos de TH3/Tr1 (linfocitos T-ayudadores de tipo 3 o linfocitos reguladores de tipo 1), a fin de subrayar que la inmunodepresión observada en infecciones por helmintos requiere de un tercer tipo de respuesta, no-TH1 / no-TH2. La Fig. 13 resume el nuevo modelo de balance entre los mecanismos inmunológicos supresores y efectores en la oncocercosis. Como apuntamos anteriormente, la presencia de microfilarias es esencial para el mantenimiento de la inmunosupresión, ya que el tratamiento con ivermectina restablece la habilidad de montar una respuesta efectora que vuelve a suprimirse a medida que las microfilarias recolonizan la piel.

De una importancia aún mayor para la comprensión de la interacción entre la infección por *O. volvulus* y otros parásitos y patógenos, es la pregunta de si la respuesta celular, alterada por la oncocercosis, también está suprimida frente a otros antígenos. Esto conduciría a un estado de inmunodepresión generalizada que dejaría a los individuos con oncocercosis más susceptibles a otras infecciones,

Fig. 13. Modelo del balance entre mecanismos efectores y supresores en la respuesta inmunológica frente a la oncocercosis (Hoerauf & Brattig 2002)



En la oncocercosis generalizada (a), los mecanismos efectores dependientes de TH1 y TH2 están deprimidos por IL-10 y TGF-beta; se encuentran células T-reguladoras (Tr) específicas para *O. volvulus*. En los individuos putativamente inmunes (y en pacientes con la forma hiper-reactiva de Sowda) (b), prevalecen los mecanismos efectores dependientes de TH1 y TH2, conduciendo al ataque inmunológico dirigido hacia larvas L3 (en los inmunes putativos) o microfilarias (pacientes con Sowda). IL: interleukina; IFN- γ : interferón gamma; TH: células T-ayudadoras; Tr1: células T-reguladoras; TGF- β : factor de transformación de crecimiento celular beta.

o incapaces de seroconvertir exitosamente luego de ser vacunados. Una respuesta disminuida tanto en lo celular como en lo humoral frente a la vacunación con el toxoide tetánico se ha observado en pacientes con oncocercosis (Cooper *et al.*, 1998), pero la respuesta humoral permanece inalterada frente a la vacunación contra la rubéola, o con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) contra la tuberculosis (Kilian & Nielsen 1989).

TRATAMIENTO Y CONTROL

PERCEPCIÓN DEL PROBLEMA POR LOS YANOMAMI

La percepción de la enfermedad es un aspecto complejo, en particular cuando se trata de un pueblo indígena como el Yanomami, que permaneció relativamente aislado hasta hace poco tiempo. Son diversas las investigaciones antropológicas realizadas en el ámbito de salud de las comunidades Yanomami, tanto en Brasil como en Venezuela. Se expondrá aquí el análisis realizado por Lizot (2001), por referirse en su ensayo de manera particular a la oncocercosis y a los pueblos indígenas Yanomami que habitan la región del Alto Orinoco. De acuerdo con este autor, las interpretaciones Yanomami asociadas con los síntomas de la oncocercosis, están ubicadas en la teoría general de las enfermedades elaborada por ellos. Según dicha teoría, las enfermedades tienen causas sobrenaturales o mágicas y sólo los shamanes son capaces de tratarlas en un contexto tradicional (Lizot, 2001). Sin embargo, de acuerdo a la teoría Yanomami sobre el origen de las enfermedades, la acción del médico occidental y la del shaman Yanomami no entran en conflicto, son complementarias. Este elemento es de gran importancia para la concepción e implementación de acciones encaminadas a mejorar la salud del pueblo Yanomami.

Para Lizot, los síntomas asociados con la oncocercosis no se ubican, sino de manera aislada, en el sistema de representaciones del sistema salud-enfermedad de los Yanomami. Este autor señala, que a pesar de que los Yanomami no tienen un vocablo para designar la oncocercosis, poseen una interpretación parcial para cada uno de los síntomas correspondientes, que no están asociados entre sí. También poseen vocablos específicos para designar no sólo a los jevenes vectores en general, sino a las distintas especies en particular (como se describió anteriormente), aunque estas descripciones no se

asocian, obviamente, a la presencia de la enfermedad. En el caso de los nódulos, éstos se designan con un término genérico no específico. En la parte del foco amazónico que corresponde a Venezuela, se utiliza la palabra *shimokore*, que designa tumoraciones de tamaño pequeño. En Brasil y en Parima, se ha referido el uso del término *ōrã*, que designa “chichones” o quistes de mayor tamaño que el de los nódulos oncocercósicos. A pesar de que los nódulos son considerados manifestaciones benignas y los Yanomami no tienen explicación alguna acerca de sus causas, son motivo de vergüenza para los sujetos portadores de los mismos (Lizot, 2001).

Con respecto a ciertos efectos visibles de la oncocercosis, como el aspecto apergaminado de la piel y las lesiones que aparecen en estadios más avanzados de la enfermedad, estas son interpretadas como consecuencia del uso de *hëri*, el cual es un término genérico que agrupa la utilización de una gran variedad de sustancias mágicas que afectan la salud de la persona que es víctima del ataque shamánico. Lizot afirma que sólo dos sustancias se pueden relacionar con la oncocercosis: el uso del *kramosi* y el uso del *nashi kosiki*. El *kramosi* se refiere a las escamas de una mariposa nocturna (polilla), y el *nashi kosiki* es una planta no identificada. En relación con el prurito o picazón característicos de la oncocercosis, los Yanomami usan el nombre genérico de *shihiti*, usado para todas las irritaciones cutáneas que provocan picazón, pero que nunca se atribuyen al uso del *hëri* (Lizot, 2001).

MÉTODOS PARA EL CONTROL Y ELIMINACIÓN DE LA ONCOCERCOSIS

Control por nodulectomía

Entre las medidas usadas contra el parásito, se encuentra la nodulectomía, que consiste en remover los nódulos, particularmente de la cabeza. Se considera una estrategia para el tratamiento de los individuos infectados, ya que los gusanos contenidos en ellos pueden producir altas concentraciones de microfilarias cerca de los ojos, incrementando el riesgo de lesiones oculares (Fuglsang & Anderson, 1977). Esta observación, originó la creación de las brigadas de nodulectomías desde el año 1928 en Guatemala y México, las cuales siguen siendo un componente importante de las campañas de control en estos países. Sin embargo, la nodulectomía aislada, se considera insuficiente como estrategia efectiva porque sólo una proporción de los gusanos adultos vive en

nódulos palpables. El impacto de estas campañas en la transmisión ha sido controversial y se ha planteado la necesidad de su evaluación a través de estudios epidemiológicos. El uso de modelos matemáticos ha permitido analizar su beneficio cuando se aplica en conjunto con la distribución de ivermectina (Basáñez & Ricardez-Esquinca, 2001).

Control de vectores

Las medidas de control vectorial están dirigidas básicamente a las larvas de *Simulium*. En África occidental el programa de control, iniciado en 1975 y concluido en el 2002, se basó principalmente en la aplicación aérea semanal de insecticidas sobre los criaderos de *Simulium damnosum*. Este programa logró reducir la transmisión a casi cero en 90% de área endémica de sabana (unos 600.000 km²). En las áreas selváticas el impacto fue más limitado (Davies 1994). En América Latina, el control vectorial ha sido intentado en Guatemala; este fue llevado a cabo en un área de 93.1 km² durante un período de seis años y las tasas de picada de *S. ochraceum* fueron reducidas a menos de 2/persona/hora (Ochoa *et al.*, 1997). A pesar de esto, se han señalado los altos costos de las operaciones y su impracticabilidad en áreas donde las comunidades se encuentran dispersas en pendientes empinadas. En las áreas de selva de América del Sur, los métodos larvicidas no son prácticos por el costo que implica su uso tanto en los grandes ríos, como en los más pequeños, numerosos e inaccesibles ríos cerca de comunidades que se encuentran dispersas en la selva.

Control por quimioterapia

a) Dietilcarbamazina y suramina: limitaciones para su uso. Los agentes quimio-terapéuticos disponibles hasta finales de la década de los ochenta fueron la dietilcarbamazina (DEC) y la suramina sódica, siendo la primera una droga microfilaricida y la segunda de acción macrofilaricida. Las limitaciones asociadas con el régimen de tratamiento, y los efectos secundarios severos que su administración provoca, impidieron continuar con el uso de estas drogas en campañas masivas de control de la oncocercosis. En la actualidad la droga de elección para el tratamiento comunitario es la ivermectina.

b) Ivermectina: efecto sobre la morbilidad y la transmisión. La ivermectina es una lactona macrocíclica que causa parálisis en muchos nemátodos y artrópodos. Fue usada en el área de salud veterinaria por muchos años hasta que en 1982, se demostró que era efectiva en la oncocercosis humana (Aziz *et al.*,

1982), y finalmente fue incluida en programas de control a gran escala a partir de 1988. La ivermectina mata las microfilarias en piel y evita su liberación del útero de la hembra adulta. A dosis orales de 150 µg/kg de peso la droga es segura y reduce el número de microfilarias a niveles muy bajos por al menos un año con reacciones oftalmológicas mínimas (Dadzie *et al.*, 1987). Los criterios de exclusión para la administración de ivermectina (recomendados por los fabricantes) incluyen: mujeres embarazadas, mujeres amamantando en la primera semana después del parto, niños menores de cinco años o con menos de 15 kg de peso y personas en malas condiciones de salud o con enfermedades del sistema nervioso central (Goa, 1991). Los efectos adversos reportados con mayor frecuencia después de las primeras administraciones de ivermectina son reacciones cutáneas, incluyendo prurito, dolores músculo-esqueléticos, fiebre, edema de cara, articulaciones y miembros, dolores de cabeza y vértigo, linfadenopatía, y reacciones oculares, así como, en raras ocasiones, hipotensión postural. Estos efectos son normalmente leves y autolimitados (Zea-Flores *et al.*, 1992).

La distribución masiva de ivermectina es la estrategia de intervención fundamental dentro de los programas de control actuales, por lo que es importante discutir la evidencia de su efecto sobre la morbilidad y la transmisión de la oncocercosis para el logro de los objetivos de la iniciativa regional.

Con respecto a la morbilidad ocular, el tratamiento con ivermectina ha resultado en la regresión de lesiones tempranas y avanzadas del segmento anterior del ojo, mientras su impacto sobre las lesiones del segmento posterior es menos marcado (Ejere *et al.*, 2005). A pesar de que se ha reportado mejoría de la agudeza visual en estudios longitudinales (Emukah *et al.*, 2004), no existe todavía evidencia sobre cambios significativos en la misma en ensayos clínicos controlados (Ejere *et al.*, 2005). En relación con su efecto sobre las lesiones de piel y el prurito asociado, la evidencia no es concluyente. No obstante, hay estudios que demuestran una reducción en la prevalencia y severidad de los signos agudos, principalmente erupciones papulares (Brieger *et al.*, 1998). También se ha reportado disminución de la severidad de signos crónicos como liquenificación, atrofia e incluso inglete colgante (Burnham, 1995). Actualmente, se reconoce que la estrategia de control con ivermectina ha tenido un impacto beneficioso en las comunidades en términos de la morbilidad

asociada a oncocercosis (Tielsh & Beeche, 2004). Ya que la ivermectina es principalmente microfilaricida, se espera, después de tratamientos regulares, un impacto importante sobre la capacidad del reservorio humano de microfilarias de infectar al vector.

La evidencia más convincente acerca del impacto de la ivermectina sobre la transmisión procede de los estudios hechos en Guatemala, donde se demostró la reducción en el potencial de transmisión en ciertas localidades, y en Ecuador donde se demostró interrupción de la transmisión. Estos estudios indican que si la cobertura de la población es alta; el tratamiento se distribuye dos veces por año; el área tratada es grande, y el vector es relativamente poco eficiente (ej. *S. ochraceum* en Guatemala y *S. quadrivittatum* en Ecuador), entonces la ivermectina puede reducir la transmisión efectivamente (Collins *et al.*, 1992; Cupp *et al.*, 1992; Guderian *et al.*, 1997). Aún cuando las coberturas sean bajas (ej. 30%), la reducción en el reservorio de microfilarias ha resultado en una reducción proporcional en la intensidad de transmisión por *S. damnosum* (Chavasse *et al.*, 1995), si bien no en su interrupción. La disminución de la población de microfilarias de *O. volvulus* en áreas tratadas repetidamente con ivermectina, puede explicarse por el efecto microfilaricida de la droga, reforzado por el efecto acumulativo que dosis repetidas tienen sobre la fecundidad de las hembras adultas (Duke *et al.*, 1991). También se ha demostrado, que se logra una reducción notable en la prevalencia e intensidad de microfilarias en niños no tratados, a pesar de coberturas promedio por debajo de 60% y alta competencia de vectores locales (Boussinesq *et al.*, 1997).

La revisión y análisis de datos después de 10-12 años de tratamiento masivo con ivermectina en África occidental, demuestra que si bien esta intervención ha sido exitosa para eliminar la oncocercosis como problema de salud pública, no conducirá a la eliminación de la transmisión (Borsboom *et al.*, 2003). En América Latina, la efectividad de la ivermectina en la interrupción de la transmisión dependerá del nivel de endemidad inicial en el foco y de la competencia y capacidad vectorial de los simúlidos responsables por la transmisión, entre otros factores. Por ejemplo, en el foco amazónico se prevé que la distribución bianual de ivermectina tenga un mayor impacto sobre la transmisión en aquellas áreas donde predomina *S. oyapockense* que en aquellas donde prevalezca *S. guianense*. Estos argumentos entomológicos, sin embargo, no consideran la posibilidad de un efecto pronunciado del tratamiento

sobre la biología reproductiva del parásito que redunde en una alta proporción de vermes hembra no fecundadas o incapaces de producir microfilarias (Cupp *et al.*, 2004).

Aparte de su uso para controlar la oncocercosis, la ivermectina tiene otros beneficios como el efecto sobre los helmintos intestinales, en particular *Ascaris lumbricoides* y *Strongyloides*. Este efecto es de importancia en los programas de control ya que la expulsión de gusanos es uno de los beneficios percibidos con mayor frecuencia por las comunidades. La ivermectina también tiene efecto sobre ciertas ectoparasitosis como la escabiosis y pediculosis (Tielsh & Beeche, 2004).

IMPLEMENTACIÓN DEL CONTROL DE LA ONCOCERCOSIS EN EL FOCO AMAZÓNICO

El programa de Eliminación de la Oncocercosis en las Américas (OEPA)

Sobre la base de la disponibilidad de ivermectina en forma gratuita (donada bajo la marca de Mectizan® por Merck & Co.), la posibilidad de eliminación de la oncocercosis en algunos focos, y el apoyo financiero internacional, la Conferencia Interamericana de Oncocercosis (IACO) urgió, en 1991, a la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y a los ministros de salud de los países endémicos de la región a proveer la droga a las poblaciones a riesgo de infección. A partir de ese momento, se crea la OEPA y bajo sus auspicios se desarrollan y/o fortalecen los programas de control en los seis países endémicos. El objetivo primordial de la OEPA es el de la eliminación de la enfermedad como problema de salud pública, y la extinción local del parásito en focos específicos (Blanks *et al.*, 1998).

Para alcanzar estos objetivos, la estrategia actual es la distribución comunitaria de ivermectina dos veces por año con una cobertura no inferior al 85% de población elegible y por un período estimado en 14 años, el cual corresponde a la suma de la duración promedio de la vida reproductiva de la hembra adulta de *O. volvulus* más la longevidad de las microfilarias. Algunos autores han señalado que este período podría acortarse si aplicaciones repetidas del fármaco tienen una acción macrofilaricida y embriostática irreversible (Cupp *et al.*, 2004).

Control de la oncocercosis en el foco amazónico

En Venezuela, el Programa Nacional de

Eliminación de Oncocercosis, dirigido tanto a los focos del norte como al foco sur, sigue los lineamientos estratégicos de la OEPA y los componentes programáticos son desarrollados de acuerdo a las características epidemiológicas propias de cada uno de los focos.

Durante comienzos de la década de los noventa, y específicamente durante 1992 el CAICET comenzó la coordinación de la administración de ivermectina en las comunidades hiperendémicas de Niyayowë-theri (área de Parima B), y Coyowë-theri (área de Orinoquito), y sus alrededores. Desde 1995, y con el fin de conocer la verdadera extensión del foco sur y estratificar el área en zonas de distintos niveles de endemidad, se realizaron evaluaciones epidemiológicas cubriendo gradientes altitudinales y ecológicos a lo largo de los ríos de las cuencas del Siapa, Ocamo-Putaco, Orinoco-Orinoquito, Padamo y Mavaca. A partir del año 2000 se inició la distribución de ivermectina en un mayor número de comunidades. Sin embargo, no es sino hasta el 2004 que la distribución de ivermectina se realiza a una mayor escala. Desde entonces y hasta la fecha, OEPA ha apoyado financieramente la implementación del Programa Nacional de Eliminación de la Oncocercosis en el foco Sur de Venezuela.

El organigrama funcional actual del programa, establece la existencia de una Comisión Nacional de Control de la Oncocercosis (integrada por representantes del Ministerio de Salud (MS), OPS, Instituto de Biomedicina y CAICET) dependiente del MS. El programa del foco sur es coordinado por el CAICET, en estrecha relación con la Dirección Regional de Salud del Estado Amazonas, el Plan de Salud Yanomami y el Distrito Sanitario del Alto Orinoco, que se responsabilizan de la distribución de ivermectina a través de la red ambulatoria. Los componentes programáticos implementados en el foco sur se reseñan a continuación.

a) Evaluaciones epidemiológicas rápidas. Tienen como propósito la estratificación del área endémica, realizadas en comunidades sospechosas con la finalidad de conocer su nivel de endemidad. En el foco sur están dirigidas al grupo indicador, compuesto por las personas mayores de 15 años de edad presentes en la comunidad (Vivas Martínez *et al.*, 2000b). El diagnóstico se realiza mediante biopsias de piel. Al término de la evaluación la comunidad se clasifica, de acuerdo a su prevalencia, en un determinado nivel de endemidad siguiendo los criterios de la

OEPA (OEPA 1996). La población total Yanomami comprende más de 200 comunidades en el foco sur de Venezuela. La población blanco a ser tratada se estima en unas 6.700 personas, con unas 5.300 personas adicionales que habitan en áreas lejanas de difícil acceso y que por ahora no están incorporadas al programa. La estratificación epidemiológica realizada hasta el momento, arroja 115 comunidades endémicas para una población total censada de 5.542 personas y una población elegible de 5.125. De las 115 comunidades clasificadas como endémicas 64 habían sido consideradas sospechosas, confirmando su condición de endémicas por biopsia cutánea. El resto fueron evaluadas por mapeo epidemiológico rápido usando inicialmente como indicador la altitud y más recientemente un Sistema de Información Geográfica. Como se describió en la sección 2.3 un 60% de las comunidades son hiperendémicas. La estratificación del foco aún requiere ser completada, pero la delimitación de áreas de riesgo hace suponer que la mayoría de las comunidades en esa área serán hiperendémicas.

b) Distribución masiva de ivermectina. Constituye la estrategia de intervención del programa de eliminación. Se trata con ivermectina, cada 6 meses, a todas aquellas personas elegibles que viven en áreas endémicas. Durante la distribución deben seguirse los criterios de exclusión del medicamento (sección 7.2.3b). El uso de ivermectina está asociado a una moderada reacción secundaria (reacción de Mazzotti) en aproximadamente 10% a 30% de las personas tratadas por primera vez. Esta ocurre entre los dos o tres primeros días después del tratamiento y se resuelve espontáneamente en el mayor número de los casos (Zea-Flores *et al.*, 1992). Los efectos pueden tratarse con la administración simultánea de medicamentos esteroideos o antihistamínicos. Los datos del programa del foco sur muestran que desde el año 1992 se han distribuido 29.301 tratamientos, alcanzándose las cifras de cobertura más altas en el año 2004 con 57,8% de cobertura sobre la población elegible para tratamiento, abarcando al 61,74% de las comunidades endémicas, pero sólo a 27,8% de ellas con coberturas superiores al 85%.

c) Evaluaciones epidemiológicas en profundidad (EEP). Se realizan en un número determinado de comunidades generalmente hiperendémicas, llamadas centinelas, que van a ser objeto de seguimiento longitudinal durante el programa y en las cuales se recolecta regularmente información sobre indicadores oftalmológicos (tasas de prevalencia de morbilidad ocular, ver sección 3.2), parasitológicos (tasas de

prevalencia e intensidad de infección) y entomológicos (tasas de picada, de infección, y de infectividad de los simúlidos con larvas de *O. volvulus* para medir el potencial de transmisión) que serán usados como indicadores para medir el impacto del tratamiento con ivermectina. Las EEP deben realizarse antes del tratamiento, a los dos años y posteriormente a intervalos de cuatro años y están dirigidas a todos los grupos de edad.

En el foco sur fueron seleccionadas 8 comunidades centinelas: Hasupiwei-theri, Pashopeka-theri, Awei-theri, Coyowë-theri, Niyayowë-theri, Matoa-theri, Fubalema-theri (hoy denominada Waharafita) y Shiauca-theri. Se han realizado EEP en dos ocasiones, en 1998 y en 2001. También se cuenta con información basal de las comunidades de Sierra Parima del año 1981 (Yarzabal *et al.*, 1985a). Las comunidades centinela en el foco sur, muestran prevalencias de infección por microfilarias entre 63% y 84%, y cargas microfilarias comunitarias (CMFL) ente 7 y 45 mf/biopsia. A pesar que la mayoría de

las coberturas comunitarias no han alcanzado aún la meta fijada de 85% de la población elegible, se ha observado un impacto importante sobre la prevalencia e intensidad de la oncocercosis. En Niyayowë-theri por ejemplo, la prevalencia de microfilarias disminuyó desde un 74% en 1981, hasta un 60% en 1998, y hasta un 20% en 2001 para una reducción porcentual total del 73% luego de 8 rondas de tratamiento; el promedio aritmético de microfilarias por biopsia de piel (en todas las edades) se redujo en un 94% (Fig. 14). d) Componentes de información y educación para la salud. El sistema de información resulta clave para el seguimiento de las actividades desarrolladas por el programa. Este incluye la creación del SIG. El segundo componente es el de educación para la salud, el cual se ha desarrollado a partir de las necesidades locales. En el foco sur las actividades están dirigidas a la formación de personal profesional, técnico, y a capacitación de agentes de salud, que incluye un componente específico de entrenamiento de auxiliares de medicina simplificada Yanomami. Además se han producidos sobre la oncocercosis y las actividades del

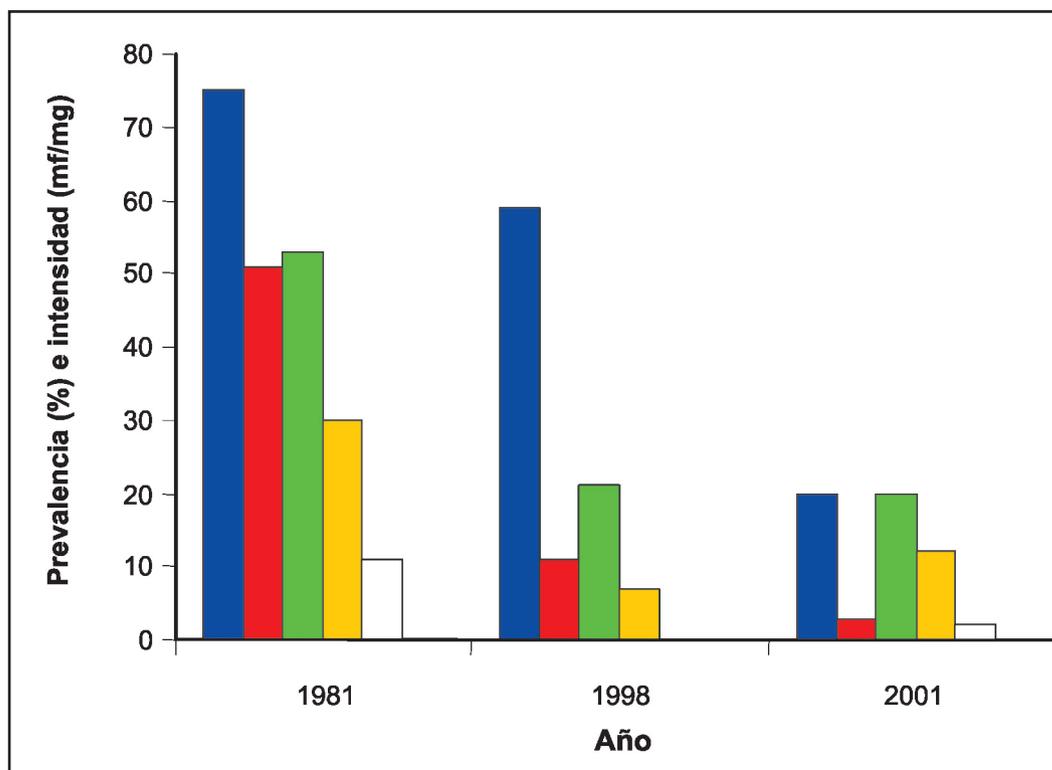


Fig. 14. El impacto de tratamiento con ivermectina sobre la prevalencia de microfilarias en piel (barras azules), el promedio aritmético microfilariano en todas las edades (barras rojas), la prevalencia de lesiones oculares (barras verdes), la prevalencia de queratitis punteada (barras amarillas), y la prevalencia de microfilarias en cámara anterior del ojo (barras blancas) en la comunidad centinela de Niyayowë-theri, foco sur de Venezuela.

programa como material educativo para el personal de salud.

DIRECCIONES FUTURAS

Epidemiología

En la implementación del programa del foco sur, el SIG deberá jugar un papel de importancia creciente, no sólo para completar la estratificación de comunidades y producir mapas de riesgo, sino también para monitorear los cambios de endemicidad en el tiempo y en el espacio que resulten de la estrategia de intervención, y de la movilidad propia de los Yanomami. En la identificación de las áreas de riesgo será crucial localizar los criaderos de las principales especies de simúlidos vectores, y en particular los de *S. guianense*, así como el rango de vuelo y los patrones de dispersión y migración de esta especie. La movilidad tanto de humanos como de vectores es un componente fundamental asociado a la transmisión y su control. La cuantificación de estos componentes constituyen insumos para el modelaje matemático de la biología poblacional del parásito y para predecir la duración de los programas (Winnen *et al.*, 2002).

Los sistemas de vigilancia epidemiológica requerirán del monitoreo de población no tratada (a fin de estimar el beneficio comunitario indirecto de las medidas de control, o la contribución a la transmisión de estas personas), y en particular de la medición de la incidencia (aparición de nuevos casos) en niños ≤ 5 años. Para esto se requiere de métodos que permitan detectar infecciones tempranas y pre-patentes, por lo que el desarrollo de pruebas basadas en la detección de antígenos parasitarios es una de las metas de la iniciativa regional. Idealmente, estas pruebas deberán ser poco invasivas y de lectura directa en el campo, tal como las tarjetas inmunocromatográficas (Weil *et al.*, 2000). Se ha postulado que la utilización de moscas (núlparas) en pruebas de xenodiagnóstico (donde se alimenta a los vectores sobre personas que se sospecha estén infectadas) podría facilitar la identificación de personas que continúan contribuyendo a la transmisión en áreas tratadas, en las cuales la biopsia cutánea ha perdido sensibilidad o no es bien recibida (Davies *et al.*, 1997).

Como parte del sistema de vigilancia epidemiológica es recomendable establecer un

banco de muestras parasitológicas en las que puedan detectarse cambios genéticos en la población del parásito como producto de presiones selectivas por el tratamiento con ivermectina, cuando haya marcadores confiables de dicha selección.

Control

En relación a las nuevas terapias que se piensa puedan usarse en conjunción o en reemplazo de la ivermectina, y a falta de una droga macrofilaricida eficaz y segura para tratamiento masivo, están la moxidectina, y la terapia antibiótica contra las rickettsias (*Wolbachia*) endosimbióticas del parásito. La moxidectina ejerce un efecto microfilaricida más pronunciado y prolongado que el de la ivermectina, y podría usarse en áreas sin tratamiento previo a fin de lograr interrumpir la transmisión en un plazo más corto. Sin embargo, se prevé, que debido a la semejanza de su estructura química con la de la ivermectina, no constituirá una alternativa de tratamiento en caso de detectarse resistencia. La terapia antibiótica se basa en el hecho, recientemente investigado, de que las bacterias endosimbióticas participan en la actividad reproductiva y longevidad del parásito, las cuales se ven seriamente afectadas al eliminar dichas rickettsias. Sin embargo, los regímenes de tratamiento son prolongados (6 semanas con 100 mg diarios de doxiciclina), y se estima que su mayor utilidad será en las etapas finales de los programas, a fines de eliminar los últimos vestigios de infección en individuos que puedan identificarse y tratarse selectivamente (Hoerauf *et al.*, 2003).

AGRADECIMIENTOS

Los estudios en el foco amazónico de oncocercosis fueron realizado por los autores con ayuda financiera del FONACIT (previamente CONICIT), la OPS, el Consejo Británico, el Wellcome Trust, y el Medical Research Council. Agradecemos el apoyo brindado por la OEPA, el Distrito Sanitario del Alto Orinoco, la Dirección Regional de Salud del Estado Amazonas, y las Misiones del Alto Orinoco.

Human onchocerciasis in the Amazonian focus

SUMMARY

In this article we describe human onchocerciasis affecting Yanomami people in the

Amazonian focus of southern Venezuela and review recent knowledge about the disease and its control. The epidemiology of this parasitic infection (caused by *Onchocerca volvulus* and transmitted by *Simulium* vectors), is highly dependent on the environmental and entomological characteristics prevalent in the region, which are in turn determined by altitudinal, vegetational and geological gradients. Similarly, sociocultural and demographic characteristics of the Yanomami people play an important role in the exposure to the vector and the transmission levels of the parasite. Communities with higher infection intensity and transmission (hyperendemic) are located at higher altitudes, characterized by high parasite burden, ocular and dermatological lesions, and additionally a deep suppression of the immunological response to parasite antigens. The proportion of hyperendemic communities reaches 60% of communities stratified so far; however, risk maps using geographical information systems suggest that this proportion may be higher. The onchocerciasis elimination programme is based on mass ivermectin distribution twice a year to at least 85% of the eligible population. Despite difficulties in achieving this goal, mainly caused by the remoteness of the communities, the impact of several rounds of treatment is an improvement on the parasitological and clinical indicators in the Yanomami population included in the programme. Finally, we discuss recent guidelines of epidemiological surveillances of the disease and describe new therapeutical approaches for onchocerciasis control.

Key Words: onchocerciasis, Venezuela, Amazon, yanomami, epidemiology, control programme.

REFERENCIAS

Arango M., Lugo E., Ouaisi A., Des Moutis I., Capron A. & Yarzabal L. (1983). Asociación de antigenemia con depresión de la hipersensibilidad cutánea retardada en la oncocercosis. pp. 101–108. En: *Las Filarias Humanas en el Territorio Federal Amazonas, Venezuela*. Eds. Yarzabal L., Holmes R., Basáñez M. G., Petralanda I., Botto C., Arango M. & Schkolnik S. Publ. Cient. No. 2, PROICET Amazonas, Caracas, Venezuela.

Aziz M. A., Diallo S., Diop I. M., Lariviere M. & Porta M. (1982). Efficacy and tolerance of ivermectin in human onchocerciasis. *Lancet*. **2(8291)**:171–173.

Basáñez M. G. & Ricárdez-Esquinca J. (2001). Models for the population biology and control of human onchocerciasis. *Trends Parasitol.* **17**: 430–438.

Basáñez M. G., Yarzabal L., Takaoka H., Suzuki H., Noda S. & Tada I. (1988). The vectorial role of several blackfly species (Diptera: Simuliidae) in relation to human onchocerciasis in the Sierra Parima and Upper Orinoco regions of Venezuela. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **82**: 597–611.

Basáñez M. G., Remme J. H. F., Alley E. S., Bain O., Shelley A. J., Medley G. F. & Anderson R. M. (1995). Density-dependent processes in the transmission of human onchocerciasis: relationship between the numbers of microfilariae ingested and successful larval development in the simuliid vector. *Parasitology*. **110**: 409–427.

Basáñez M. G., Yarzabal L., Frontado H. L. & Villamizar N. J. (2000). *Onchocerca-Simulium* complexes in Venezuela: can human onchocerciasis spread outside its present endemic areas? *Parasitology*. **120**: 143–160.

Basáñez M. G., Collins R. C., Porter C. H., Little M. P. & Brandling-Bennett D. (2002). Transmission intensity and the patterns of *Onchocerca volvulus* infection in human communities. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **67**: 669–679.

Blanks J., Richards F., Beltrán F., Collins R., Álvarez E., Zea-Flores G. *et al.* (1998). The Onchocerciasis Elimination Program for the Americas: a history of partnership. *Pan Am. J. Public Health*. **3**: 367–374.

Boatin B. A., Toé L., Alley E. S., Nagelkerke N. J., Borsboom G. & Habbema J. D. (2002). Detection of *Onchocerca volvulus* infection in low prevalence areas: a comparison of three diagnostic methods. *Parasitology*. **125**: 545–552.

Borsboom G. J. J., Boatin B. A., Nagelkerke N. J. D., Agoua H., Akpoboua K. L. B., Soumbe Alley E. *et al.* (2003). Impact of ivermectin on onchocerciasis transmission: assessing the empirical evidence that repeated ivermectin mass treatments may lead to elimination/eradication in West-Africa. *Filaria J.* **2**: 8.

Botto C., Arango M., Sampson L., Belmonte P., Ayesta C. & Yarzabal L. (1985). Influencia de

- los métodos de fijación en el diagnóstico de la microfilaremia en la oncocercosis. pp. 113–124. En: *La Oncocercosis en América*. Eds. Yarzabal L., Allan R. & Botto C. Publ. Cient. No. 3. PROICET Amazonas, Caracas, Venezuela.
- Botto C., Planchart S., Martínez N., Castro, L., Gelrud A., Vivas L. & Grillet M. E. (1997). Onchocerciasis hyperendemic in the Unturán mountains: an extension of the endemic region in southern Venezuela. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **91**: 150–152.
- Botto C., Gillespie A. J., Vivas-Martínez S., Martínez N., Planchart S., Basáñez M. G. & Bradley J. E. (1999). Onchocerciasis hyperendemic in the Unturán mountains: the value of recombinant antigens in describing a new transmission area in southern Venezuela. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **93**: 25–30.
- Botto C., Basáñez M. G., Vivas-Martínez S., Escalona M., Villamizar N., Frontado H. *et al.* (2000). *Onchocerciasis in the southern focus of Venezuela: intensity of transmission and ocular morbidity*. XVth Int. Congress for Trop. Med. and Malaria, Cartagena de Indias, 20-25 August 2000.
- Botto C., Escalona E., Vivas-Martínez S., Behm V., Delgado L. & Coronel P. (2005a). Geographical patterns of onchocerciasis in southern Venezuela: relationship between environment and infection prevalence. *Parassitologia*. **47**: 145–150.
- Botto C., Barrera R., Suárez L., Grillet M. E., Behm V., Delgado L. *et al.* (2005b). *Epidemiología del paisaje y transmisión de la oncocercosis en el foco sur de Venezuela*. XVII Congreso de la Federación Latinoamericana de Parasitología, Mar del Plata, Argentina, 23–26 de Noviembre 2005.
- Boussinesq M., Prod'hon J. & Chippaux J. P. (1997). *Onchocerca volvulus*: striking decrease in transmission in the Vina valley (Cameroon) after eight annual large scale ivermectin treatments. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **91**: 82–86.
- Bradley J. E., Whitworth J. & Basáñez M. G. (2005). Onchocerciasis. En: *Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections*. vol. Parasitology. Eds. Wakelin D., Cox F. E. G., Despommier D. & Gillespie S., 10^a ed., Edward Arnold Publishers, Ltd. London, UK.
- Bradley J. E., Trenholme K., Gillespie A., Guderian R., Titanji V., Karam M. & McReynolds L. (1993). A cocktail of recombinant antigens provide a sensitive serodiagnostic test for onchocerciasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **48**: 198–204.
- Bradley J. E., Athogo B. M., Elson L., Stewart G. R. & Boussinesq M. (1998). A cocktail of recombinant *Onchocerca volvulus* antigens for serologic diagnosis with the potential to predict the endemicity of onchocerciasis infection. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **59**: 877–882.
- Brieger W. R., Awedoba A. K., Eneanya C. I., Hagan M., Ogbuagu K. F., Okello D. O. *et al.* (1998). The effects of ivermectin on *Onchocercal* skin disease and severe itching: results of a multicentre trial. *Trop. Med. Int. Health*. **3**: 951–961.
- Burnham G. (1995). Ivermectin treatment of *Onchocercal* skin lesions: observations from a placebo-controlled, double-blind trial in Malawi. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **52**: 270–276.
- Cabrera Z. & Parkhouse R. M. E. (1987). Isolation of an antigenic fraction for diagnosis of onchocerciasis. *Parasite Immunol.* **9**: 39–48.
- Cabrera Z., Parkhouse R. M. E., Forsyth K., Gómez-Priego A., Pabón R. & Yarzabal L. (1989). Specific detection of human antibodies to *Onchocerca volvulus*. *Trop. Med. Parasitol.* **40**: 454–459.
- Carabin H., Escalona M., Marshall C., Vivas-Martínez S., Botto C., Joseph L. & Basáñez M. G. (2003). Prediction of community prevalence of human onchocerciasis in the Amazonian focus: Bayesian approach. *Bull. World Health Organ.* **81**: 482–490.
- Chavasse D. C., Whitworth J. A., Lemoh P. A., Bennett S. & Davies J. B. (1995). Low level ivermectin coverage and the transmission of onchocerciasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **89**: 534–537.
- Collins R. C., Brandling-Bennett A. D., Hollman R. B., Campbell C. C. & Darsie R. F. (1980). Parasitological diagnosis of onchocerciasis: comparison of incubation media and incubation times for skin snips. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **29**: 35–41.

- Collins R. C., Gonzalez-Peralta C., Castro J., Zea-Flores G., Cupp M. S., Richards F. O. & Cupp E. W. (1992). Ivermectin: reduction in prevalence and infection intensity of *Onchocerca volvulus* following biannual treatments in five Guatemalan communities. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **47**: 156–169.
- Cooper P. J., Proaño R., Beltrán C., Anselmi M. & Guderian R. H. (1995). Onchocerciasis in Ecuador: ocular findings in *Onchocerca volvulus* infected individuals. *Br. J. Ophthalmol.* **79**: 157–162.
- Cooper P. J., Espinel I., Paredes W., Guderian R. H. & Nutman T. B. (1998). Impaired tetanus-specific cellular and humoral responses following tetanus vaccination in human onchocerciasis: a possible role for interleukin-10. *J. Infect. Dis.* **178**: 1133–1138.
- Cupp E. W., Ochoa J. O., Collins R. C., Cupp M. S., Gonzalez-Peralta C., Castro J. & Zea-Flores G. (1992). The effects of repetitive community-wide ivermectin treatment on transmission of *Onchocerca volvulus* in Guatemala. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **47**: 170–180.
- Cupp E. W., Duke B. O. L., Mackenzie C. D., Guzmán J. R., Vieira J. C., Méndez-Galván J. *et al.* (2004). The effects of long-term community level treatment with ivermectin (Mectizan) on adult *Onchocerca volvulus* in Latin America. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **7**: 602–607.
- Dadzie K., Bird A. C., Awadzi K., Schulz-Key H., Gilles H. M. & Aziz M. A. (1987). “Ocular findings in a double-blind study of ivermectin versus diethylcarbamazine versus placebo in the treatment of onchocerciasis”. *Br. J. Ophthalmol.* **71**: 78–85.
- Davies J. B. (1994). Sixty years of onchocerciasis vector control: a chronological summary with comments on eradication, reinvasion, and insecticide resistance. *Ann. Rev. Entomol.* **39**: 23–45.
- Davies J. B., Luján R., López-Martínez L. A., Paniagua-Alvarez A. J., Morales-Hernández B. E. & Sherlock K. (1997). Assessment of vector microfilarial uptake as a comparatively non-invasive technique for monitoring onchocerciasis treatment campaigns in the Americas. *Trop. Med. Int. Health.* **2**: 348–355.
- Doetze A., Satoguina J., Burchard G., Rau T., Loliger C., Fleischer B. & Hoerauf A. (2000). Antigen-specific cellular hyporesponsiveness in a chronic human helminth infection is mediated by Th3/Tr1-type cytokines IL-10 and transforming growth factor-beta but not by a Th1 to Th2 shift. *Int. Immunol.* **12**: 623–630.
- Duke B. O. L. (1968). Studies on factors influencing the transmission of onchocerciasis. IV. The biting cycles, infective biting density and transmission potential of ‘forest’ *Simulium damnosum*. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **62**: 95–106.
- Duke B. O. L. (1993). The population dynamics of *Onchocerca volvulus* in the human host. *Trop. Med. Parasitol.* **44**: 61–68.
- Duke B. O. L., Zea-Flores G., Castro J., Cupp E. W. & Muñoz B. (1991). Comparison of the effects of a single dose and of four six monthly doses of ivermectin on adult *Onchocerca volvulus*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **45**: 132–137.
- Ejere H., Schwartz E. & Wormald R. (2005). *Ivermectin for onchocercal eye disease (river blindness) (Cochrane Review)*, En: The Cochrane Library, Issue 2. Update Software, Oxford, UK.
- Elson L. H., Calvopiña M., Paredes W., Araujo E., Bradley J. E., Guderian R. H. & Nutman T. B. (1995). Immunity to onchocerciasis: putative immune persons produce a Th1-like response to *Onchocerca volvulus*. *J. Infect. Dis.* **171**: 652–658.
- Emukah E. C., Osuoha E., Miri E. S., Onyenama J., Amazigo U., Obijuru C. *et al.* (2004). A longitudinal study of impact of repeated mass ivermectin treatment on clinical manifestations of onchocerciasis in Imo State, Nigeria. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **70**: 556–561.
- Etya’ale D. (2001). Vision 2020: Update on onchocerciasis. *Comm. Eye Health J.* **14**: 19–21.
- Filipe J. A. N., Boussinesq M., Renz A., Collins R. C., Vivas-Martínez S., Grillet M. E. *et al.* (2005). Human infection patterns and heterogeneous

- exposure in river blindness. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **102**: 15265–15270.
- Fuglsang H. & Anderson J. (1977). The concentration of microfilariae in the skin near the eye as a simple measure of the severity of onchocerciasis in a community and as an indicator of danger to the eye. *Tropenmed. Parasitol.* **28**: 63–67.
- Goa K. (1991). Ivermectin: a review of its antifilarial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy on onchocerciasis. *Drugs*. **42**: 640–658.
- Godoy G. A., Volcán G. S., Medrano C. & Guevara R. (1989). Onchocerciasis endemic in the State of Bolívar, Venezuela. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **83**: 405–410.
- Gowtage-Sequeira S., Higazi T., Unnasch T.R. & Basáñez M.-G. (2002). Estimating the prevalence and intensity of *Onchocerca volvulus* infection in *Simulium guianense* s.l. using the O-150 polymerase chain reaction assay. *Br. Simuliid Group Bull.* **18**: 13–15.
- Grillet M. E., Basáñez M. G., Vivas-Martínez S., Villamizar N., Frontado H., Cortez J. et al. (2001a). Human onchocerciasis in the Amazonian area of southern Venezuela: spatial and temporal variations in biting and parity rates of black fly (Diptera: Simuliidae) vectors. *J. Med. Entomol.* **38**: 520–530.
- Grillet M. E., Basáñez M. G., Villamizar N.J., Frontado H., Cortez J., Coronel P. et al. (2001b). Aspects of the vectorial competence of onchocerciasis vectors in the Amazonian focus of southern Venezuela before and during ivermectin distribution. *Br. Simuliid Group Bull.* **15**: 8–10.
- Grillet M. E., Villamizar N. J., Cortez J., Frontado H. L., Escalona M., Vivas-Martínez S. & Basáñez M. G. (2005). Diurnal biting periodicity of parous *Simulium* (Diptera: Simuliidae) vectors in the onchocerciasis Amazonian focus. *Acta Tropica.* **94**: 139–158.
- Guderian R. H., Anselmi M., Chico M. H. & Cooper J. P. (1991). Onchocerciasis in Ecuador: dermal depigmentation, “leopard skin” and comparison with treponemal infection. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **85**: 639.
- Guderian R. H., Anselmi M., Espinel M., Mancero T., Rivadeneira G., Proaño R. et al. (1997). Successful control of onchocerciasis with community-based ivermectin distribution in the Rio Santiago focus in Ecuador. *Trop. Med. Int. Health.* **2**: 982–928.
- Ham P. J. (1992). Immunity in haematophagous insect vectors of parasitic infection. *Adv. Dis. Vector Res.* **9**: 101–149.
- Harnett W. (2002). DNA-based detection of *Onchocerca volvulus*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **96** (Suppl. 1): S231–S234.
- Hoerauf A. & Brattig N. (2002). Resistance and susceptibility in human onchocerciasis – beyond Th1 vs. Th2. *Trends Parasitol.* **18**: 25–31.
- Hoerauf A., Mand S., Volkmann L., Büttner M., Marfo-Debrekyei Y., Taylor M. et al. (2003). Doxycycline in the treatment of human onchocerciasis: kinetics of *Wolbachia* endobacteria reduction and of inhibition of embryogenesis in female *Onchocerca* worms. *Microbes Infect.* **5**: 261–273.
- Katholi C. R., Toé L., Merriweather A. & Unnasch T. R. (1995). Determining the prevalence of *Onchocerca volvulus* infection in vector populations by polymerase chain reaction screening of pools of black flies. *J. Infect. Dis.* **172**: 1414–1417.
- Kilian H. D. & Nielsen G. (1989). Cell-mediated and humoral immune responses to BCG and rubella vaccinations and to recall antigens in onchocerciasis patients. *Trop. Med. Parasitol.* **40**: 445–453.
- Lizot J. (2001). Situación cultural y acción sanitaria. El caso Yanomami. En: *Reporte de Consultoría en Antropología para el Programa de Eliminación de la Oncocercosis en las Américas*. CAICET. Puerto Ayacucho, Venezuela.
- Lizot J. (2004). *Diccionario enciclopédico de la lengua Yānomāmi*. Vicariato Apostólico. Puerto Ayacucho, Venezuela.
- Lobos E., Weiss N., Karam M., Taylor H. R., Ottesen E. A. & Nutman T. B. (1991). An immunogenic *Onchocerca volvulus* antigen: a specific and early marker of infection. *Science*. **25**: 1603–1605.
- Maizels R. M. & Yazdanbakhsh M. (2003). Immune regulation by helminth parasites: cellular and molecular mechanisms. *Nature Rev. Immunol.* **3**: 733–744.

- Meredith S. E. O., Unnasch T. R., Karam M., Piessens W. F. & Wirth D. F. (1989). Cloning and characterization of an *Onchocerca volvulus* specific DNA sequence. *Mol. Biochem. Parasitol.* **36**: 1–10.
- Murdoch M. E., Hay R. J., Mackenzie C. D., Williams J. F., Ghalib H. W., Cousens S. *et al.* (1993). A clinical classification and grading system of the cutaneous changes in onchocerciasis. *Br. J. Dermatol.* **129**: 260–269.
- OCEI (1993). *Censo Indígena de Venezuela 1992*. Oficina Central de Estadística e Informática, Tomo I. Caracas, Venezuela.
- Ochoa J. O., Castro J. C., Barrios V. M., Jaurez E. L. & Tada I. (1997). Successful control of onchocerciasis vectors in San Vicente Pacaya, Guatemala, 1984–1989. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **91**: 471–479.
- OEPA (1996). *Evaluaciones Epidemiológicas de la Oncocercosis en América*. Ecuador: Taller Operativo de Epidemiología, documento mimeografiado.
- Ogunrinade A. F., Kale O. O., Chandrashekar R. & Weil G. J. (1992). Field evaluation of IgG4 serology for the diagnosis of onchocerciasis in children. *Trop. Med. Parasitol.* **43**: 59–61.
- Omar M. S. & Garms R. (1975). The fate and migration of microfilariae of a Guatemalan strain of *Onchocerca volvulus* in *Simulium ochraceum* and *S. metallicum*, and the role of the buccopharyngeal armature in the destruction of microfilariae. *Tropenmed. Parasitol.* **26**: 183–190.
- Ottesen E. A. (1995). Immune responsiveness and the pathogenesis of human onchocerciasis. *J. Infect. Dis.* **171**: 659–671.
- Pearlman E. (2003). Immunopathogenesis of *Onchocerca volvulus* keratitis (river blindness): a novel role for endosymbiotic *Wolbachia* bacteria. *Med. Microbiol. Immunol.* **192**: 57–60.
- Prost A. & Prod'hon J. (1978). Le diagnostic de l'onchocercose. Revue critique des méthodes en usage. *Méd. Trop. (Mars.)* **38**: 519–532.
- Ramírez-Pérez J. (1977). *Estudio sobre la morfología de Simulium metallicum, vector de la oncocercosis humana en Venezuela*. OPS. Pub. Cient. No. 338.
- Ramírez-Pérez J., Yarzabal L. & Peterson B. (1982). *La Simuliofauna del Territorio Federal Amazonas, Venezuela*. Pub. Cient. No. 1. PROICET, Amazonas. Caracas, Venezuela.
- Rassi E., Monzón H., Castillo M., Hernández I., Ramírez-Pérez J. & Convit J. (1977). Discovery of a new onchocerciasis focus in Venezuela. *Bull. Pan Am. Health Organ.* **11**: 41–64.
- Reid G. D. F. & Lehane M. J. (1984). Peritrophic membrane formation in three temperate simuliids, *Simulium ornatum*, *S. equinum* and *S. lineatum*, with respect to the migration of *Onchocerca* microfilariae. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **78**: 527–539.
- Remme J., Ba O., Dadzie K. Y. & Karam M. (1986). A force-of-infection model for onchocerciasis and its applications in the epidemiological evaluation of the Onchocerciasis Control Programme in the Volta river basin area. *Bull. World Health Organ.* **64**: 667–681.
- Remme J., Dadzie K. Y., Rolland A. & Thylefors B. (1989). Ocular onchocerciasis and intensity of infection in the community. I. West African savanna. *Trop. Med. Parasitol.* **40**: 340–347.
- Shelley A. J., Lowry C. A., Maia-Herzog M., Luna Dias A. P. A. & Moraes M. A. P. (1997). Biosystematic studies on the Simuliidae (Diptera) of the Amazonia onchocerciasis focus. *Bull. Nat. Hist. Mus. Lond. (Entomol.)* **66**: 1–121.
- Soboslay P. T., Dreweck C. M., Hoffmann W. H., Lüder C. G. K., Heuschkel C., Görgen H. *et al.* (1992). Ivermectin facilitated immunity in onchocerciasis. Reversal of lymphocytopenia, cellular anergy and deficient cytokine production after single treatment. *Clin. Exp. Immunol.* **89**: 407–413.
- Saint André A., Blackwell N. M., Hall L. R., Hoerauf A., Brattig N. W., Volkmann L. *et al.* (2002). “The role of endosymbiotic *Wolbachia* bacteria in the pathogenesis of river blindness”. *Science*. **295**: 1892–1895.
- Taylor H. R., Duke B. O. L. & Muñoz B. (1992). The selection of communities for treatment of onchocerciasis with ivermectin. *Trop. Med. Parasitol.* **43**: 267–270.

- Tielsch J. M. & Beeche A. (2004). Impact of ivermectin on illness and disability associated with onchocerciasis. *Trop. Med. Int. Health.* **9** (Suppl.): 45–56.
- Toé L., Merriweather A. & Unnasch T. R. (1994). DNA probe-based classification of *Simulium damnosum* s.l.-borne and human-derived filarial parasites in the Onchocerciasis Control Program area. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **51**: 676–683.
- Toé L., Boatín B. A., Adjami A., Back C., Merriweather A. & Unnasch T. R. (1998). Detection of *Onchocerca volvulus* infection by 0-150 polymerase chain reaction analysis of skin scratches. *J. Infect. Dis.* **178**: 282–285.
- Townson H. & Chaithong U. (1991). Mosquito host influences on development of filariae. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **85**: 149–163.
- Vivas-Martínez S., Basáñez M.-G., Grillet M.-E., Weiss H., Botto C., García M. et al. (1998). Onchocerciasis in the Amazonian focus of southern Venezuela: altitude and blackfly species composition as predictors of endemicity to select communities for ivermectin control programmes. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **92**: 613–620.
- Vivas-Martínez S., Basáñez M.-G., Botto C., Rojas S., García M., Pacheco M. & Curtis C. F. (2000a). Amazonian onchocerciasis: parasitological profiles by host-age, sex, and endemicity in southern Venezuela. *Parasitology.* **121**: 513–525.
- Vivas-Martínez S., Basáñez M. G., Botto C., Villegas L., García M. & Curtis C. F. (2000b). Parasitological indicators of onchocerciasis relevant to ivermectin control programmes in the Amazonian focus of southern Venezuela. *Parasitology.* **121**: 527–534.
- Vivas S., Basáñez M. G., Domínguez G., Magris M., Botto C. & Curtis C. F. (2004). Onchocercal skin disease in the Amazonian focus of southern Venezuela. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **71** (Suppl.): 59.
- Vlassoff C. & Tanner M. (1992). The relevance of rapid assessment to health research and interventions. *Health Policy Plan.* **7**: 1–9.
- Weil G. J., Steel C., Liftis F., Li B. W., Mearns G., Lobos, E. & Nutman T. B. (2000). A rapid format antibody card test for diagnosis of onchocerciasis. *J. Infect. Dis.* **182**: 1796–1799.
- Whitworth J. A. & Gemade E. (1999). Independent evaluation of onchocerciasis rapid assessment methods in Benue State, Nigeria. *Trop. Med. Int. Health.* **4**: 26–30.
- Winnen M., Plaisier A. P., Alley E. S., Nagelkerke N. J. D., Van Oortmarssen G., Boatín B. A. & Habbema J. D. F. (2002). Can ivermectin mass treatments eliminate onchocerciasis in Africa?. *Bull. World Health Organ.* **80**: 384–390.
- Yarzabal L., Ramírez R., Pérez R., Contreras C. E., Arango M. & Bianco N. (1983). Alteraciones de la inmunidad humoral en la oncocercosis. pp. 85–92. En: *Las Filariasis Humanas en el Territorio Federal Amazonas, Venezuela*. Eds. Yarzabal L., Holmes R., Basáñez M. G., Petralanda I., Botto C., Arango M. & Schkolnik S. Publ. Cient. No. 2, PROICET Amazonas, Caracas, Venezuela.
- Yarzabal L., Botto C., Arango M., Raga L. M., Wong F., Allan R. et al. (1985a). Epidemiological aspects of onchocerciasis in the Sierra Parima, Federal Territory of Amazonas, Venezuela. pp. 43–63. En: *La Oncocercosis en América*. Eds. Yarzabal L., Botto C., & Allan R. Publ. Cient. No. 3. PROICET Amazonas, Caracas, Venezuela.
- Yarzabal L., Basáñez M. G., Ramírez-Pérez J., Ramírez A., Botto C. & Yarzabal A. (1985b). Experimental and natural infection of *Simulium sanchezi* by *Mansonella ozzardi* in the Middle Orinoco region of Venezuela. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **79**: 29–33.
- Zea-Flores R., Richards F. O. Jr., Gonzalez-Peralta C., Castro Ramirez J., Zea-Flores G., Collins R. C. & Cupp E. (1992). Adverse reactions after community treatment of onchocerciasis with ivermectin in Guatemala. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **86**: 663–666.
- Zimmerman P. A., Dadzie K. Y., De Sole G., Remme J., Soumbeiy Alley E. & Unnasch T. R. (1992). *Onchocerca volvulus* DNA classification correlates with epidemiological patterns of blindness. *J. Infect. Dis.* **165**: 964–968.

Zimmerman P. A., Guderian R. H., Araujo E., Elson L., Phadke P., Kubofcick J. & Nutman T. B. (1994a). Polymerase chain reaction based diagnosis of *Onchocerca volvulus* infection: improved detection of patients with onchocerciasis. *J. Infect. Dis.* **169**: 686–689.

Zimmerman P. A., Katholi C. R., Wooten M. C., Lang-Unnasch N. & Unnasch T. R. (1994b). Recent evolutionary history of American *Onchocerca volvulus*, based on analysis of a tandemly repeated DNA sequence family. *Mol. Biol. Evol.* **11**: 384–392.

Recibido el 08/02/2007

Aceptado el 13/03/2007