

## EPIDEMIOLOGÍA, CONTROL Y EVOLUCIÓN DE ENFERMEDADES HELMÍNTICAS: EL CASO DE LA CEGUERA DE LOS RÍOS

## EPIDEMIOLOGY, CONTROL, AND EVOLUTION OF HELMINTHIC DISEASES: RIVER BLINDNESS AS A CASE STUDY

*María-Gloria Basáñez*

Departamento de Epidemiología de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina (St Mary's campus), Imperial College London, Norfolk Place, Londres W2 1PG, Inglaterra. E-mail: m.basanez@imperial.ac.uk

### RESUMEN

Recientemente se ha introducido el término 'enfermedades tropicales ignoradas' para agrupar un conjunto de enfermedades infecciosas que, en contraste con el virus de inmunodeficiencia humana (HIV/SIDA), la malaria, y la tuberculosis, han recibido poca atención por parte de la comunidad científica, los organismos financiadores de investigación, las compañías farmacéuticas y los programas de salud pública. Las enfermedades tropicales ignoradas, incluyen entre otras, las helmintiasis, y es a la biología poblacional de éstas en general y de la oncocercosis humana en particular que se dedica este artículo. Los helmintos son macroparásitos, y la oncocercosis es una filariasis transmitida por vectores. Los procesos de regulación denso-dependiente, tanto positiva como negativa, de la abundancia poblacional garantizan la estabilidad de la asociación parásito-vector-hospedador definitivo, y su resiliencia ante las medidas de control. La distribución del número de parásitos por hospedador y vector es superdispersa y es preciso cuantificar la representación proporcional de la carga parasitaria por hospedero en los procesos de transmisión a fin de no sobrestimar la densidad parasitaria, y no subestimar la tasa de introducción y persistencia de la infección. La fusión de modelos de dinámica y genética poblacionales con estas características permiten la exploración teórica de la evolución de resistencia a los medicamentos antihelmínticos. La implementación y el monitoreo de los programas de control de las helmintiasis deben marchar en estrecha colaboración con la investigación en biología poblacional y el modelaje matemático de la dinámica de transmisión a fin de evitar que los pocos fármacos eficaces y seguros con los que se cuenta para tratamiento en masa de las poblaciones afectadas se vuelvan obsoletos. Algunas de estas drogas están siendo donadas por sus fabricantes por el tiempo necesario para alcanzar los objetivos de salud pública trazados por iniciativas de control a nivel mundial y regional, y es preciso determinar la duración óptima de dichos programas y de minimizar las probabilidades de recrudescencia y de resistencia.

### ABSTRACT

The 'neglected tropical diseases' or NTD's encompass a group of infections which, in contrast with the 'big three' (HIV/AIDS, malaria, and TB) have received little or no attention by the scientific community, research funding bodies, pharmaceutical companies, and public health programmes. The NTD's include, among others, the infections caused by helminth parasites. This article deals with some aspects of the population biology of helminth infections in general and human onchocerciasis in particular. Helminths are macroparasites, and onchocerciasis (a filariasis) is a vector-borne disease. The operation of positive and negative density-dependent processes upon a number of parasite lifecycle stages tends to stabilise the parasite-vector-definitive host association, making it also highly resilient to control interventions. The distribution of the number of parasites per host and vector is nearly always overdispersed. It is, therefore, important to quantify the transmission processes (from and to vectors) as composite coefficients that incorporate the relevant density-dependent mechanisms weighted by the probability that the host harbours a given number of worms. Otherwise, parasite density is overestimated, and parasite introduction and / or persistence are underestimated. Population dynamics and population genetics models have been merged to investigate the rates of emergence and spread of anthelmintic resistance. In order to prevent that the few drugs available for safe, mass treatment of human populations become obsolete, it is essential that helminth control programmes are implemented and evaluated with ongoing population biology research and transmission dynamics modelling. Some of the drugs for neglected tropical disease control are donated by pharmaceutical companies for as long as necessary to achieve the goals of global initiatives. Population biology research should focus on estimating the optimal duration of the interventions, that would minimise the probability of recrudescence, and of drug resistance becoming fixated.

**Palabras Clave:** helmintos, *Onchocerca volvulus*, dinámica poblacional, genética poblacional, modelos matemáticos, denso-dependencia, ivermectina, resistencia, vigilancia epidemiológica

**Key words:** helminths, *Onchocerca volvulus*, population dynamics, population genetics, mathematical models, density dependence, ivermectin, drug resistance, epidemiological surveillance

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones causadas por parásitos helmintos son ubicuas en vastas regiones del mundo, particularmente en países de escasos recursos económicos, donde están asociadas con elevados índices de pobreza y desnutrición. Aún cuando las helmintiasis afectan a un tercio de la población del planeta, causando elevada morbilidad y una inmensa pérdida de años de vida ajustados por incapacidad (*disability-adjusted life years* o *DALY's*) en los países endémicos (Tabla 1), no han recibido suficiente atención por parte de la comunidad científica y los programas nacionales y regionales de salud. En contraste con las tres grandes endemo-epidemias de la humanidad (las así llamadas *Big Three*: el virus de inmunodeficiencia humana / SIDA, la malaria, y la tuberculosis), las helmintiasis forman parte de las ahora denominadas enfermedades tropicales ignoradas (*neglected tropical diseases* o *NTD's*).

Recientemente, Molyneux, Hotez y Fenwick se han abocado a una campaña de comunicación dedicada a crear el impulso necesario para galvanizar voluntades políticas y científicas para su control. Estos autores argumentan que una disminución concertada de la incidencia de las enfermedades tropicales ignoradas es ahora factible y de bajo costo (40 centavos de dólar por tratamiento por persona); tendría un impacto positivo relativamente rápido sobre la salud de los afectados; mejoraría los prospectos para el control de las tres grandes enfermedades infecciosas mencionadas anteriormente, con las cuales posiblemente interaccionan, y contribuiría de modo sustancial al logro de las metas de desarrollo del milenio (*The Millennium Development Goals*) (Molyneux y col., 2005; Sachs y McArthur, 2005; Hotez y col., 2006).

La donación de fármacos antihelmínticos (tales como la ivermectina por parte de Merck & Co., el albendazol (GlaxoSmithKline), el mebendazol (Johnson & Johnson), la azitromicina (Pfizer) y el

bajo costo alcanzado por el praziquantel genérico a los programas globales de control y eliminación de la oncocercosis, la filariasis linfática, las helmintiasis intestinales, el tracoma, y la esquistosomiasis, respectivamente, representa un gran avance en la formación de iniciativas público-privadas que intentan establecer una plataforma sustentable para un control integrado de las enfermedades parasitarias.

Es por tanto de crucial importancia, ahora más que nunca, el entender cómo la biología poblacional de los parásitos helmintos responderá a la presión que está siendo ejercida por dichas intervenciones quimioterapéuticas de control, ya que tales programas se están conduciendo y expandiendo a gran escala, y requerirán de rondas frecuentes de tratamiento por períodos prolongados para el logro de sus objetivos. Sin tal comprensión arriesgamos la aparición de resistencia a las pocas drogas eficaces y seguras que tenemos para el tratamiento de las helmintiasis, la fatiga de los donantes, y la desilusión de las poblaciones afectadas. El presente artículo explora aspectos de la biología poblacional y epidemiología de las infecciones causadas por helmintos que pueden permitir entender su evolución bajo presiones de selección ejercidas por medidas de control antiparasitarias con particular referencia a la oncocercosis humana (ceguera de los ríos), por ser ésta una de las helmintiasis (filariasis) de importancia en Venezuela, que está siendo objeto de tratamiento masivo bajo los auspicios del Programa para la Eliminación de la Oncocercosis en las Américas (OEPA).

## LOS HELMINTOS SON MACROPARÁSITOS

La división funcional entre micro y macroparásitos de Anderson y May (1991) es útil para comprender la características salientes de las helmintiasis (Tabla 2). De particular importancia son: 1) la necesidad de reinfección para el mantenimiento y crecimiento de la población parasitaria (los helmintos no se multiplican directamente dentro del hospedador), 2) la reproducción sexual de las espe-

**Tabla 1.** Enfermedades tropicales ignoradas causadas por parásitos helmintos (adaptado de Molyneux y col., 2005)

Infección	Casos en África (en millones)	Porcentaje de casos en África
Anquilostomiasis	198	~ 30 %
Ascariasis	173	~ 20 %
Esquistosomiasis	166	~ 90 %
Trichuriasis	162	~ 23 %
Filariasis linfática	46	~ 38 %
Oncocercosis	35*	> 90 %
Dracunculiasis	< 0,1~ 100 %	
Loasis	?	100 %

\*Estimación revisada (Basáñez y col., 2006) que representa casi el doble de la citada comúnmente, de ~ 18 millones.

**Tabla 2.** Principales características de las helmintiasis (adaptado de Anderson y May, 1991)

<ul style="list-style-type: none"> <li>· No se multiplican pero se reproducen sexualmente dentro del hospedador definitivo, produciendo estadios de transmisión (huevos ó larvas) en heces, orina, sangre, ó piel</li> <li>· Infecciones crónicas, de larga duración (reinfeksi3n es la norma y las expectativas de vida de los parásitos puede ser larga)</li> <li>· Ciclos de vida complejos (multi-estadios; multi-hospederos)</li> <li>· Regulaci3n denso-dependiente             <ul style="list-style-type: none"> <li>Persistencia</li> <li>Recrudescencia</li> </ul> </li> <li>· La prevalencia de infecci3n puede ser elevada</li> <li>· La morbilidad depende de la intensidad de infecci3n</li> <li>· La distribuci3n del número de parásitos por hospedador es agregada</li> <li>· Los patrones de exposici3n pueden ser más importantes que los fenómenos de inmunidad adquirida en la determinaci3n de los perfiles de infecci3n por edad del hospedador</li> </ul>
---

cies con sexos separados (dioicas), lo cual requiere de una probabilidad de apareamiento dependiente de la densidad de los vermes, de su distribuci3n en la poblaci3n de hospederos, y del sistema sexual propio de la especie (monogamia vs poligamia), 3) la regulaci3n denso-dependiente del tamaño poblacional, y 4) la relaci3n entre la intensidad de

infecci3n y la morbilidad subsiguiente. Queda aún por esclarecer el papel relativo que juegan la exposici3n a los estadios infectantes y la adquisici3n de inmunidad protectora (o la inmunosupresi3n) como determinantes de los patrones epidemiológicos observados entre y dentro de poblaciones de hospederos (Duerr y col., 2003; Filipe y col., 2005).

## PATRÓN Y PROCESO EN LA ONCOCERCOSIS HUMANA

La Fig. 1 resume el ciclo de vida de *Onchocerca volvulus* Leuckart (Nematoda: Filarioidea: Onchocercidae). Como puede apreciarse, la oncocercosis es una antroponosis, con los humanos como reservorio único de infección, y hembras (hematófagas) de especies pertenecientes al género *Simulium* (Insecta: Diptera: Simuliidae) como vectores. Es importante resaltar que las microfilarias (el estadio de transmisión a los vectores) constituyen asimismo el estadio mediante cuya detección se realiza el diagnóstico parasitológico y el estadio responsable por la mayor parte de la patología y manifestaciones clínicas oculares y cutáneas características de la oncocercosis. Las primeras, y en particular la pérdida parcial o total de la visión, y el hecho de que los simúlidos se crían en aguas dulces de corrientes rápidas, han dado el nombre de 'ceguera de los ríos' a esta enfermedad. De acuerdo a la prevalencia comunitaria de microfilarias en biopsias de piel, se distinguen tres niveles de endemidad en la oncocercosis, con una prevalencia menor del 20% indicando que las comunidades son hipoendémicas, entre 20 y 59% que son mesoendémicas, y mayor o igual al 60% que son hiperendémicas (OEPA 1996). En los focos Amazónico (en Venezuela), de San Vicente Pacaya (en Guatemala), y de selva (en Camerún), dichos gradientes de endemidad tienden a corresponderse con gradientes altitudinales (Vivas-Martínez y col., 1998; Tada y col., 1979; Mendoza-Aldana y col., 1997), y en el caso de los dos primeros focos con una distribución diferencial de especies vectoras (Fig. 2). La heterogeneidad en prevalencia de infección por microfilarias no sólo se da entre poblaciones humanas, sino también dentro de poblaciones, donde depende (entre otros factores) de la edad, el sexo y los patrones de ocupación y por tanto de exposición de los hospederos a las picadas de los vectores (Filipe y col., 2005).

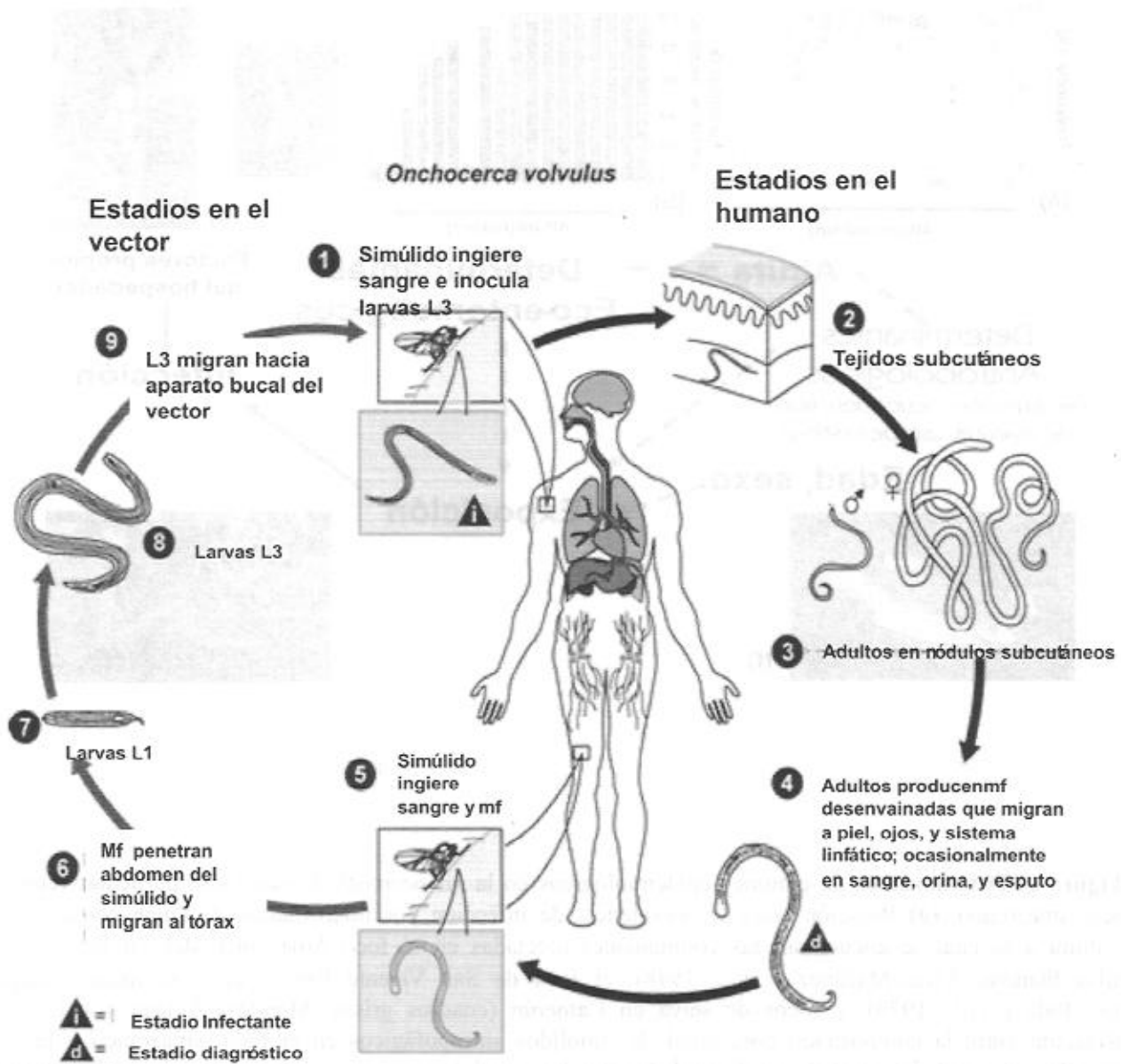
La heterogeneidad epidemiológica en la oncocercosis es, pues, de origen multifactorial, con la distribución, abundancia, y competencia vectoriales de los simúlidos transmisores siendo uno de los principales determinantes, seguido por factores relativos al parásito (heterogeneidad genética entre poblaciones de *O. volvulus* de sabana, selva y

mosaico en África occidental), a la combinación parásito-vector (en la forma de complejos *Onchocerca-Simulium*), y factores propios del hospedero (exposición a la infección que depende de la ocupación, edad y sexo; factores genéticos que determinan el grado de severidad y el tipo de manifestaciones clínicas), siendo estos últimos los menos comprendidos. Para una revisión reciente de la epidemiología y control de la oncocercosis humana a nivel mundial véase Basáñez y col. (2006a). La Fig. 2 es una representación esquemática de aquellos factores determinantes de los patrones epidemiológicos observados en el foco Amazónico que han sido identificados hasta el momento (Vivas-Martínez y col., 2006).

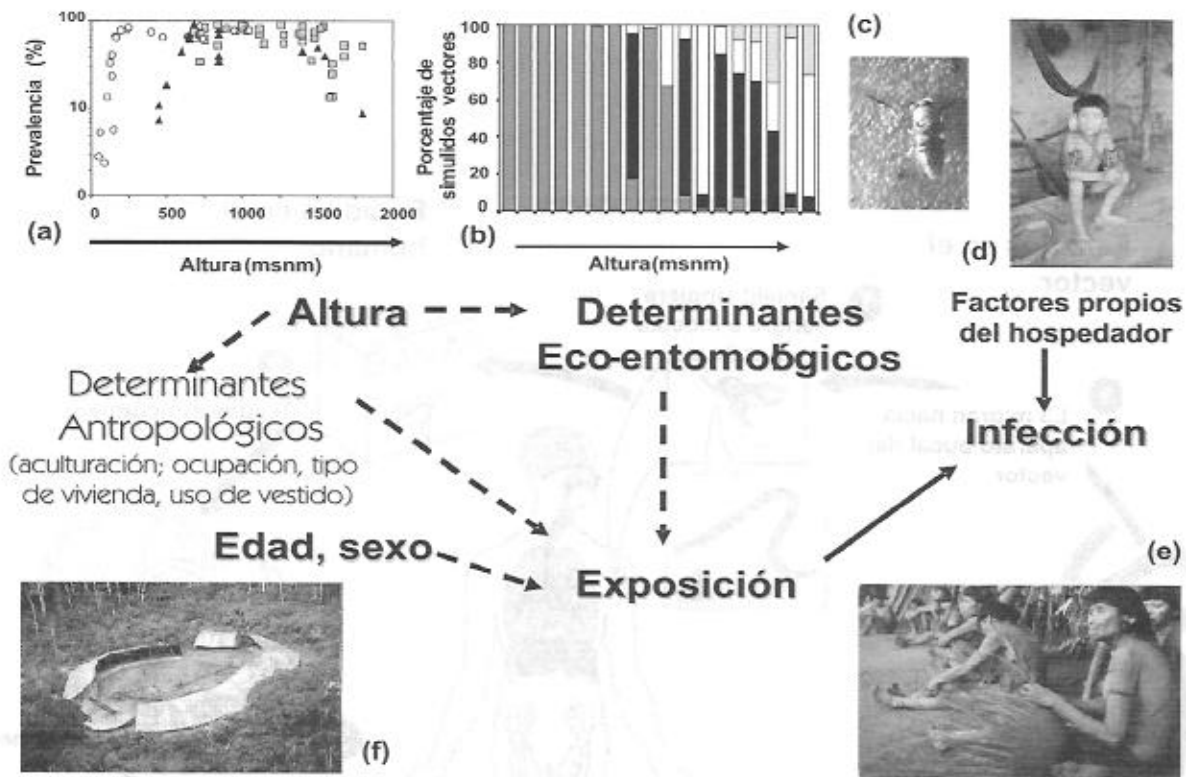
Más importante aún que la prevalencia de infección (el porcentaje de personas con microfilarias en piel), para una aproximación cuantitativa a los posibles procesos subyacentes a los patrones observados, es la intensidad de infección (el promedio de microfilarias por biopsia o por miligramo de piel). Esto es así porque, por un lado, la distribución del número de parásitos por hospedador es superdispersa (la varianza es muy superior a la media), lo cual determina, en parte, que la relación entre la prevalencia y la intensidad sea fuertemente no lineal (Fig. 3), y por otro, porque los procesos de regulación poblacional del parásito dependen de la densidad de parásitos por hospedador vertebrado o vector. En última instancia, además, la morbi-mortalidad en humanos atribuible a la oncocercosis, depende de la intensidad de infección (Little y col., 2004a; 2004b).

### Regulación denso-dependiente de la abundancia poblacional y papel de la densidad vectorial.

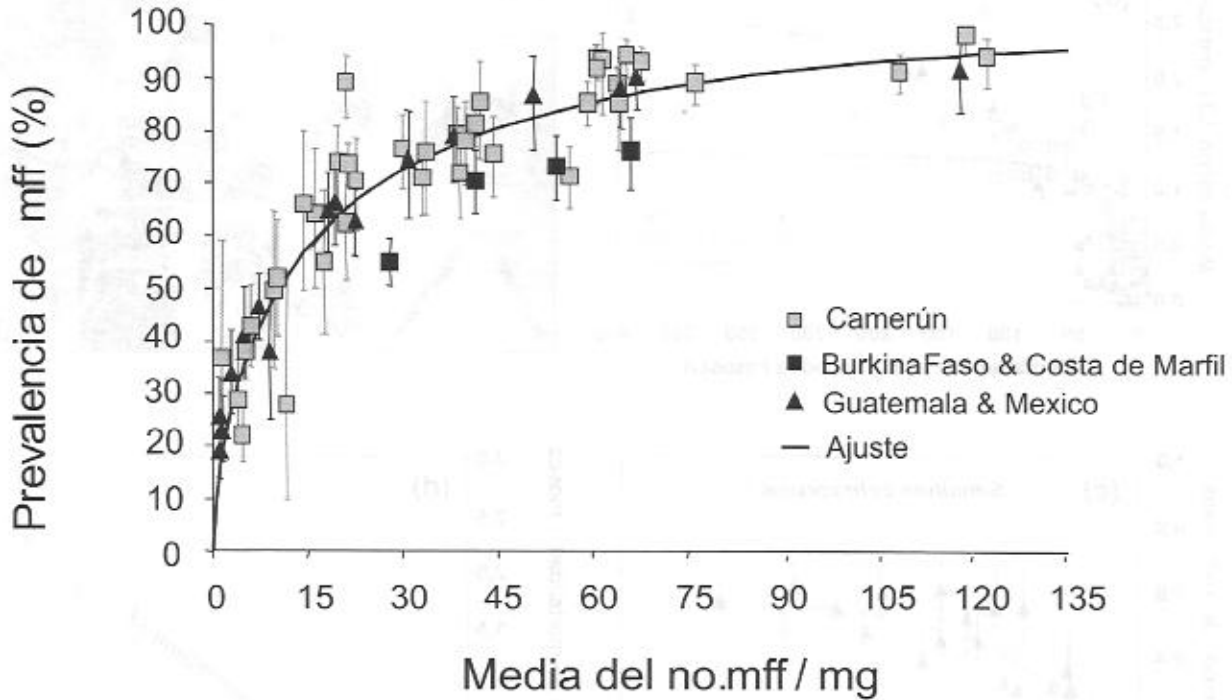
En la oncocercosis, los patrones epidemiológicos están fuertemente asociados con la competencia vectorial y la densidad de picada sobre humanos de las especies locales y antropofágicas de simúlidos (Grillet y col., 2001). La competencia vectorial incluye los procesos pertinentes al ingreso (ingesta de microfilarias por mosca), establecimiento y desarrollo hasta larvas infectantes (L3) y egreso (inoculación de L3 por picada), condicionales a la sobrevivencia de los simúlidos hasta completar y sobrepasar el período de incubación extrínseca (de aproximadamente una semana de duración en *Onchocerca-Simulium* en zonas tropicales).



**Figura 1.** Ciclo vital de *Onchocerca volvulus* en el humano y en el vector (Adaptado de: Centers for Disease Control, <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/ImageLibrary/>)



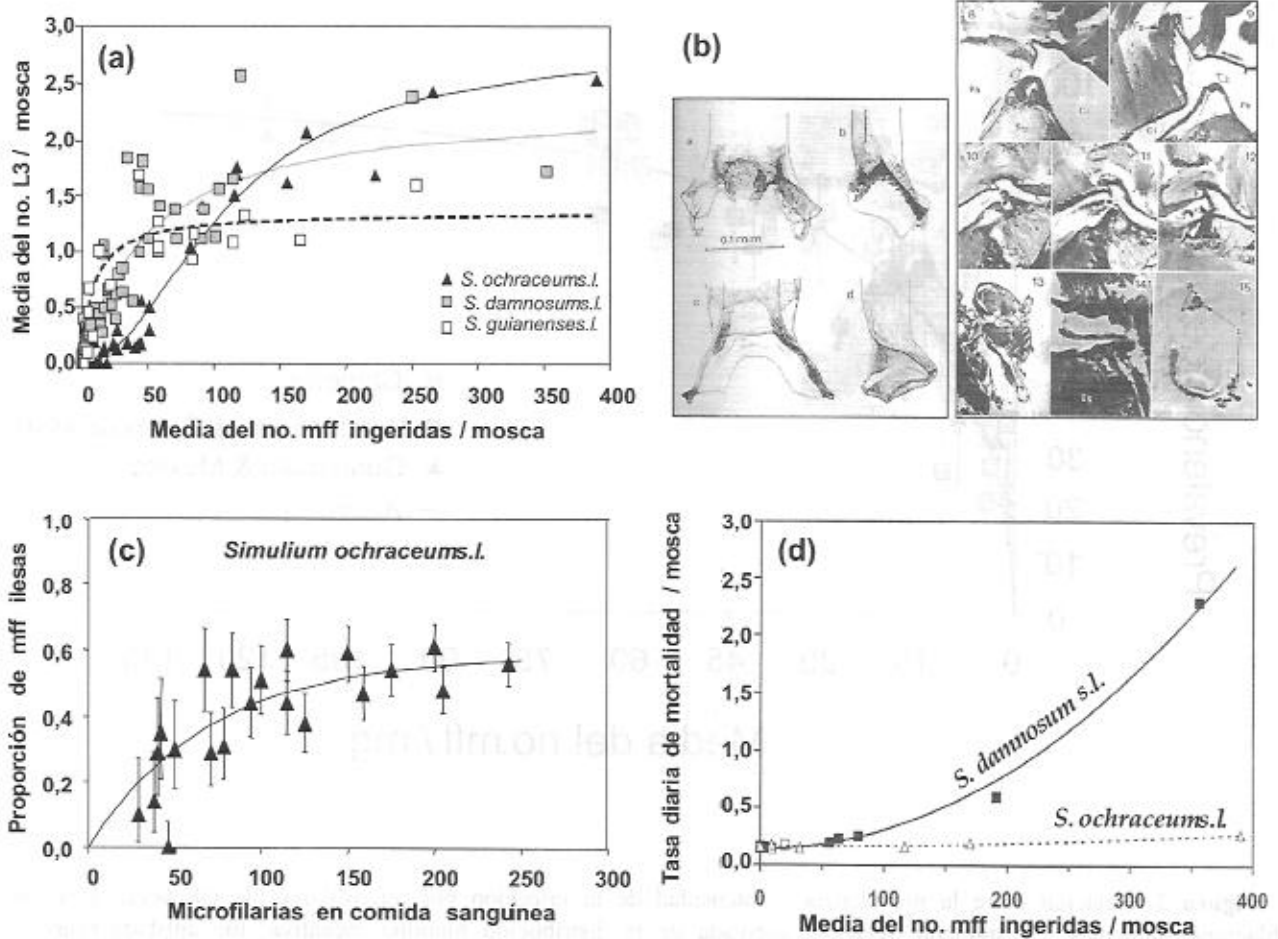
**Figura 2.** Determinantes de patrones epidemiológicos en la oncocercosis humana con particular referencia al foco Amazónico. **(a)** Relación entre la prevalencia de infección por microfilarias de *Onchocerca volvulus* y la altura a la cual se encuentran las comunidades afectadas en el foco Amazónico del sur de Venezuela (círculos blancos; Vivas-Martínez y col., 1998); el foco de San Vicente Pacaya en Guatemala (triángulos negros; Tada y col., 1979), y focos de selva en Camerún (cuadros grises; Mendoza-Aldana y col., 1997). **(b)** Relación entre la composición porcentual de simúlidos antropofágicos en el foco Amazónico y la altura (en m sobre el nivel del mar) de las localidades donde se colectaron los insectos al posarse sobre humanos (barras gris oscuro: *Simulium oyapockense* s.l.; barras negras: *S. incrustatum* / *S. limbatum*; barras gris claro: *S. guianense* s.l.; barras blancas: *S. bipunctatum* (Vivas-Martínez y col., 1998)). **(c)** Hembra (hematofágica) de *S. guianense* s.l. (Foto: Carlos Ayesta). **(d, e, f)** Población Yanomami afectada y vivienda (shabono) Yanomami (Fotos: colección CAICET). La altura a la cual se sitúan las comunidades a lo largo de los ríos determina factores ecológico-entomológicos tales como el tipo de formación geológica, vegetación, sustrato, y pendiente del terreno (entre otros) que influyen la distribución y abundancia de las especies de simúlidos (Botto y col., 2005b). La relación entre prevalencia de infección y altura depende del tipo de río a lo largo del cual se encuentran las comunidades (Carabin y col., 2003). Factores antropológicos que influyen el tipo de vivienda, el uso de vestido, la ocupación, y los patrones de exposición a los vectores con la edad y sexo también dependen en parte de la altura, debido a diferentes grados de contacto y aculturación. (Vivas-Martínez y col., 1998; Grillet y col., 2001; Carabin y col., 2003; Botto y col., 2005a; Filipe y col., 2005). Otros factores incluyen aquellos propios del hospedero y sus características genéticas, así como la influencia de otras parasitosis prevalentes en la región.



**Figura 3.** Relación entre la prevalencia e intensidad de la infección por microfilarias de *Onchocerca volvulus* en poblaciones humanas. La siguiente relación, derivada de la distribución binomial negativa, fue ajustada (curva) a los datos (cuadrados grises y negros) por el método de máxima verosimilitud:  $P = (1 - (1 + M/k(M))^{-k}) 100$  donde  $P$  es la prevalencia y  $M$  la intensidad de infección cutánea por microfilarias,  $k$  es el parámetro de agregación, y  $k$  es una función de la intensidad de infección con ecuación,  $k(M) = kM^c$  y valores  $k = 0.055$  y  $c = 0.472$ . Las barras verticales son los intervalos de confianza del 95% (Basáñez y col., 2002).

Existe regulación denso-dependiente, tanto negativa (limitación) como positiva (facilitación), del establecimiento y desarrollo del parásito en los vectores, así como mortalidad del vector inducida por el parásito en exceso de la mortalidad natural de las moscas no infectadas (Basáñez y col., 1995, 1996). Estos procesos se ilustran en la Fig. 4. La Fig. 4a compara la relación entre los promedios de L3 y de microfilarias ingeridas por mosca en *S. ochraceum* s.l. (principal vector en Guatemala y México), en los miembros sabanicolas de *S. damnosum* s.l. (en África occidental) y en *S.*

guianense s.l. (principal vector en el foco Amazónico). Si bien estas tres curvas se saturan cuando las ingestas de microfilarias son elevadas (denso-dependencia negativa), puede apreciarse que la pendiente inicial de la curva es mucho más pronunciada en *S. damnosum* y en *S. guianense*, mientras que en *S. ochraceum* la curva tiene forma sigmoidea. Esto sugiere que mientras en las dos primeras especies la probabilidad, por microfilaria, de convertirse en larva infectante es máxima a ingestas mínimas, en la tercera especie, dicha probabilidad es muy pequeña inicialmente, incremen-



**Figura 4.** Ilustración de varios procesos no-lineales que influyen sobre la competencia vectorial de simúlidos vectores de *O. volvulus*. **(a)** La media del número de larvas infectantes por mosca (datos y ajuste no-lineal) vs. la media del número de microfilarias ingeridas por miembros sabanícolas de *Simulium damnosum s.l.* (cuadros y línea sólida grises) en África occidental (Ghana, Costa de Marfil); poblaciones de *S. ochraceum s.l.* (triángulos y línea sólida negros) en América Central (Guatemala), y poblaciones de *S. guianense s.l.* (cuadros blancos y línea punteada) en el foco Amazónico de América del Sur (Venezuela) (Basáñez y col., 1995). **(b)** Diagrama de cibario armado (*S. ochraceum s.l.*) e inermes (*S. metallicum s.l.*) (panel superior e inferior izquierdos, respectivamente), y microfotografías (panel derecho) de cortes sagitales provenientes de porciones cefálicas de hembras de estas dos especies en Guatemala, mostrando la presencia (o ausencia) y posición hacia el lumen del canal alimentario de las proyecciones quitinosas de la armadura cibarial, así como el daño causado a microfilarias en tránsito hacia el abdomen, ingeridas junto con la comida sanguínea (Omar y Garms, 1975). **(c)** La proporción (observada y predicha) de microfilarias ilesas vs. el número de microfilarias ingeridas por *S. ochraceum s.l.* (triángulos y línea sólida negros) en Guatemala (Basáñez y col., 1995). **(d)** La tasa (observada y estimada) de mortalidad diaria del vector en función del promedio de microfilarias ingeridas por mosca en especies con cibario inermes, tales como *S. damnosum s.l.* y *S. guianense s.l.* (cuadros y línea sólida negros), y en especies con cibario armado, tales como *S. ochraceum s.l.* (triángulos blancos y línea punteada) (Basáñez y col., 1996).



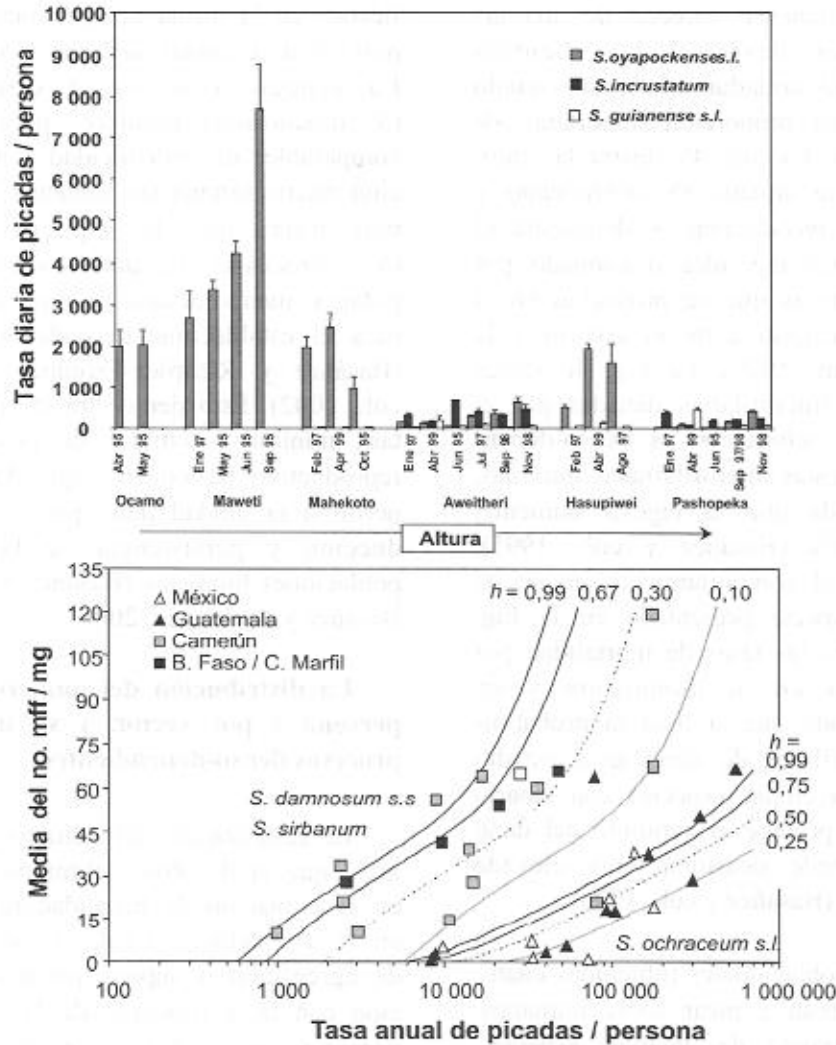
tándose a medida que la ingesta aumenta (denso-dependencia positiva inicial). La razón para estas diferencias se debe, al menos en parte, a que *S. damnosum* y *S. guianense* carecen de una armadura cibarial bien desarrollada, mientras *S. ochraceum* posee tal armadura (la cual, cuando está presente, daña una proporción importante de microfilarias ingeridas). La Fig. 4b ilustra las diferencias entre un cibario armado (*S. ochraceum*) y un cibario inerte (*S. metallicum*), y demuestra el daño a las microfilarias ingeridas ocasionado por estas estructuras quitinosas que se proyectan en el lumen del canal alimentario entre el cibario y la faringe (Omar y Garms, 1975). La Fig. 4c indica que la proporción de microfilarias dañadas por el cibario armado de *S. ochraceum* es denso-dependiente y máxima a ingestas microfilarianas mínimas, disminuyendo a medida que la ingesta aumenta, hasta alcanzar un 40% (Basáñez y col., 1995). Esto permite explicar el comportamiento inicial de la curva para esta especie presentada en la Fig. 4a. La Fig. 4d compara las tasas de mortalidad por microfilaria ingerida en *S. damnosum* y en *S. ochraceum*, mostrando que si bien la probabilidad inicial, por microfilaria, de alcanzar el estadio infectante es muy baja en las especies con cibario armado, dicho cibario protege al simúlido del daño y mortalidad que puede ocasionar una elevada ingesta de microfilarias (Basáñez y col., 1996).

Aunque muestras poblacionales (obtenidas cuando las moscas se acercan a picar sobre humanos en condiciones naturales) de aquellas especies con cibario armado, presentan por lo general niveles de infección con larvas L3 considerablemente más bajos que las especies inertes (Basáñez y Boussinesq, 1999; Basáñez y col., 2002), una elevada tasa de picada sobre humanos puede contrarrestar su baja eficiencia vectorial y permitir la transmisión de *O. volvulus* desde niveles hipohasta hiperendémicos. La Fig. 5a ejemplifica las tasas diarias de picada sobre humanos de tres especies vectoras del foco Amazónico (Grillet y col., 2001). *Simulium oyapockense* s.l. (con armadura cibarial) posee la eficiencia vectorial más baja de las tres, pero puede alcanzar las tasas de picada más elevadas, mientras lo opuesto es cierto para *S. guianense* s.l. (con cibario inerte). La relación entre la carga comunitaria de microfilarias en poblaciones humanas y la tasa anual de picada sobre

humanos para especies con (*S. ochraceum*) y sin (*S. damnosum*) armadura cibarial se muestra en la Fig. 5b para varios niveles de antropofagia (cuantificados en la forma del parámetro  $h$ , como la proporción de comidas sanguíneas de origen humano). La especie con mayor eficiencia vectorial (*S. damnosum*) requiere, para alcanzar niveles comparables de endemidad e intensidad de infección microfilariana en humanos, de tasas de picada más bajas que la especie menos eficiente (*S. ochraceum*). En ambos casos, a mayor antropofagia, menor la tasa mínima de picada requerida para el establecimiento endémico de la infección (Basáñez y Ricárdez-Esquinca, 2001; Basáñez y col., 2002). Esto demuestra la equivalencia entre la tasa mínima o umbral de picadas y el número reproductivo básico ( $R$ ), que debe ser igual o superior a la unidad para que se produzca la introducción y persistencia de la oncocercosis en poblaciones humanas (Basáñez y Boussinesq, 1999; Basáñez y Rodríguez, 2004).

#### **La distribución del número de parásitos por persona y por vector, y su interacción con los procesos denso-dependientes**

La distribución del número de *O. volvulus*, al igual que la de otros helmintos, es agregada tanto en la población de hospedadores definitivos como en la de vectores (Cheke y col., 1982). El grado de agregación o superdispersión se mide en relación con la distribución de Poisson, en la cual la varianza es igual a la media, el cociente varianza : media es por ende igual a la unidad, y la distribución del número de parásitos por hospedador es aleatoria. Una distribución agregada (cociente varianza : media  $> 1$ ) se traduce en que la mayoría de las personas y moscas exhiben cargas parasitarias bajas, mientras una minoría posee cargas elevadas (Fig. 6a). Esto refleja una heterogeneidad marcada en la exposición y / o en la susceptibilidad a la infección por parte de humanos y vectores. Una de las distribuciones de frecuencias más sencillas y biológicamente intuitivas que se han usado para describir tal superdispersión parasitaria es la distribución binomial negativa (Anderson y May, 1991). Tal distribución está caracterizada por dos parámetros, la media aritmética del número de parásitos por individuo, y un parámetro que cuantifica el grado de superdispersión, comúnmente denomina-



**Figura 5.** El papel de la abundancia y antropofagia vectoriales en la endemicidad por *O. volvulus*. **(a)** La tasa de picadas por persona por día en localidades de altitud creciente en el foco Amazónico. *Simulium oyapockense s.l.* predomina en localidades de tierras bajas donde su elevada densidad de picada (hasta 8 000 por persona por día) puede compensar su baja eficiencia vectorial y producir niveles hipoendémicos (Ocamo) y mesoendémicos (Maweti, Mahekoto) de transmisión. En localidades de alturas intermedias, y particularmente sobre el eje fluvial del Ocamo medio, la diversidad de especies antropofágicas es mayor en el espacio y en el tiempo, con *S. oyapockense s.l.*, *S. incrustatum* y *S. guianense s.l.* jugando roles vectoriales dependientes de sus eficiencias relativas, y de sus abundancias y tasas de paridad locales y estacionales. La intensidad combinada de transmisión por estas tres especies puede llegar a mantener niveles hiperendémicos de prevalencia (Aweitheri y Pashopeka) (Grillet y col., 2001, 2005). **(b)** El promedio aritmético comunitario microfilariano (todas las edades) en función de la tasa de picadas por persona por año en localidades de sabana de África Occidental (cuadrados) y de Meso América (triángulos). Las curvas son los resultados de un modelo matemático que varía la proporción de comidas sanguíneas de origen humano (parámetro *h*), de tal manera que el punto de encuentro entre la curva ajustada y el eje horizontal indica la mínima tasa de picada necesaria para el establecimiento endémico de la infección. Para miembros sabanicolas del complejo *damnosum*, y para niveles de antropofagia cercanos al 100%, el modelo predice que serían necesarias al menos 600 picadas anuales para que *R*, sea mayor que la unidad. A medida que el índice de sangre humana disminuye, la tasa umbral de picadas requerida para la introducción y persistencia de la infección se hace mayor. Para *S. ochraceum*, un vector provisto de armadura cibarial y menos eficiente que *S. damnosum*, se requiere al menos de 7000 picadas anuales por persona (cuando la antropofagia es máxima) (Basáñez y col., 2002).

do como  $k$ . El parámetro  $k$  puede calcularse en función de la media y la varianza del número de parásitos por hospedero y está relacionado de manera inversa con el grado de agregación parasitaria; mientras menor sea el valor de  $k$ , más se alejará la distribución observada de una distribución al azar o de Poisson (Anderson y May, 1985).

Ya que la severidad neta de los procesos densodependientes será mayor cuando el número de parásitos albergados sea más alto, y la proporción de la población con un número elevado de parásitos es baja, será preciso obtener medidas ponderadas de los diversos procesos de transmisión en el ciclo de vida del parásito, en las cuales el peso es la probabilidad de que un individuo albergue cierto número de parásitos. Esta interacción entre denso-dependencia y distribución parasitarias se explora en la Fig. 6b, en la que puede apreciarse que los modelos matemáticos de oncocercosis con denso-dependencia pero que ignoran superdispersión parasitaria tienden a sobrestimar la abundancia poblacional en humanos y vectores (Basáñez y Boussinesq, 1999). Mientras mayor sea el grado de agregación (menor el valor del parámetro  $k$  de la distribución binomial negativa), la densidad de parásitos por hospedador y vector será más baja, pero la probabilidad de introducción y persistencia de la infección será más alta. Esto se debe a la acción concomitante de procesos de limitación (como por ejemplo la probabilidad por microfilaria de alcanzar el estadio infectante en el simúlido), y de facilitación (como por ejemplo la probabilidad por hembra adulta de ser fecundada) (Churcher y col., 2005). Otros procesos de facilitación en la oncocercosis, incluyen el descenso en la probabilidad de las microfilarias de ser dañadas por la armadura cibarial de algunas especies de vectores a medida que la ingesta microfilariana aumenta (Fig. 4c). La combinación de procesos de denso-dependencia negativa y positiva en el ciclo de vida del parásito, puede resultar, cuando  $R_0 > 1$ , en la existencia, respectivamente, de densidades parasitarias en equilibrio estable (endémicas), y densidades en equilibrio inestable (puntos de ruptura de la transmisión (Macdonald, 1965), por debajo de las cuales la población parasitaria se extinguiría localmente (Basáñez y Ricárdez-Esquinca, 2001; Duerr y col., 2005). Mientras mayor sea la severidad de la superdispersión parasitaria (Churcher y

col., 2006a), y la densidad de picada sobre humanos por parte de los vectores (Basáñez y Rodríguez, 2004), la densidad de equilibrio inestable será más baja, haciendo más difícil la eliminación local del reservorio parasitario mediante medidas únicamente antiparasitarias (May, 1977). Esto sugiere que medidas de control vectorial podrían jugar un papel importante como coadyuvantes en programas de administración en masa de fármacos antiparasitarios (Basáñez y col., 2002).

### Modelos con estructura de edades

A diferencia de otras helmintiasis, los perfiles de infección con la edad del hospedador definitivo en la oncocercosis muestran una variación importante de acuerdo a la eco-epidemiología, área geográfica, población afectada y vectores locales. Mientras en las helmintiasis intestinales pos *Ascaris lumbricoides* y *Trichuris trichiura*, y en la esquistosomiasis por *Schistosoma mansoni* y *S. haematobium*, la intensidad de la infección alcanza un máximo en los niños y jóvenes, en la oncocercosis son comunes los patrones de microfilaridemia que aumentan con la edad del hospedador o que se saturan a edades avanzadas. La heterogeneidad por sexo es también frecuente, con los hombres usualmente más infectados que las mujeres. El aumento en la intensidad de la parasitosis con la edad ha sido explicado mediante modelos matemáticos en los cuales la probabilidad de establecimiento de larvas infectantes aumenta con la densidad de vermes adultos establecidos, reflejando un posible proceso de inmunosupresión (Duerr y col., 2003). Como hipótesis alternativa (pero no mutuamente excluyente), hemos propuesto que los patrones de exposición a los simúlidos vectores con la edad y el sexo de los humanos pueden explicar los perfiles de infección por microfilarias en piel (Filipe y col., 2005). Por consiguiente, hemos elaborado un modelo matemático con estructura de edades y sexo en el cual, la exposición a los vectores puede aumentar, mantenerse constante, o disminuir con la edad, mientras la probabilidad de establecimiento de larvas infectantes en los humanos depende de la intensidad de transmisión (Basáñez y Boussinesq, 1999; Basáñez y Rodríguez, 2004), la probabilidad de establecimiento de microfilarias ingeridas en los vectores depende de la oferta de microfilarias (Basáñez y col., 1994),

y los simúlidos padecen de mortalidad inducida por el parásito (Basáñez y col., 1996). Los resultados se presentan en la Fig. 7, donde puede apreciarse el ajuste del modelo a datos de microfilaridemia registrados en poblaciones de áreas de sabana del norte de Camerún (5 040 personas), habitantes de plantaciones de café en Guatemala (872), y población Yanomami en el sur de Venezuela (995). El número reproductivo básico ( $R$ ) estimado en dichas localidades, luego de agrupar todas las aldeas estudiadas en cada una de las diversas regiones geográficas fue de 8 (en Camerún), 7 (en Guatemala), y 5 (en Venezuela), respectivamente (Filipe y col., 2005). Estimaciones previas de  $R$  basadas en modelos sin heterogeneidad por edad y sexo estaban en el orden de 1 a más de 50 (Dietz, 1982; Basáñez y Boussinesq, 1999) para Camerún. El número reproductivo básico en macroparásitos cuantifica el promedio de hembras adultas producidas por un verme hembra a lo largo de su vida reproductiva en ausencia de procesos denso-dependientes (Anderson y May, 1991), y debe ser mayor que la unidad para que se produzca la introducción y persistencia endémica de la infección en la población de hospedadores. Las razones para la discrepancia entre las estimaciones de Filipe *et al.* (5-8) y las de Dietz y Basáñez y Boussinesq (1-50+) puede deberse a que los primeros calcularon un  $R$ , total para cada región, mientras los segundos estimaron valores específicos para cada una de las comunidades basados en parámetros entomológicos determinados tales como la tasa anual de picada, tomando por tanto en cuenta la marcada heterogeneidad que existe dentro de las regiones en la densidad de vectores.

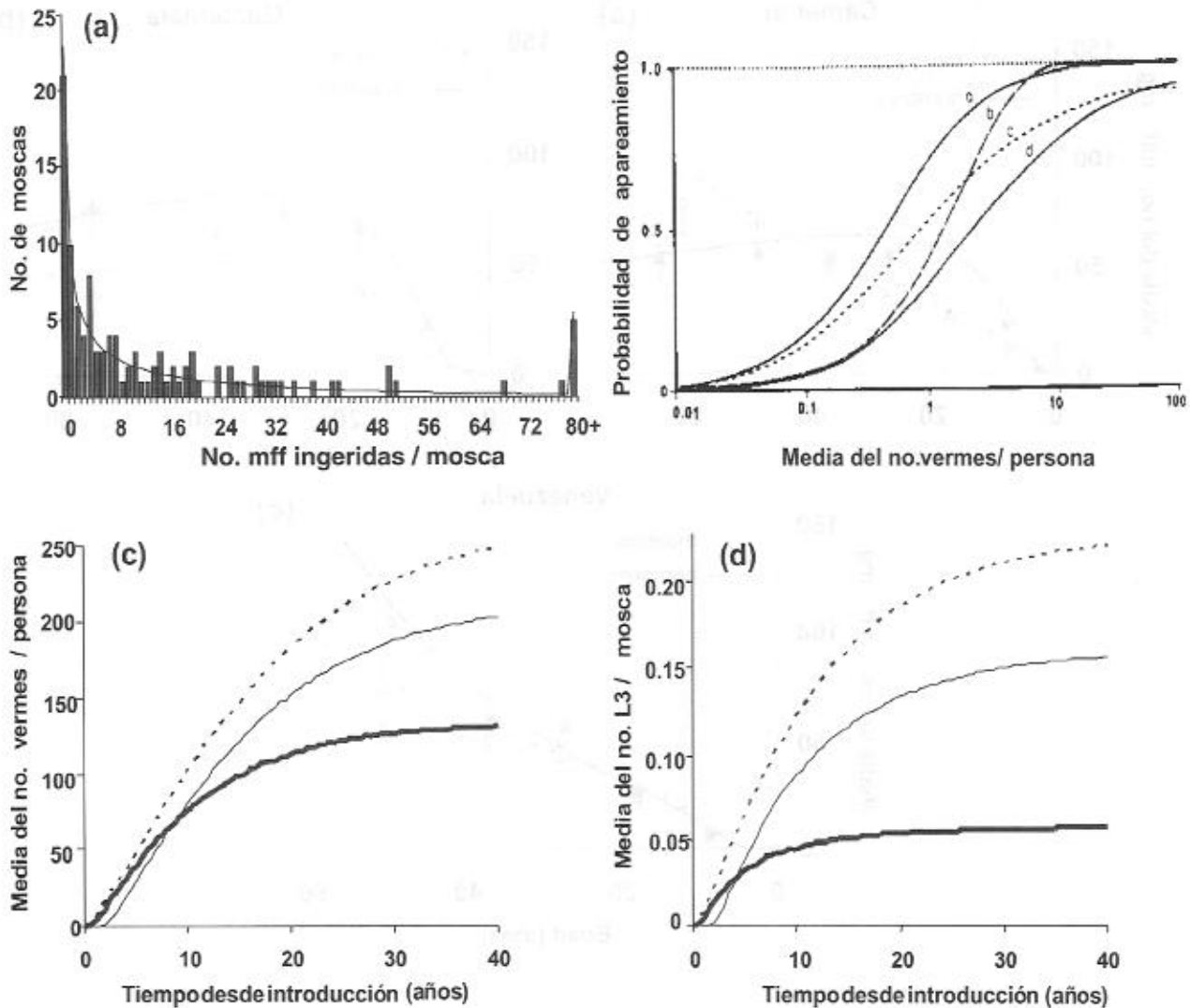
#### **Relación entre la intensidad de infección y la morbi-mortalidad**

Ya que la más importante manifestación clínica en la oncocercosis es la pérdida de la agudeza visual y el avance paulatino de la ceguera (causados por la muerte de las microfilarias de *O. volvulus* en el ojo y la liberación de bacterias endosimbióticas del género *Wolbachia*, asociadas con procesos pro-inflamatorios (Saint André y col., 2002), es importante entender la relación entre la incidencia de ceguera y la carga microfilariana (Little y col., 2004a). La ceguera causada por la oncocercosis ha sido identificada como uno de los

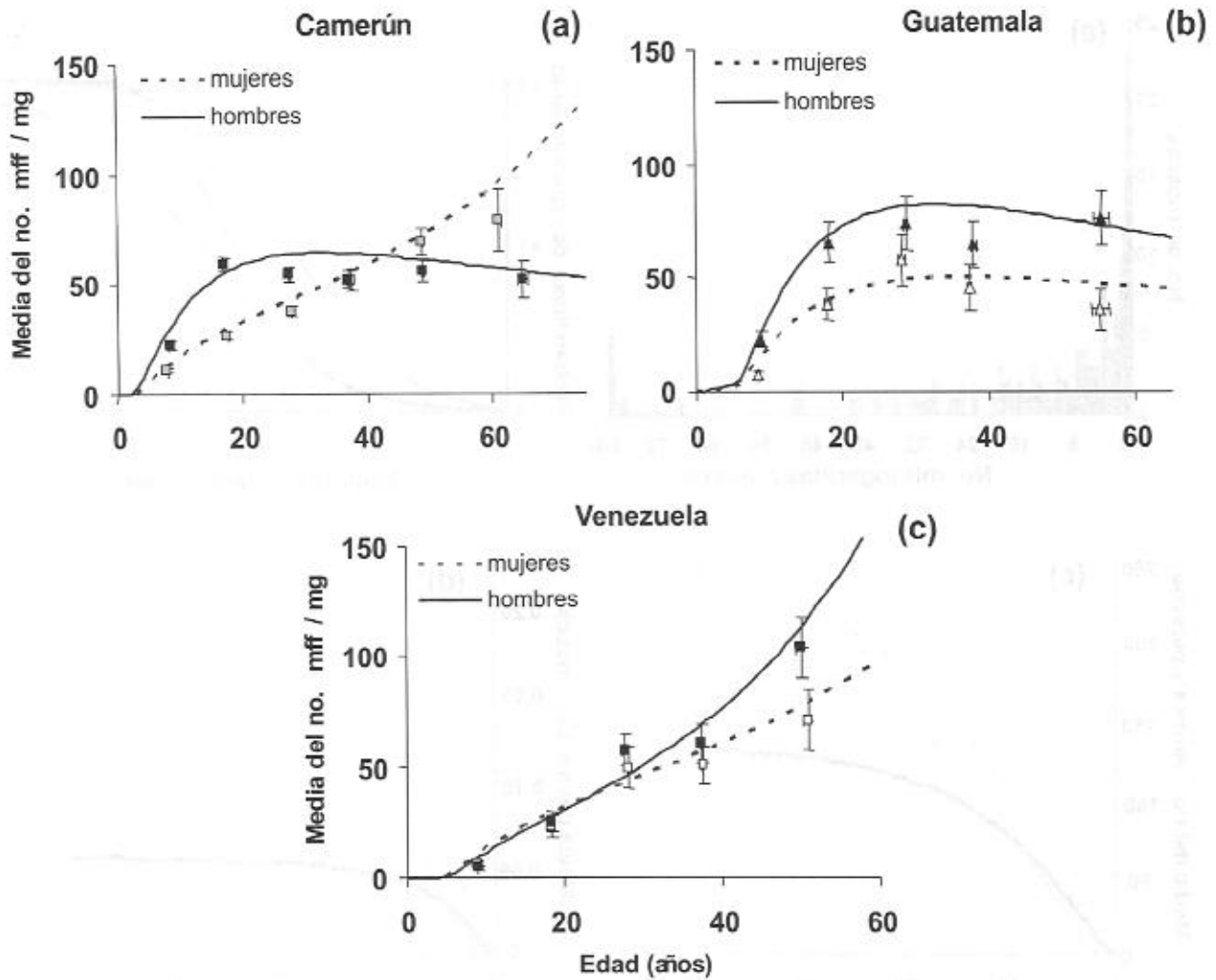
factores que contribuyen a reducir la expectativa de vida de las poblaciones humanas afectadas y en particular de las personas de sexo masculino en su edad más productiva (Prosa, 1986; Pion y col., 2002). En un análisis estadístico de los resultados clínico-parasitológicos obtenidos durante el estudio longitudinal (1974-2000+) de cohortes poblacionales en el Programa para el Control de la Oncocercosis en África Occidental (OCP), la infección por microfilarias de *O. volvulus* resultó, por sí misma (y no necesariamente a través de su impacto sobre la pérdida de la visión), asociada a la mortalidad en exceso de los humanos, aún en personas videntes (Little y col., 2004b). Los resultados de la asociación entre la incidencia de ceguera, la tasa de mortalidad, y la microfilaridemia se presentan en la Fig. 8. En ambos casos, los hombres demostraron mayor número de casos incidentes de ceguera y mayor mortalidad en exceso de la esperada por edad y sexo que las mujeres. Hasta un 5% de las muertes registradas durante el período de estudio fueron atribuibles a la oncocercosis. Las razones para una asociación directa entre la intensidad de infección por microfilarias y la mortalidad humana en la oncocercosis no están bien establecidas, pero el compromiso sistémico de la infección (se ha registrado presencia de microfilarias de *O. volvulus* en sangre y orina además de su localización típica en piel (Botto y col., 1984), y hasta un 2% de niños nacidos de madres fuertemente infectadas presentan circulación neonatal de microfilarias en regiones de transmisión intensa (Prost y Gorim De Ponsay, 1979); la posible asociación de la oncocercosis con epilepsia (Boussinesq y col., 2002) y con síndromes endocrinos y de raquitismo (Kipp y col., 1996); la presencia de antígenos parasitarios en leche materna (Petalanda y col., 1988), y la inmunosupresión específica y generalizada (Cooper y col., 1998) que se manifiesta en infección patente, pueden ser factores contribuyentes importantes (Basáñez y col., 2006a).

#### **IMPLICACIONES DE LA BIOLOGÍA POBLACIONAL DE *ONCHOCERCA VOLVULUS* PARA SU CONTROL**

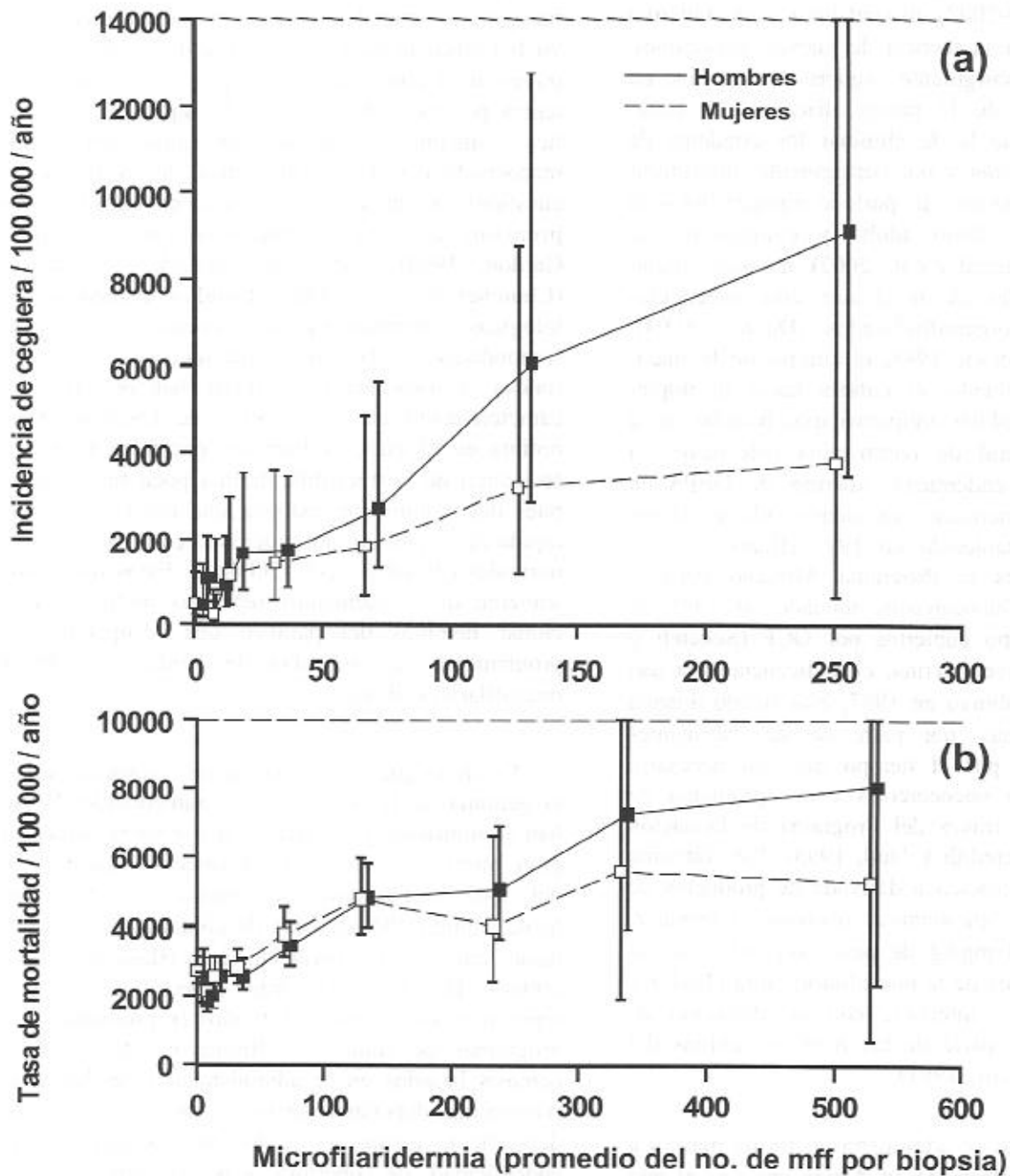
Hasta finales de la década iniciada en 1980, y debido a la carencia de fármacos tanto eficaces como seguros para el tratamiento en masa de las poblaciones afectadas, el control de la oncocercosis se había centrado únicamente en medidas anti-



**Figura 6.** El papel de la agregación parasitaria en la dinámica poblacional de *O. volvulus*. **(a)** El número (observado y predicho) de moscas de *Simulium squamosum* B (un miembro del complejo *damnosum*) que han ingerido microfilarias en Camerún. El ajuste (curva) a los datos (barras) corresponde a la distribución binomial negativa con media = 31 mff/biopsia y parámetro  $k = 0.41$  (Demanou y col., 2003). **(b)** La probabilidad de que un verme hembra sea fecundada depende de la densidad del vermes adultos por hospedador definitivo, el sistema sexual propio de la especie (donde la monogamia y poligamia totales están situadas en extremos opuestos de una situación que puede ser facultativa), y la distribución del número de vermes por hospedero. La probabilidad de apareamiento se acerca más rápidamente a la unidad con la carga parasitaria en aquellas especies poligámicas y con distribución fuertemente agregada (Anderson y May, 1985). **(c, d)** La carga de vermes adultos por persona, y de larvas infectantes por mosca, en función del tiempo luego de la introducción de la infección en poblaciones susceptibles de acuerdo a modelos con denso-dependencia en humanos y vectores, pero que ignoran la distribución contagiosa del número de parásitos (línea punteada) ó que la consideran (línea sólida delgada,  $k = 1$ ; línea sólida gruesa,  $k = 0.01$ , indicando este último un mayor grado de agregación). La tasa anual de picadas es de 28 000 por persona (Churcher y col., 2005).



**Figura 7.** El papel de la exposición a los vectores en un modelo matemático con estructura de edades y sexo en la población humana. **(a)** En aldeas de sabana del norte de Camerún, el modelo (curvas) ajusta a los datos individuales (representados por la microfilaridemia promedio por grupos de edad, cuadrados, para propósitos del gráfico) cuando la exposición a *S. damnosum* aumenta inicialmente con la edad para ambos sexos, pero se hace constante para los hombres, mientras sigue aumentando con la edad para las mujeres. El valor de  $R$ , y su intervalo de confianza del 95% para todas las aldeas analizadas en conjunto es  $\sim 8$  (7.0-8.4). **(b)** En plantaciones de café de la región central de Guatemala (triángulos), la exposición a *S. ochraceum* también aumenta inicialmente con la edad pero posteriormente se hace constante en ambos sexos, con los hombres mostrando una mayor exposición a lo largo de sus vidas que las mujeres. El valor general de  $R$ , en esta región fue de  $\sim 7$  (5.6-8.9). **(c)** En población Yanomami al sur de Venezuela, ambos sexos están aproximadamente expuestos a adquirir la infección por igual, con el grado de exposición a los vectores (*S. guianense* / *S. incrustatum*) aumentando paulatinamente con la edad en ambos sexos. La estimación de  $R$ , fue de  $\sim 5$  (4.1-6.5) (Filipe y col., 2005).



**Figura 8.** El papel de la intensidad de la infección por microfilarias de *O. volvulus* en la morbi-mortalidad de la ceguera de los ríos. (a) Tasa anual de incidencia de ceguera por 100 000 habitantes para hombres y mujeres en función de la carga microfilariana, en cohortes poblacionales seguidas por el Programa de Control de la Oncocercosis en África Occidental (OCP) desde 1974 hasta 2000+ (Little y col., 2004a). (b) Tasa anual de mortalidad por 100 000 habitantes, en exceso de la mortalidad natural por edad y sexo, para hombres y mujeres de cohortes poblacionales en OCP (Little y col., 2004b). Las barras verticales son los intervalos de confianza del 95%.

vectoriales. Esto condujo a la implementación del Programa de Control de la Oncocercosis en África Occidental (1975-2002), el cual tuvo como objetivo reducir a cero la incidencia de nuevas infecciones, y con ello la subsiguiente ceguera de los ríos, en áreas de sabana de 11 países africanos. La estrategia de OCP fue la de eliminar los criaderos de *Simulium damnosum* y por consiguiente interrumpir la transmisión durante un período equiparable a la longevidad del estadio adulto y embrionario de *O. volvulus* (Hougard y col., 2002), mediante rociamientos semanales, desde el aire, con insecticidas principalmente organofosforados (Davies, 1994). Actualmente, y desde 1988, el control de la oncocercosis ha cambiado su énfasis hacia la implementación de medidas antiparasitarias basadas en la administración oral de ivermectina (Mectizan™) a las poblaciones endémicas. Además de OEPA en el continente Americano, ya mencionado en la introducción y establecido en 1993 (Blanks y col., 1998), APOC es el Programa Africano para el Control de la Oncocercosis, iniciado en 1995 en aquellos países no cubiertos por OCP (Sékétéli y col., 2002). La ivermectina, cuya licencia para uso en humanos se obtuvo en 1987, está siendo donada a estos programas, por parte de sus fabricantes (Merck & Co.) por el tiempo que sea necesario para eliminar la oncocercosis como problema de salud pública, a través del Programa de Donación de Mectizan (Meredith y Dull, 1998). Este fármaco (una lactona macrocíclica derivada de productos de fermentación de *Streptomyces avermitilis*) produce, en dosis de 150 mg/kg de peso corporal, una supresión prolongada de la microfilaridemia (Taylor y Greene, 1989), e interfiere con la liberación de microfilarias por parte de las hembras adultas del parásito (Duke y col., 1991).

El tratamiento se administra en forma masiva a las poblaciones afectadas en África una vez al año y en América cada seis meses (Richards y col., 2001). Al reducir periódicamente la microfilaridemia, la distribución de ivermectina ejerce un impacto positivo sobre la morbilidad e incapacidad causadas por la oncocercosis (Tielsch y Beeche, 2004), aminora su transmisión (Cupp y col., 1992), y disminuye su incidencia (Boussinesq y col., 1995, 1997).

Debido a su comprobada eficacia, y al hecho de que hasta el presente no se cuenta con fármacos

alternativos o macrofilaricidas (que afecten al estadio adulto de *O. volvulus*) seguros para tratamiento masivo, es esencial el impedir que la ivermectina se vuelva obsoleta para el control de la oncocercosis a través de la emergencia y / o propagación de resistencia por parte del parásito. Es aquí que la genética y dinámica de poblaciones (junto con la farmacocinética y farmacodinámica de la droga en cuestión) juegan un papel crucial en nuestra comprensión de esta eventualidad (Boussinesq y Gardon, 1999) y de cómo evitarla o retrasarla (Churcher y col., 2006b). Estudios clínico-parasitológicos, comparando pacientes respondedores y no respondedores a la ivermectina luego de más de 8 rondas de tratamiento en Ghana, han propuesto la caracterización de un fenotipo de respuesta subóptima en el cual, si bien los pacientes muestran reducción de la microfilaridemia poco tiempo después del tratamiento, exhiben una repoblación más rápida de la piel que lo anticipado en respondedores normales (Awadzi y col., 2004a,b). Estos resultados sugieren que tratamientos repetidos podrían seleccionar hembras del parásito que recuperan más prontamente su capacidad de producir y liberar microfilarias viables.

Es obvio que la presión quimioterapéutica sobre el genoma de *O. volvulus* está aumentando. Ya se han administrado (y quedan aún por administrar) un gran número de dosis de ivermectina (para fines del 2005 el Programa de Donación de Mectizan había suplido 400 millones de tratamientos a los 34 países endémicos a nivel mundial) (Basáñez y col., 2006a). Debido a la larga expectativa de vida reproductiva del parásito (10 años en promedio), los programas de control o eliminación de la oncocercosis basados en la administración periódica de ivermectina deberán tener una duración prolongada, dependiente asimismo de los niveles iniciales de endemidad, de cobertura, y de adherencia al tratamiento (Winnen y col., 2002). La población parasitaria está concentrada en el reservorio humano, y principalmente en aquellas localidades meso- e hiperendémicas que reciben tratamiento masivo prioritario en África (donde se concentra el 99% de los casos). En América, no sólo se trata con mayor frecuencia sino que se tratan todas las poblaciones, incluyendo las hipoendémicas. Todo esto genera pocas oportunidades para el mantenimiento de refugios de parásitos sensibles al tratamiento



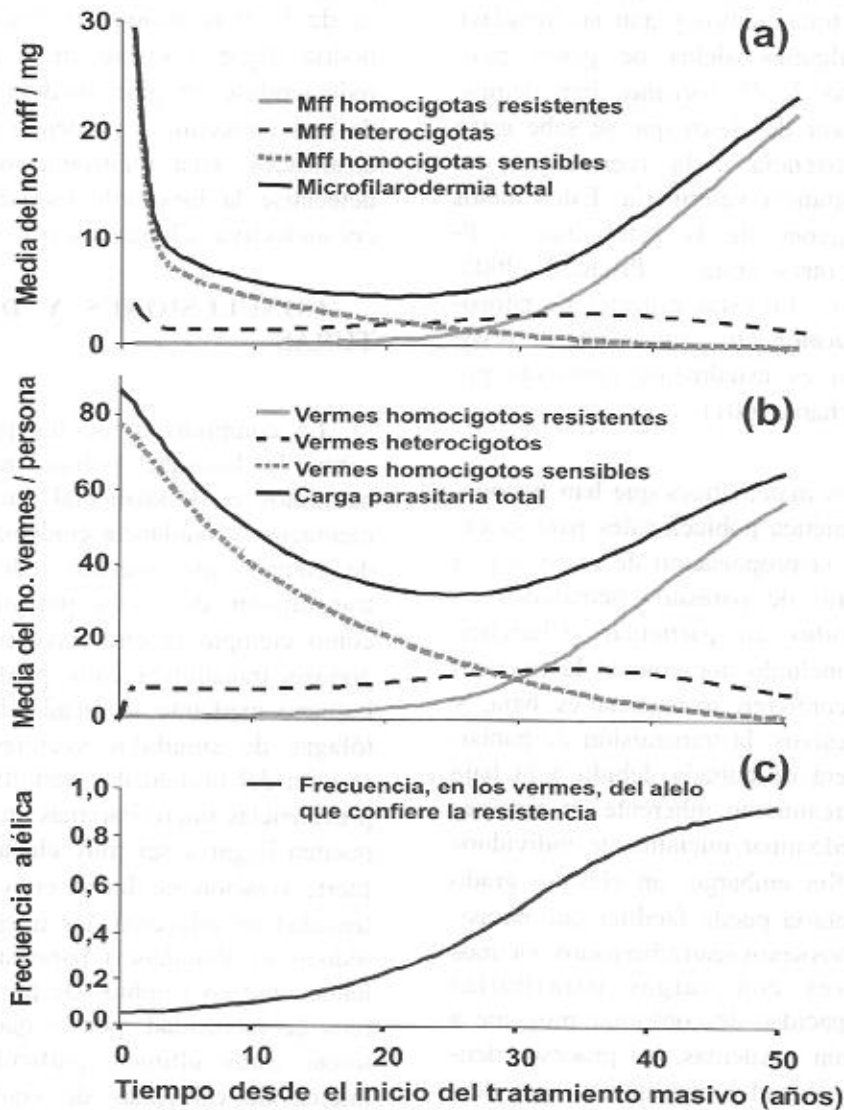
(Van Wyk, 2001). Además, los estudios genéticos que han comparado (en poblaciones parasitarias sometidas a múltiples tratamientos y aún no tratadas), la frecuencia de algunos alelos de genes polimórficos del genoma de *O. volvulus*, han demostrado selección a favor de alelos que se sabe están asociados con resistencia a la ivermectina en nemátodos de importancia veterinaria. Estos alelos pertenecen a los genes de la  $\beta$ -tubulina y P-glicoproteína entre otros (Eng y Prichard, 2005; Ardelli y col., 2006). En estas especies de parásitos (tales como *Haemonchus contortus*), la resistencia antihelmíntica es usualmente conferida por alelos recesivos (Prichard, 2001).

Aquellos modelos matemáticos que han fusionado la dinámica y genética poblacionales para la exploración teórica de la propagación de resistencia a ivermectina por parte de parásitos nemátodos en general y *O. volvulus* en particular (Churcher, 2002; 2006), han concluido que cuando la frecuencia de alelos que confieren resistencia es baja, y estos alelos son recesivos, la transmisión de parásitos resistentes se verá dificultada debido a la baja probabilidad de apareamiento inherente en especies dioicas, pudiendo predominar, inicialmente, individuos de un sólo sexo. Sin embargo, un elevado grado de agregación parasitaria puede facilitar que parásitos resistentes de ambos sexos sean albergados por unos pocos hospedadores con cargas parasitarias altas, estando en capacidad de contribuir progenie a la próxima generación. Además, los procesos denso-dependientes mencionados implicarán, que después del tratamiento, cuando las microfilaridermias sean bajas en la mayoría de los respondedores, la probabilidad por microfilaria remanente de completar su desarrollo en el vector y de establecerse como larva infectante en el humano será más elevada. Si el (los) alelo(s) que confieren resistencia están ya presentes en la población parasitaria antes de que comience el tratamiento, es altamente probable que las microfilarias remanentes, o aquellas que repueblan la piel más rápidamente hayan sido producidas por parásitos resistentes. Es importante asimismo apreciar que la carga comunitaria de microfilarias en la población humana seguirá disminuyendo mientras el programa prosiga, enmascarando el hecho de que la frecuencia de alelos resistentes está aumentando en la población (Schwab y col., 2006). Esto se ilustra en la Fig. 9.

Si el programa se detiene antes que la densidad del parásito disminuya por debajo de su punto de ruptura de la transmisión, la frecuencia de resistencia podría llegar a fijarse en la población parasitaria, reduciéndose en gran medida la efectividad futura de la ivermectina y poniendo en peligro los logros alcanzados. Una reintroducción del tratamiento al detectarse la inevitable recrudescencia sería entonces inefectiva (Churcher y col., 2006b).

## CONCLUSIONES Y DIRECCIONES FUTURAS

La comprensión de los procesos que influyen sobre la biología poblacional de los parásitos helmintos es fundamental para la rigurosa implementación y vigilancia epidemiológica de programas de control que intentan reducir o interrumpir la transmisión de estos parásitos. Hemos tomado como ejemplo la oncocercosis humana, una antroponosis transmitida entre pobladores del reservorio humano mediante la picada de las hembras hematófagas de simúlidos vectores (Fig. 1). La reinfección del hospedador definitivo es la norma y las prevalencias microfilarianas en poblaciones humanas pueden llegar a ser muy elevadas (Fig. 3). Dada la fuerte relación no lineal entre la prevalencia e intensidad de infección, las intervenciones dirigidas a reducir la abundancia parasitaria se reflejarán más lentamente en cambios de prevalencia que en cambios de intensidad, por lo que será esencial monitorear estos últimos, particularmente durante los inicios de campañas de control en zonas hiperendémicas (donde la prevalencia supera al 60%). En zonas meso- e hipoendémicas (prevalencias de infección inferiores al 60%), la relación entre prevalencia e intensidad se hace más lineal, esperándose un descenso más proporcional de la prevalencia a medida que avanza la intervención (Fig. 3). Esto es importante para aquellos que desde la coordinación de los programas nacionales, o desde las iniciativas regionales siguen el progreso de los programas. Si bien, es en zonas hiperendémicas donde el tratamiento debe cobrar prioridad por su impacto sobre la morbi-mortalidad humana (Fig. 8), los lentos descensos iniciales de la prevalencia de infección pueden llegar a ser descorazonadores si no se entiende el impacto que se está ejerciendo sobre la intensidad y la morbilidad ocular, entre otras. La ivermectina no es un 100% efectiva en



**Figura 9.** El papel de la variabilidad genética del parásito en relación con la susceptibilidad de los vermes y microfilarias a la ivermectina. La existencia de resistencia a este fármaco no se ha demostrado empíricamente en poblaciones naturales. La exploración teórica de este fenómeno permite entender el papel que jugaría la biología poblacional de *O. volvulus* sobre su avance si hubiera alelos presentes en las poblaciones parasitarias previamente a la introducción del tratamiento masivo. (a) La microfilaridemia total, con respecto al tiempo desde el inicio del programa de control con ivermectina, compuesta por la suma de microfilarias con los genotipos homocigotos susceptibles, resistentes, y heterocigotos. (b) La carga total de vermes adultos compuesta por los genotipos mencionados en (a). (c) La frecuencia, en la población de vermes adultos, del alelo que confiere resistencia. Este modelo supone que: la eficacia microfilaricida de la ivermectina es del 95%; la eficacia macrofilaricida es del 3%; la duración del período durante el cual las hembras adultas exhiben reducción de su fecundidad es de 10 meses; dicha reducción es del 35% por tratamiento; la frecuencia de tratamiento es anual y la cobertura terapéutica es del 60% de la población total; la frecuencia inicial del alelo que confiere resistencia es del 5%; la dominancia del alelo que confiere sensibilidad a la ivermectina es del 70%; la tasa anual de picada es de 10 000 por persona; los parámetros para las poblaciones de parásitos y vectores corresponden a la combinación *Onchocerca-Simulium* de sabana en África Occidental (Churcher, 2000).

todos los individuos que han participado en ensayos clínicos; un meta-análisis reciente de todos los estudios longitudinales publicados que han investigado el efecto de una dosis única, revela que su efectividad microfilaricida oscila entre el 95 y el 99%, alcanzando este nadir en la reducción porcentual de la microfilaridermia inicial al mes del tratamiento (Basáñez y col., 2006b). Esto implica que a nivel individual, y en promedio, una persona con una carga inicial de 100 microfilarias permanecerá efectivamente infectada con una carga de 1 a 5 microfilarias, resultando positiva en cuanto a prevalencia, pero habiendo experimentado una reducción substancial en cuanto a microfilaridermia.

La adquisición gradual, con la edad y exposición al vector, de una creciente densidad de *O. volvulus* por hospedador se refleja en perfiles de infección por edad y sexo que, a diferencia de otras helmintiasis humanas, pueden seguir aumentando en edades avanzadas o a lo sumo llegar a saturarse en los adultos (Fig. 7). Estas observaciones concuerdan con la conclusión de que la existencia de inmunidad adquirida, protectora contra la reinfección en la oncocercosis es improbable (Bradley y col., 2005). Entre las hipótesis propuestas para explicar tales perfiles de infección se hallan la inmunosupresión causada por infecciones establecidas y patentes (Duerr y col., 2003), y los patrones de exposición a los vectores locales con la edad, sexo, ocupación, y proveniencia geográfica de las poblaciones estudiadas (Filipe y col., 2005).

Ambas medidas de abundancia poblacional, la prevalencia e intensidad de infección, están mutuamente relacionadas a través de la distribución del número de parásitos por hospedador, que en la mayoría de los helmintos, incluyendo *O. volvulus* es superdispersa. Esto implica que es preciso cuantificar la contribución proporcional de las cargas parasitarias por hospedero al resultado neto de los procesos de regulación denso-dependiente tanto de retroalimentación positiva (facilitación) como negativa (limitación), que operan en diversos puntos del ciclo de vida del parásito. Una adecuada representación de la probabilidad de albergar cierto número de parásitos viene dada por la distribución binomial negativa, que por una parte proporciona una relación conveniente entre la prevalencia e intensidad

de infección a nivel poblacional (Fig. 3), por otro permite ajustar la distribución observada del número de parásitos por humano o vector (Fig. 6a), y finalmente facilita la comprensión analítica de la interacción que existe entre distribución, denso-dependencia y sus implicaciones para la introducción y persistencia de la infección (Figs. 6c y 6d). Mientras mayor sea el grado de agregación parasitaria en el hospedador definitivo, menor será la densidad correspondiente al punto de ruptura de la transmisión o equilibrio inestable que surge en especies dioicas (May, 1977; Churcher y col., 2005). En consecuencia, más difícilmente se logrará la eliminación local de la infección con medidas antiparasitarias que no logren alcanzar a los más fuertemente infectados (quizás los que exhiben menor comparecencia ante el tratamiento por ser los que sufren, inicialmente, de un mayor número de reacciones adversas). Medidas antivectoriales suplementarias podrían contribuir a alcanzar el objetivo de eliminación dado que la tasa de picada de los vectores sobre humanos también influencia la magnitud del punto de ruptura de la transmisión (Basáñez y col., 2002; Basáñez y Rodríguez, 2004).

La superdispersión parasitaria y los procesos denso-dependientes también influyen de modo significativo la probabilidad de propagación de alelos bajo selección ejercida por programas de control basados en quimioterapia masiva con ivermectina. En nemátodos de rumiantes domesticados, la resistencia a la ivermectina (ya bien establecida y haciendo peligrar la industria ganadera de muchos países), está conferida por alelos recesivos (Prichard, 2001). En situaciones hipotéticas de un gen-dos alelos (uno para sensibilidad y otro para resistencia al medicamento), la tasa a la cual se propaga la resistencia depende de las suposiciones que se hagan sobre recesividad y dominancia del alelo en cuestión, de su frecuencia inicial, de la severidad de la denso-dependencia, del punto o puntos en el ciclo de vida del parásito donde actúan los procesos regulatorios, del grado de agregación parasitaria, del nivel de endogamia de la población parasitaria dentro y entre hospedadores, de la tasa de picada de los vectores, de la endemicidad inicial de la infección, y de la frecuencia y duración del programa de tratamiento (Churcher, 2002, 2006; Churcher y col., 2006a,b; Schwab y col., 2006).

La interrupción prematura del programa, ya sea por la disminución en sensibilidad de los métodos diagnósticos tradicionales, el monitoreo inadecuado en poblaciones humanas y de vectores, el desvío de recursos a otros programas por considerarse que el programa en cuestión es exitoso, o que la relación costo-beneficio ha dejado de ser favorable, la desmotivación de los donantes, la ausencia de monitoreo genético de marcadores posiblemente asociados con resistencia a la única droga disponible para el tratamiento, o el empleo, como instrumento ancilar para la toma de decisiones, de modelos matemáticos que subestiman las posibilidades de recrudescencia (Boorsboom y col., 2003), puede resultar en que las drogas existentes se vuelvan ineficaces, y que las resilientes y estables poblaciones parasitarias regresen a sus niveles iniciales de abundancia.

Se recomienda, por tanto, que el diseño, la implementación, y la vigilancia epidemiológica de los programas de control de las helmintiasis vayan de la mano, y muy estrechamente, con la investigación de la biología poblacional de las especies y poblaciones que se desean controlar y / o eliminar, no sólo durante las evaluaciones basales (cuando estarán probablemente en equilibrio endémico), sino a lo largo del programa, cuando las poblaciones parasitarias están siendo perturbadas y están experimentando dinámicas transitorias tanto en su densidad como en su biología reproductiva y características genéticas. La investigación teórica (pero bien fundamentada en un análisis riguroso de la información disponible) de los puntos de ruptura de la transmisión, la inversión en métodos innovadores de diagnóstico de la presencia del parásito y de su circulación, el desarrollo de medicamentos seguros, alternativos, y preferiblemente macrofilaricidas (en el caso de la oncocercosis), y el seguimiento de posibles cambios en el genoma del parásito causados por presión quimioterapéutica, contribuirán al fortalecimiento de la vigilancia fármaco-epidemiológica y

a demorar, o evitar, el fracaso de los programas de control que ha frustrado tantos otros esfuerzos.

## AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi más profundo agradecimiento al Profesor Diego Rodríguez, coordinador del Post-Grado en Ecología de la Facultad de Ciencias de la Universidad Central de Venezuela, por haberme invitado a presentar este seminario en ocasión de su vigésimo quinto aniversario. Además, fue el Prof. Rodríguez, en su curso de Ecología de Poblaciones, quien reavivó mi pasión por la biología poblacional y me inició formalmente en el camino del modelaje matemático de enfermedades infecciosas. Las ideas expresadas en este artículo se han beneficiado de numerosas discusiones con mis colegas venezolanos de la UCV (María-Eugenia Grillet, Sarai Vivas-Martínez, Carlos Botto); del apoyo técnico a lo largo de mis años en el CAICET (Centro Amazónico para Investigación y Control de Enfermedades Tropicales) brindado por Hortensia Frontado, Néstor Villamizar, José Cortéz y Pablo Coronel, entre otros; de la interacción con mis colaboradores internacionales más estrechos (Michel Boussinesq, del Instituto Francés de Investigación para el Desarrollo (previamente ORSTOM), y Richard C. Collins, de la Universidad de Arizona, USA), y de mi estimulante y fructífera asociación con mis estudiantes de maestría, doctorado y post-doctorado en el Imperial College de Londres (Tom Churcher, Christian Bottomley, Sébastien Pion, y João Filipe, entre otros). He recibido apoyo financiero a lo largo de los años del que fuera el CONICIT (Proyecto S1-1473), del Programa de Enlace Académico del Consejo Británico, y del Wellcome Trust (Project Grant), Medical Research Council (Career Establishment Grant), y la Royal Society (Short Academic Incoming Visitors' Programme) del Reino Unido.

## LITERATURA CITADA

- ANDERSON, R. M., Y R. M. MAY  
1985. Helminth infections of humans: mathematical models, population dynamics, and control. *Advances in Parasitology*, 24: 1-101.  
1991. *Infectious Diseases of Humans. Dynamics and Control*. Oxford, Oxford University Press.
- ARDELLI, B. F., S. B. GUERRERO Y R. K. PRICHARD  
2006. Ivermectin imposes selection pressure on P-glycoprotein from *Onchocerca volvulus*: linkage disequilibrium and genotype diversity. *Parasitology*, 132: 375-386 (En prensa)
- AWADZI, K., S. K. ATTAH, E. T. ADDY, N. O. OPOKU, B. T. QUARTEY, J. K. LAZDINS-HELDS, K. AHMED, B. A. BOATIN, D. A. BOAKYE Y G. EDWARDS  
2004a. Thirty-month follow-up of sub-optimal responders to multiple treatments with ivermectin, in two onchocerciasis-endemic foci in Ghana. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 98: 359-370.
- AWADZI, K., D. A. BOAKYE, G. EDWARDS, N. O. OPOKU, S. K. ATTAH, M. Y. OSEI-ATWENEBOANA, J. K. LAZDINS-HELDS, A. E. ARDREY, E. T. ADDY, B. T. QUARTEY, K. AHMED, B. A. BOATIN Y E. W. SOUMBAY-ALLEY  
2004b. An investigation of persistent microfilaridemia despite multiple treatments with ivermectin, in two onchocerciasis-endemic foci in Ghana. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 98: 231-249.
- BASÁÑEZ, M.-G., Y M. BOUSSINESQ  
1999. Population biology of human onchocerciasis. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B*, 354: 809-826.
- BASÁÑEZ, M.-G., Y J. RICÁRDEZ-ESQUINCA  
2001. Models for the population biology and control of human onchocerciasis. *Trends in Parasitology*, 17: 430-438.
- BASÁÑEZ, M.-G., Y D. RODRÍGUEZ  
2004. Dinámica de transmisión y modelos matemáticos en enfermedades transmitidas por vectores. *Entomotropica*, 19: 11-134.
- BASÁÑEZ, M.-G., M. BOUSSINESQ, J. PROD'HON, H. FRONTADO, N. J. VILLAMIZAR, G. F. MEDLEY Y R. M. ANDERSON  
1994. Density-dependent processes in the transmission of human onchocerciasis: intensity of microfilariae in the skin and their uptake by the simuliid host. *Parasitology*, 108: 115-127.
- BASÁÑEZ, M.-G., J. H. F. REMME, E. S. ALLEY, O. BAIN, A. J. SHELLEY, G. F. MEDLEY Y R. M. ANDERSON  
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., H. TOWNSON, J. R. WILLIAMS, H. FRONTADO, N. J. VILLAMIZAR Y R. M. ANDERSON  
1996. Density-dependent processes in the transmission of human onchocerciasis: relationship between microfilarial intake and mortality of the simuliid vector. *Parasitology*, 113: 331-355.
- BASÁÑEZ, M.-G., R. C. COLLINS, C. H. PORTER, M. P. LITTLE Y D. BRANDLING-BENNETT  
2002. Transmission intensity and the patterns of *Onchocerca volvulus* infection in human communities. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 67: 669-679.
- BASÁÑEZ, M.-G., S. D. S. PION, T. S. CHURCHER, L. P. BREITLING, M. P. LITTLE Y M. BOUSSINESQ  
2006a. River blindness: An endangered success?. *PLoS Medicine* (En prensa).
- BASÁÑEZ, M.-G., E. BOAKES, S. D. S. PION, J. A. N. FILIPE, T. S. CHURCHER Y M. BOUSSINESQ  
2006b. Effect of single dose ivermectin on *Onchocerca volvulus*: a systematic review. *Lancet Infectious Diseases* (En prensa).
- BLANKS, J., F. RICHARDS, F. BELTRÁN, R. COLLINS, E. ÁLVAREZ, G. ZEA-FLORES, B. BAULER, R. CEDILLOS, M. HEISLER, D. BRANDLING-BENNETT, W. BALDWIN, M. BAYONA, R. KLEIN Y M. JACOX  
1998. The Onchocerciasis Elimination Program for the Americas: a history of partnership. *Pan American Journal of Public Health*, 3: 367-374.
- BORSBOOM, G. J. J. M., B. BOATIN, N. J. D. NAGELKERKE, H. AGOUA, K. L. B. AKPOBOUA, E. W. SOUMBAY-ALLEY, Y. BISSAN, A. RENZ, L. YAMÉOGO, H. REMME Y J. D. F. HABBEMA  
2003. Impact of ivermectin on onchocerciasis transmission: assessing the empirical evidence that repeated ivermectin mass treatment may lead to the elimination / eradication in West-Africa. *Filaria Journal*, 2: 1-25.
- BRADLEY, J. E., J. WHITWORTH Y M.-G. BASÁÑEZ  
2005. Onchocerciasis. En: F.E.G. Cox, D. Wakelin, S. H. Gillespie Y D. D. Despommier (Eds.) *Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections 10th edition. Parasitology volume*. London, Hodder Arnold, pp. 781-801.
- BOTTO, C., M. ARANGO Y L. YARZÁBAL  
1984. Onchocerciasis in Venezuela: prevalence of microfilaraemia in Amerindians and morphological characteristics of the microfilariae from the Upper Orinoco focus. *Tropenmedizin und Parasitologie*, 35: 167-173.
- BOTTO, C., E. ESCALONA, S. VIVAS-MARTÍNEZ, V. BEHM, L. DELGADO Y P. CORONEL  
2005a. Geographical patterns of onchocerciasis in southern Venezuela: relationship between environment and infection prevalence. *Parassitologia*, 47: 145-150.

- BOTTO, C., R. BARRERA, L. SUÁREZ, M.-E. GRILLET, V. BEHM, L. DELGADO, M. ESCALONA, M. SIMANCAS, N. VILLAMIZAR, P. CORONEL, J. CORTÉS, H. FRONTADO, S. VIVAS-MARTÍNEZ Y M.-G. BASÁÑEZ  
2005b. Epidemiología del paisaje y transmisión de la oncocercosis en el foco sur de Venezuela. XVII Congreso de la Federación Latinoamericana de Parasitología. (En prensa)
- BOUSSINESQ, M., Y.J. GARDON  
1999. La résistance de *Onchocerca volvulus* à l'ivermectine: une éventualité à considérer. *Annales de l'Institut Pasteur*, 10: 81-91.
- BOUSSINESQ, M., S. D. S. PION, DEMANGA-NGANGUE Y J. KAMGNO  
2002. Relationship between onchocerciasis and epilepsy: a matched case-control study in the Mbam Valley, Republic of Cameroon. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 96: 537-541.
- BOUSSINESQ, M., J.-P. CHIPPAUX, J. C. ERNOULD, D. QUILLEVERE Y J. PROD'HON  
1995. Effect of repeated treatments with ivermectin on the incidence of onchocerciasis in northern Cameroon. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 53: 63-67.
- BOUSSINESQ, M., J. PROD'HON Y J.-P. CHIPPAUX  
1997. *Onchocerca volvulus*: striking decrease in transmission in the Vina valley (Cameroon) after eight annual large-scale ivermectin treatments. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 91: 82-86.
- CARABIN, H., M. ESCALONA, C. MARSHALL, S. VIVAS-MARTINEZ, C. BOTTO, L. JOSEPH Y M.-G. BASÁÑEZ  
2003. Prediction of community prevalence of human onchocerciasis in the Amazonian focus: Bayesian approach. *Bulletin of the World Health Organization*, 81: 482-490.
- CHEKE, R. A., R. GARMS Y M. KERNER  
1982. The fecundity of *Simulium damnosum* s.l. in northern Togo and infections with *Onchocerca* spp. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 76: 561-568.
- CHURCHER, T. S.  
2002. Modelling ivermectin resistance in *Onchocerca volvulus*. Tesis de maestría en 'Modern Epidemiology', Imperial College, University of London.
- CHURCHER, T. S.  
2006. Modelling the spread of anthelmintic resistance. Tesis de doctorado, Imperial College, University of London. (En prensa)
- CHURCHER, T. S., N. M. FERGUSON Y M.-G. BASÁÑEZ  
2005. Density dependence and overdispersion in the transmission of helminth parasites. *Parasitology*, 131: 121-132.
- CHURCHER, T. S., J. A. N. FILIPE Y M.-G. BASÁÑEZ  
2006a. Density dependence and the control of helminth infections. *Journal of Animal Ecology* (En prensa).
- CHURCHER, T. S., R. M. KAPLAN, B. F. ARDELLI, J. M. SCHWENKENBECHER, M.-G. BASÁÑEZ Y P. J. LAMMIE  
2006b. Mass treatment of parasitic disease: implications for the spread of anthelmintic resistance. En: J.T. Weber (Ed.) *Antimicrobial Drug Resistance. Issues in Infectious Diseases Series*. U.S., National Center for Infectious Diseases. (En prensa)
- COOPER, P. J., I. ESPINEL, W. PAREDES, R. H. GUDERIAN Y T. B. NUTMAN  
1998. Impaired tetanus-specific cellular and humoral responses following tetanus vaccination in human onchocerciasis: a probable role for IL-10. *Journal of Infectious Diseases*, 178: 1133-1138.
- CUPP, E. W., J. O. OCHOA, R. C. COLLINS, M. S. CUPP, C. GONZALEZ PERALTA, J. CASTRO, Y G. ZEA FLORES  
1992. The effects of repetitive community wide ivermectin treatment on transmission of *Onchocerca volvulus* in Guatemala. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 47: 170-180.
- DAVIES, J. B.  
1994. Sixty years of onchocerciasis vector control: a chronological summary with comments on eradication, reinvasion, and insecticide resistance. *Annual Review of Entomology*, 39: 23-45.
- DEMANOU, M., P. ENYONG, S. D. S. PION, M.-G. BASANEZ Y M. BOUSSINESQ  
2003. Experimental studies on the transmission of *Onchocerca volvulus* by its vector in the Sanaga valley (Cameroon): *Simulium squamosum* B. Intake of microfilariae and their migration to the haemocoel of the vector. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 97: 381-402.
- DIETZ, K.  
1982. The population dynamics of onchocerciasis. En: R.M. Anderson (Ed.), *Population Dynamics of Infectious Diseases*. London, Chapman and Hall, pp. 209-241
- DUERR, H. P., K. DIETZ, H. SCHULZ-KEY, D. W. BÜTTNER Y M. EICHNER  
2003. Density-dependent parasite establishment suggests infection-associated immunosuppression as an important mechanism for parasite density regulation in onchocerciasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 97: 242-250.
- DUERR, H. P., K. DIETZ Y M. EICHNER  
2005. Determinants of the eradicability of filarial infections: a conceptual approach. *Trends in Parasitology*, 21: 88-96.
- DUKE, B. O. L., G. ZEA-FLORES Y B. MUÑOZ  
1991. The embryogenesis of *Onchocerca volvulus* over the first year after a single dose of ivermectin. *Tropical Medicine and Parasitology*, 42: 175-180.

ENG, J. K. L., Y R. K. PRICHARD

2005. A comparison of genetic polymorphism in populations of *Onchocerca volvulus* from untreated- and ivermectin-treated patients. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 142: 193-202.

FILIPPE, J. A. N., M. BOUSSINESQ, A. RENZ, R. C. COLLINS, S. VIVAS-MARTINEZ, M.-E. GRILLET, M. P. LITTLE Y M.-G. BASAÑEZ

2005. Human infection patterns and heterogeneous exposure in river blindness. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 102: 15265-15270.

GRILLET, M.-E., M.-G. BASAÑEZ, S. VIVAS-MARTINEZ, N. VILLAMIZAR, H. FRONTADO, J. CORTEZ, P. CORONEL Y C. BOTTO

2001. Human onchocerciasis in the Amazonian area of southern Venezuela: spatial and temporal variations in biting and parity rates of black fly (Diptera: Simuliidae) vectors. *Journal of Medical Entomology*, 38: 520-530.

GRILLET, M.-E., N. J. VILLAMIZAR, J. CORTEZ, H. L. FRONTADO, M. ESCALONA, S. VIVAS-MARTINEZ, Y M.-G. BASAÑEZ

2005. Diurnal biting periodicity of parous *Simulium* (Diptera: Simuliidae) vectors in the onchocerciasis Amazonian focus. *Acta Tropica*, 94: 139-158.

HOTEZ, P. J., D. H. MOLYNEUX, A. FENWICK, E. OTTESEN, S. EHRLICH SACHS Y J. D. SACHS

2006. Incorporating a rapid-impact package for neglected tropical diseases with programs for HIV/AIDS, tuber-culosis, and malaria. *PLoS Medicine*, 3: e102. (En prensa)

HOUGARD, J.M., E. S. ALLEY, L. YAMÉOGO, K. Y. DADZIE Y B. A. BOATIN

2001. Eliminating onchocerciasis after 14 years of vector control: a proved strategy. *Journal of Infectious Diseases*, 184: 497-503.

KIPP W, G. BURNHAM, J. BAMUHIIGA Y M. LEICHSENRING

1996. The Nakalanga syndrome in Kabarole district, Western Uganda. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 54: 80-83. (En prensa)

LITTLE, M. P., M.-G. BASAÑEZ, L. P. BREITLING, B. A. BOATIN Y E. S. ALLEY

- 2004a. Incidence of blindness during the entire duration of the Onchocerciasis Control Programme in West Africa: 1971-2002. *Journal of Infectious Diseases*, 189: 1932-1941.

LITTLE, M. P., L. P. BREITLING, M.-G. BASAÑEZ, E. S. ALLEY Y B. BOATIN

- 2004b. Association between microfilarial load and excess mortality in onchocerciasis: an epidemiological study. *Lancet*, 363: 1514-1521.

MACDONALD, G.

1965. The dynamics of helminth infections, with special reference to schistosomes. *Transactions of the Royal Society of Trop. Med. and Hygiene*, 59: 489-506.

MAY, R. M.

1977. Togetherness among schistosomes: its effects on the dynamics of the infection. *Mathematical Biosciences*, 35: 301-343.

MENDOZA-ALDANA, J., H. PIECHULEK Y J. MAGUIRE

1997. Forest onchocerciasis in Cameroon: its distribution and implications for selection of communities for control programmes. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 91: 79-86.

MEREDITH, S. E. O., Y H. B. DULL

1998. Onchocerciasis: the first decade of Mectizan® treatment. *Parasitology Today*, 14: 472-474.

MOLYNEUX, D. H., P. J. HOTEZ Y A. FENWICK

2005. Rapid-impact interventions: how a policy of integrated control for Africa's neglected tropical diseases could benefit the poor. *PLoS Medicine*, 2: e336.

OEPA.

1996. Evaluaciones Epidemiológicas de la Oncocercosis en América. Ecuador: Taller Operativo de Epidemiología, documento mimeografiado.

OMAR, M. S., Y R. GARMS

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. *Tropenmedizin und Parasitologie*, 26: 183-190.

PETRALANDA, I., L. YARZÁBAL, Y W. F. PIESSENS

1988. Parasite antigens are present in breast milk of women infected with *Onchocerca volvulus*. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 38: 372-379.

PION, S. D. S., J. KAMGNO, DEMANGA-NGANGUE Y M. BOUSSINESQ

2002. Excess mortality associated with blindness in the onchocerciasis focus of the Mbam Valley, Cameroon. *Annals of Trop. Med. and Parasitology*, 96: 181-189.

PRICHARD, R. K.

2001. Genetic variability following selection of *Haemonchus contortus* with anthelmintics. *Trends in Parasitology*, 17: 445-453.

PROST, A.

1986. The burden of blindness in adult males in the savanna villages of West Africa exposed to onchocerciasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 80: 525-527.

PROST, A., Y E. GORIM DE PONSAY

1979. Importance epidemiologique du parasitisme neo natal par microfilaries d'*Onchocerca volvulus*. *Tropenmedizin und Parasitologie*, 30: 477-481.

RICHARDS, F. O., B. BOATIN, M. SAUERBREY Y A. SÉKÉTÉLI

2001. Control of onchocerciasis today: status and challenges. *Trends in Parasitology*, 17: 558-563.

SACHS, J. D., Y J. W. MCARTHUR

2005. The Millennium Project: a plan for meeting the Millennium Development Goals. *Lancet*, 365: 347-353.

SAINT ANDRÉ, A., N. M. BLACKWELL, L. R. HALL, A. HOERAUF, N. W. BRATTIG, L. VOLKMANN, M. J. TAYLOR, L. FORD, A. G. HISE, J. H. LASS, E. DIACONU, E. PEARLMAN

2002. The role of endosymbiotic *Wolbachia* bacteria in the pathogenesis of river blindness. *Science*, 295: 1892-1895.

SCHWAB, A. E., T. S. CHURCHER, A. J. SCHWAB, M.-G. BASÁÑEZ Y R. K. PRICHARD

2006. Population genetics of concurrent selection with albendazole and ivermectin or diethylcarbamazine on the possible spread of albendazole resistance in *Wuchereria bancrofti*. *Parasitology* (En prensa).

SÉKÉTÉLI, A., G. ADEOYE, A. EYAMBA, E. NNORUKA, P. DRAMEH, U. V. AMAZIGO, M. NOMA, F. AGBOTON, Y. AHOLOU, O. O. KALE Y K. Y. DADZIE

2002. The achievements and challenges of the African Programme for Onchocerciasis Control (APOC). *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 96: 15-28.

TADA, I., Y. AOKI, C. E. RIMOLA, T. IKEDA, F. MATSUO, J. O. OCHOA, M. RECINOS, S. SATO, H. A. GODOY, J. ORELLANA Y H. TAKAHASHI

1979. Onchocerciasis in San Vicente Pacaya, Guatemala. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 28: 67-71.

TAYLOR, H. R., Y B. M. GREENE

1989. The status of ivermectin in the treatment of human onchocerciasis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 41: 460-466.

TIELSCH, J. M., Y A. BEECHE

2004. Impact of ivermectin on illness and disability associated with onchocerciasis. *Tropical Medicine and International Health*, 9 (Supplement): 45-56.

VAN WYK, J. A.

2001. Refugia-overlooked as perhaps the most potent factor concerning the development of anthelmintic resistance. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, 68: 55-67.

VIVAS-MARTÍNEZ, S., M.-G. BASÁÑEZ, M.-E. GRILLET, H. WEISS, C. BOTTO, M. GARCÍA, N. J. VILLAMIZAR Y D. C. CHAVASSE

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. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 92: 613-620.

VIVAS-MARTÍNEZ, S., M.-E. GRILLET, C. BOTTO, M.-G. BASÁÑEZ

2006. La oncocercosis humana en el foco Amazónico. En: G. Freire Y M. Magris (Eds.) *Salud Indígena* (En prensa).

WINNEN M, A. P. PLAISIER, E. S. ALLEY, N. J. D. NAGELKERKE, G. VAN OORTMARSEN, B. A. BOATIN Y J. D. F. HABBEMA

2002. Can ivermectin mass treatments eliminate onchocerciasis in Africa?. *Bulletin of the World Health Organization*, 80: 384-390.