

201
76



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

LA ONCOCERCOSIS EN MEXICO

TRABAJO MONOGRAFICO MANCOMUNADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A N

MARIA ELENA MENESES VELASCO

PATRICIA GUADALUPE MUÑOCA COUTINO



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I. N D I C E

	Pág.
I ONCOCERCOSIS	1
I.A) Antecedentes históricos.	
II) OBJETIVOS.....	7
III) ETIOLOGIA	8
III.A) Morfología	
III.B) Ciclo vital en el huesped definitivo	
III.C) En el vector	
IV) ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS.....	15
IV.A) Distribución geográfica	
IV.B) Importancia en salud pública	
V) PATOGENIA	21
VI) CONDICIONES ECOLOGICAS PARA LA ONCOCERCOSIS	25
VI.A) Transmisores	
VII) PATOLOGIA	32
VIII) INMUNOLOGIA DE LA ONCOCERCOSIS	39
IX) DIAGNOSTICO	51
IX.A) Biopsia superficial en piel	
IX.B) Reacción de Mazzotti	

IX.C) Estudios inmunoserológicos

IX.D) Aplicación de Elisa .

X.)	QUIMIOTERAPIA	73
	X.A.) Dietil carbamazina	
	X.B.) Otras drogas	
	X.B.1) Metrifonato	
	X.B.2) Suramina	
	X.B.3) Levamisole	
	X.B.4) Mebendazole	
XI)	PREVENCION Y CONTROL	84
XII)	SUGERENCIAS Y CONCLUSIONES	92

I.- ONCOCERCOSIS

La Oncocercosis es una parasitosis crónica, causada por nemátodos del género Onchocerca y transmitida por mosquitos pertenecientes al género Simulium. Se caracteriza por la presencia de diversas tumoraciones subcutáneas llamadas oncocercomas, así como también por la existencia de trastornos oculares graves e incluso ceguera.

En México existen tres áreas endémicas; una en el estado de Oaxaca y dos en el estado de Chiapas; esto es comprensible de acuerdo a las características geográficas de estos lugares.

En cuanto a la transmisión de la enfermedad, ésta se lleva a cabo por medio de un vector que es un mosquito perteneciente a la familia Simuliidae; de este género de moscos existen varias especies transmisoras. El vector juega un papel importante en el ciclo de vida del parásito. En México, Simulium ochraceum es el vector más importante, le siguen en orden Simulium metallicum y Simulium callidum. (1)

Para hacer el diagnóstico parasitológico de la oncocercosis se emplean tres métodos principalmente, como son:--- biopsia en piel, intradermo-reacción de Mazzotti y la extirpación de nodulos para observar la presencia de gusanos adultos dentro de los oncocercomas.

Desde su descubrimiento ha sido difícil la terapia para esto se ha utilizado desde la extirpación de nódulos hasta la utilización de medicamentos, pero no se ha logrado establecer un modo eficaz de control de la enfermedad. Para la prevención se ha tratado de eliminar al vector, sin resultados positivos.

Las perspectivas para un control más eficaz, o para su erradicación en México están esperanzadas en la investigación científica con el fin de lograr mejores métodos de diagnóstico, medidas de control químico más efectivas contra el vector y menos tóxicas para los vertebrados; la introducción de un adecuado control ecológico y fundamentalmente el desarrollo socioeconómico y cultural de las áreas endémicas, así como también la posibilidad de realizar inmunoterapia. (4)

I.A) ANTECEDENTES HISTORICOS

La Oncocercosis americana fué descubierta por Robles, médico Guatemalteco, en 1915, descubrió el parásito y estableció la relación entre su existencia y los síntomas oculares y cutáneos que produce; además señaló a los simulidos como probables vectores. Dió a conocer su descubrimiento en 1916 en Guatemala y en 1919 presentó un trabajo sobre éste particular en la Sociedad de Patología Exótica de París (6)

Desde el siglo XIX existieron movimientos de población consistentes en peregrinaciones que efectuaban los pobladores del Valle de Oaxaca, a los que se sumaban grupos de la Sierra de Ixtlán, que se dirigían cada año al Santuario de Esquipulas en Guatemala que está próximo a la frontera de Honduras. Estas peregrinaciones de hecho ponían en comunicación - zonas que son ahora los focos oncocercosos de Oaxaca, Chiapas y Guatemala, y que posiblemente diseminaron la enfermedad a partir de cualesquiera de ellos. Este recorrido fué comprobado por Franz Bloom en compañía de Parra Sevilla en 1945 quienes viajaron a caballo durante 3 meses de Huixtla, Chiapas, - hasta Ixtlán, Oaxaca, (9).

Por otra parte, la población que radica en la zona - endémica del Soconusco, Chiapas, inicialmente fué constituida en parte por individuos de origen guatemalteco que desde la - época del gobierno de Estrada Cabrera inmigraron y se radicaron en dicha zona sin olvidar además a los grupos de trabajadores temporales que tradicionalmente llegan cada año de Guatemala a Chiapas para la cosecha del café, desde los primeros años de éste siglo. (11)

Prumpt en 1919 (42) estudió el material que le envió Robles e hizo la diferenciación entre filarias que encontró en los nódulos de individuos americanos y la Onchocerca volvulus de Africa, denominando Onchocerca caecutiens a la varie--

dad americana. Años después en 1930 Ochoterena y Hoffman (2) negaron que la Onchocerca americana fuera diferente a la Africana.

Onchocerca volvulus fué descubierta por Leukart en 1893 descrita inicialmente como Filariae volvulus, de los tumores extraídos a dos negros de la costa occidental de Africa, por un médico misionero; posteriormente en 1909 Raillet y Henry colocan la especie volvulus dentro del género Onchocerca.--
(3)

Fullerborn (5) del Instituto de Enfermedades Tropicales de Hamburgo en 1923 señaló la presencia de la oncocercosis en Chiapas, México, al examinar a un niño que padecía esta enfermedad; hijo de alemanes radicados en la región cafetalera de Chiapas, México, El padre del niño enfermo, informó que, en el Valle de Montecristo de Guerrero, Chiapas, había más enfermos semejantes.

En 1925 en el mes de enero Hoffman (2) publicó en el Boletín del Instituto de Higiene una nota preliminar sobre la existencia de oncocercosis en el sur de la República Mexicana. En el mes de diciembre del mismo año de 1925 la noticia de la existencia de oncocercosis es confirmada por Miguel Bustamante quién sospechó que se trataba de la propagación a Territorio Mexicano de la oncocercosis guatemalteca.

En 1926 cuando Larumbe (7) por las comunicaciones publicadas en el estado de Chiapas, sospechó que la enfermedad de Tiltepec Oaxaca, se trataba de oncocercosis; extirpó varios nódulos en el hospital de la ciudad de Oaxaca a enfermos procedentes de aquel poblado, confirmando su diagnóstico, notificando el padecimiento y llevando a la Ciudad de México el primer enfermo oncocercoso.

En 1927 con el material recibido de los Estados de Oaxaca y Chiapas se realizaron los estudios helmintológicos correspondientes en el Instituto de Biología de México comprobando que la enfermedad localizada en Chiapas y Oaxaca, era causada por la misma filaria.



FIGURA I
● Localización de focos
C. I. E. S.

II. O B J E T I V O S

Recopilar y analizar la mayor cantidad de informa---
ción publicada hasta la fecha, acerca del estado actual de la
Oncocercosis; asimismo poner al alcance de todas las personas-
interesadas los resultados y conclusiones de los estudios más-
recientes sobre dicha parasitosis; permitiéndonos con esto en-
tender los problemas socio-económicos y culturales que conllevan
la infestación por Oncocerca volvulus. Haciendo énfasis pa-
ra que este trabajo sirva como plataforma de lanzamiento para-
seguir en el avance de la investigación en nuestro país, la --
cual constituye un aspecto fundamental en el logro de mejores-
niveles de salud. Esto es aún de mayor trascendencia en países
con menor grado de desarrollo ya que la investigación podría --
llevarnos a un mejor conocimiento de la realidad nacional y --
una adecuada utilización de los recursos; por consiguiente lo-
grar incrementar el nivel cultural, social y económico de nues-
tro país.

III.- ETIOLOGIA

El agente causal de la oncocercosis es Onchocerca vol-
vulus (12). Existe diferencia en cuanto a la localización de --
los nódulos, generalmente cefálicos en la Oncocercosis Americana;
y del tronco y miembros en la Africana, así como algunas manifes-
taciones patológicas diferentes: dermatosis, elefantiasis, y nód-
ulos yuxta-articulares, etc., que prevalecen en las zonas oncocer-
cosas del Africa y que no se observan en la de México y Guatema-
la. (13)

III. A- MORFOLOGIA

Los parásitos adultos son nemátodos blancos y opalescen-
tes con elevaciones anulares transversales y estriaciones de la
cutícula. Su cuerpo es filiforme y adelgazado en ambos extremos;
su extremidad anterior roma, tiene un diámetro de 0.04 mm.

El macho mide de 18 mm. de longitud por 0.13 a 0.21 mm.
de ancho, en su parte más gruesa. Su canal alimenticio se ex---
tiende de la extremidad anterior hasta el ano situado en la por-
ción subterminal posterior. Se le han señalado 6 pares de papi-
las, de las cuales tres son anales y de mayor tamaño, las dos es-
pículas son desiguales.

La hembra es mucho más larga que el macho y mide de 350

a 500 mm. por 0.27 a 0.40 mm. de grosor. La vulva está situada a una distancia del extremo anterior que varía de 0.4 a 0.82 mm. El útero se encuentra generalmente lleno de huevos ó embriones. (18,20)

Para estudiar la morfología de las microfilarias tomadas de nódulos oncocercosos los elementos mejor definidos son:-- la región cefálica desprovista de núcleos, la columna nuclear, el anillo nervioso, la vesícula excretora que aparece en forma triangular con la base mayor hacia la cutícula y la vesícula -- anal, semejante en apariencia a la vesícula excretora pero de dimensiones mayores. (34).

La pared del cuerpo de las microfilarias de Onchocerca-volvulus es similar a la de otras especies de microfilarias.

En regiones no diferenciadas de la columna nuclear se encuentran dos tipos de células: células musculares localizadas en la periferia con núcleos claros y largos, y en el centro células no diferenciadas con núcleos densos y regulares. La pared del cuerpo consiste de cutícula, hipodermis, células musculares y paralelos al eje longitudinal de las microfilarias se encuentran unos filamentos contráctiles que no se les ven es--- trías oblicuas ó transversales bien definidas. (35,21)

Los filamentos gruesos y delgados miden aproximadamente 20 y 6 mm. de diámetro respectivamente. La disposición y diá-

metro de los filamentos contráctiles es característica de los -
músculos de los nemátodos.

El aparato anal se ve en la sección como una vesícula --
alargada en forma de matraz.

El aparato excretor se puede identificar en las seccio--
nes longitudinales, donde se encuentran simultáneamente el ani-
llo nervioso.

El extremo anterior de la microfilaria de Onchocerca vol-
vulus esta alineada a la cutícula externa del gusano excepto en
las aberturas de los canales anfidios. La apertura anfidia se
encuentra limitada internamente por un material denso homogéneo,
inmediatamente abajo del tapón denso se encuentran 5 ó 6 cilios
en el canal anfidio, los cuales se estrechan en la base y se co-
nectan con procesos nerviosos.

El anillo nervioso es una región que carece de núcleo, -
hecha de un haz de fibras nerviosas, limitada externamente por
una capa de células musculares. Los procesos nerviosos más pe-
queños son circulares con secciones en cruz y contienen micro-
túbulos.

Se distinguen dos tipos de contactos celulares entre las
terminales nerviosas de las microfilarias de Onchocerca volvu--
lus, el primer tipo formado por terminaciones bulbosas con grá-

nulos citoplasmáticos densos y engrosamientos de la membrana -- pre-sináptica. El segundo tipo está formado por uniones especializadas (nexos) entre las terminaciones nerviosas. Estas desempeñan el papel de sinápsis eléctricas.

III.B- CICLO VITAL DEL PARASITO EN EL HUESPED DEFINITIVO.

Onchocerca volvulus es un helminto de residencia tisular que en su etapa adulta se localiza principalmente en el tejido celular subcutáneo, rodeado de tejido fibroso formando lo que conocemos como "nódulos oncocercosos" en los cuales generalmente se encuentran varias filarias, machos y hembras entrelazados aunque también se han encontrado nódulos con filarias de un solo sexo.

La hembra fecundada produce huevos dentro del útero, - los cuales después de 9 meses eclosionan dentro de él, dando -- origen a un gran número de microfilarias; aproximadamente 2,500 diarias, casi 1,000,000, al año y unos 14,000,000 durante su vida ya que pueden vivir hasta 16 años. Las microfilarias penetran en la piel y los tejidos.

A partir de los oncocercomas las microfilarias migran activamente y penetran en la piel y los tejidos; aparentemente por vía linfática y líquido tisular llegan a otras regiones de la piel, ojos y vísceras. Dichas microfilarias poseen dos tama

ños diferentes lo que sugieren dimorfismo sexual.

En ningún caso las microfilarias de O. volvulus que se encuentran en el huésped definitivo (humano) evoluciona in situ a su forma adulta. Es indispensable la intervención del transmisor para que esto ocurra.

III.C- EN EL VECTOR

Inmediatamente después de realizada la hematofagia en el simúlido (hembra), se comienza a formar una membrana peritrófica a nivel del intestino medio, la cual constituye una barrera impermeable para las microfilarias que quedan dentro, -- las cuales mueren y se desintegran, no sucediendo lo mismo con las microfilarias que quedan fuera de la membrana. Las cuales pueden llegar a etapa infectiva; pero cuando el mosquito ingiere microfilarias en exceso muere en pocas horas (no se sabe el número máximo de microfilarias que puede ingerir un simúlido sin llegar a la muerte y esto es de gran importancia epidemiológica).

Si el número de microfilarias ingeridas fué el adecuado, entre las 0 y 6 horas las microfilarias que quedaron fuera de la membrana peritrófica no sufren cambios morfológicos y -- sus movimientos son muy activos, entre las 6 y 24 horas hay -- una migración total de las microfilarias al tórax en donde permanecen aproximadamente 120 horas y es aquí donde los parásitos experimentan los cambios más evidentes tanto morfológicos como de movimiento; disminuyendo su tamaño, aumentando su grosor y lentitud de movimiento. Morfológicamente se conocen como estados presalchichoide, salchichoide y preinfectante.

Entre las 144 y 148 horas termina la metamorfosis en el tórax del insecto y las microfilarias comienzan a migrar a

la porción cefálica en donde presentan movimientos muy activos, de las 148 a 215 horas; su tamaño es de 550 a 700 micras de largo por 6 a 7 de ancho, casi tres veces más del tamaño inicial -- que tenfa al introducirse al simúlido.

Cabe hacer notar que para que exista transmisión es necesario que un mosquito pique cuando menos tres veces en su vida; la primera picadura infectará, cuando tenga otra vez necesidad de sangre para su segunda oviposición, la microfilaria estará en estado de salchicha en su tórax y no será hasta que necesite sangre por tercera vez que la microfilaria se encontrará entonces en la etapa metacíclica ó infectante en el aparato bucal del simúlido. (37,38,33)

IV.- ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS

IV.A- DISTRIBUCION GEOGRAFICA.

En el territorio mexicano existen tres focos de oncocer^ucosis, dos de ellos en el Estado de Chiapas y uno en el Estado de Oaxaca. Se han encontrado focos pequeños, con prolongaciones de las áreas endémicas ya conocidas, resultantes de la migración de individuos oncocercosos a comunidades no afectadas y, sobre todo, a campos que dedicaban al cultivo y reunían condiciones fa^uvorables para la transmisión de oncocercosis. (14)

De los focos del Estado de Chiapas, el más importante, por la existencia de transmisión y habitantes afectados, es el que se encuentra en la porción sur de la entidad, llamado tam^ubién foco del Soconusco que se extiende al oriente hasta la fronte^ura con Guatemala y se continúa con el foco guatemalteco de Hue^uhuetenango, abarcando un perímetro de aproximadamente 68 Km., so^ubre las laderas de la Sierra Madre del Sur; al foco norte se le conoce como el Foco Chamula, por estar localizado en la región habitada por indígenas del grupo tzotzil. En éste no existe ^utransmisión, y se debe simplemente al hecho de que estos indígenas se desplazan a trabajar masivamente al foco Soconusco.

En el Estado de Oaxaca, la zona oncocercosa se encuen^utra en la parte norte y central del Estado, porción alta de la Cuenca del Río Papaloapan. Los focos de Chiapas abarcan una ^uextensión territorial de 14,189 Kms., (6.6% de la extensión to-

tal de la Entidad); de 29 municipios en los que existen 634 localidades con enfermos oncocercosos, el foco norte abarca una extensión de 437 Km²., de 5 municipios con 65 localidades con enfermos; y el foco sur, 13,639 Kms² con 21 municipios y 569 localidades. El foco de Oaxaca cubre una extensión de 4,250 Kms². (2.2% de extensión, del total de la entidad), con 39 municipios, en los que existen 136 localidades con enfermos oncocercosos. (16,15,16)

En los municipios de los focos de Chiapas, habitan -- 585,984 personas y en los municipios del foco de Oaxaca, 87,617, siendo el número de habitantes de las localidades con enfermos de oncocercosis en Oaxaca de 50,754 y en Chiapas de 157,825.

IV. B - IMPORTANCIA EN SALUD PUBLICA.

La importancia que tiene un padecimiento en una comunidad determinada, como en el caso de la oncocercosis, se puede medir a través del estudio de la incidencia (que consiste en estudiar el número de casos nuevos descubiertos en relación -- con el total de las personas en un lapso determinada); y de la prevalencia que es la determinación de casos en un momento dado en relación con el total de la población expuesta.

Aranda Villamayor en 1968 (68) señaló que las cifras de la incidencia y la prevalencia son indispensables para conocer la epidemiología de un padecimiento, sobre todo cuando se trata de una de tipo crónico como es la oncocercosis.

Debido a que es muy difícil determinar el momento en que se inicia la enfermedad con cualquiera de las manifestaciones clínicas que hasta la fecha caracterizan a este padecimiento, es conveniente determinar su incidencia en base al "número de individuos portadores de microfilarias que aparecen durante un período específico de tiempo, en una unidad específica de población". Esto significa que, por conveniencia operacional

la incidencia de la oncocercosis estaría basada en el número de individuos infectados" y no en el número de "individuos enfermos". (69)

La suma de los casos acumulados de biopsia positiva - en un período de tiempo determinado, con el de portadores de nódulos en los que se demuestran filarias adultas, nos da un dato-seguro sobre la incidencia de O. volvulus en una comunidad determinada. Es difícil precisar el lapso en que el enfermo adquirió la infección filariana; respecto a ésta entidad nosológica no se habla mucho de incidencia. Se cuantifica la intensidad con la que ocurre la transmisión y las comunidades son afectadas en grado mayor o menor, por medio de los índices de prevalencia. (17)

La prevalencia es muy variable dependiendo de las condiciones ecológicas propicias y entre ellas, factor determinante, la densidad de simúlidos.

La susceptibilidad a la infección oncocercosa es universal, encontrándose distribuida casi por igual entre hombres y mujeres y se explica porque la población masculina de Chiapas y Oaxaca, sobre todo en la zona cafetalera, acostumbran -- llevar al campo a las mujeres y a los niños, observándose predominio en la edad adulta; en los lactantes es excepcional.

Los niveles de prevalencia de la enfermedad varían mu

cho según las áreas afectadas, en las porciones geográficas -- donde existen condiciones ecológicas más favorables para la - transmisión, con elevada densidad de vectores, los coeficien- tes son altos, entre 50 y 80% de la población. Hace unos vein- te años se tenía conocimiento de que en algunas comunidades -- del sur de Chiapas o del foco Oaxaqueño, mostraban coeficien-- tes muy elevados, pues el 95% de los pobladores de dichas comu- nidades sufrían la infección oncocercosa. (41)

Es verdad que ya no existen enfermos con numerosos nó- dulos, pero hay más con uno o dos nódulos y la razón es sencil- la: por una parte no hay medicamento que mate la filaria adul- ta, y se pueda usar en el campo con libertad, y por otra parte los microfilaricidas dan reacciones tan fuertes que el enfermo no los toma.

Los datos oficiales, obtenidos de los archivos de la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salubri- dad y Asistencia, dan tasas de prevalencia variables para el Estado de Chiapas, las cuales explican con base en la pobla--- ción de las áreas cubiertas según puede observarse en el si--- guiente cuadro. (23,67).

CUADRO I

PREVALENCIA DE ONCOCERCOSIS EN CHIAPAS

1970 - 1982

AÑO	POBLACION DE AREA CUBIERTA	ONCOCERCOSOS REGISTRADOS	PREVALENCIA POR 100
1970	147 574	13 348	9.04
1971	146 809	14 588	9.93
1972	126 549	17 199	13.59
1973	155 721	17 086	10.97
1974	59 351	15 496	16.27
1975	84 935	11 364	13.37
1976	108 210	15 319	14.16
1977	137 357	16 267	13.96
1978	126 532	17 879	13.98
1979	114 876	15 543	12.17
1980	80 432	11 456	11.60
1981	92 678	16 897	16.98
1982	43 875	5 955	10.45

FUENTE: Dirección Gral. de Epidemiología. SSA 1984

Las actividades desarrolladas a la fecha, han logrado disminuir la parasitación del enfermo y la ceguera, así como limitar las lesiones oculares, aún cuando la prevalencia con los actuales medios de lucha, se ha estacionado, por lo que es necesario impulsar las investigaciones de lucha contra la enfermedad y suministrar tratamientos más frecuentes a los enfermos, - con las normas terapéuticas conocidas.

V.- PATOGENIA

Los principales cambios patológicos que se presentan en la oncocercosis están relacionados directa o indirectamente con la presencia de microfilarias muertas. La principal incapacidad causada por la oncocercosis en la ceguera resultando de la invasión de la microfilaria sobre el ojo, y de los fenómenos inmunológicos que de la relación huésped parásito se suscitan en esos sitio. (25)

El número de microfilarias en la piel o afuera del ángulo del ojo ha sido encontrado en correlación con la presencia de las microfilarias intracelulares. Es generalmente aceptada esta invasión de la conjuntiva y es una extensión que ocurre de la piel del periorcular. En forma similar podría parecer que la microfilaria invadiera la cornea después de la conjuntiva circundante. No solamente se han visto más frecuentemente microfilarias en el borde de la cornea, sino que la evidencia experimental ha demostrado que cuando las microfilarias son inyectadas subconjuntivamente en conejos, estas aparecen en la biopsia dentro de la cornea. Más evidencia para el trasplante directo de la microfilaria del tejido conjuntivo de la cornea se vió con la aplicación de la Dietil Carbamazina (DEC) donde el incremento de las microfilarias intracorneales es más prominente que en el perímetro de la cornea. (24)

Aunque la vía de entrada de la microfilaria dentro --

del segmento posterior del ojo es todavía incierto hay evidencia clínica e histológica indicando que la microfilaria puede entrar al ojo proviniendo de la órbita. Presumiblemente la invasión del tejido de la órbita ocurre como una extensión de la invasión de la envoltura de la piel y de un tejido suave.

Aunque las microfilarias son encontradas en el líquido cefaloraquídeo y en la cápsula del nervio óptico esta ruta es importante en el desarrollo de la infección intraocular. La microfilaria puede entrar a la cámara anterior mediante un -- transplante, siguiendo rutas alternas que incluyen la entrada retrógrada a través de la maya trabecular o por la extensión directa de una cornea infiltrada, o el iris, si ha sido invadido por organismos presentes en la sangre. (26,30).

De manera general se ha visto que la microfilaria vive estimulada por pequeños depósitos inflamatorios. Lo cierto es que éstas están en los ojos, la piel, y en otros tejidos. - Esto, es debido a que éstas se mueven rápidamente a través de los tejidos; sin embargo se sabe que es mucho más probable -- que las microfilarias tengan en cierto modo alguna inmunidad o protección. La respuesta a la inflamación que se ha visto - en la Oncocercosis es casi siempre relacionada con la muerte: - de una microfilaria o desaparición de ésta. Es posible que la muerte de una microfilaria se asocie con el cambio en su antigenicidad, que no sea adecuadamente protegida u oculta de la

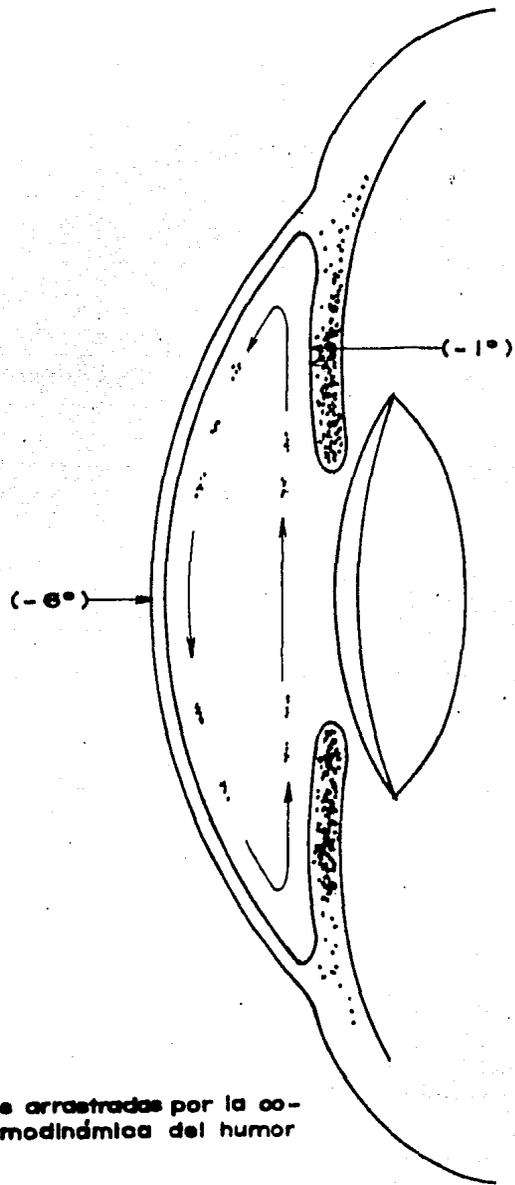


Figura 2.

Microfilarias arrastradas por la corriente Termodinámica del humor acuoso.

multitud de los sistemas de inmunidad. Este cambio aparente en la antigenicidad puede ocurrir tanto por el descubrimiento de los antígenos internos ó por el descenso ó eliminación de los productos antigénicos. (59)

VI.- CONDICIONES ECOLOGICAS
PARA LA ONCOCERCOSIS

Los factores ecológicos que condicionan la existencia de las infestaciones oncocercosas en nuestro país, son las siguientes:

Relieve geográfico muy accidentado con altitud entre 300 y 1600 metros sobre el nivel del mar, clima templado, precipitaciones pluviales abundantes con humedad atmosférica elevada, red hidrográfica formada por numerosas corrientes de escasos caudales y fuerte declive, así como vegetación exuberante.

En las áreas de poca altitud, calurosas y poco abruptas la endemia alcanza niveles bajos, y en la parte elevada de la sierra, a más de 1800 metros sobre el nivel del mar, no existe transmisión y los casos localizados de la enfermedad -- en los núcleos de población establecida en dicha altitud, no presentan peligro, pues no dan lugar a nuevas parasitosis. -- Una porción considerable de la zona oncocercosa tiene cultivo de café, y es curioso observar el paralelismo que existe entre las condiciones ecológicas que propician los cultivos cafetaleros y la existencia de Oncocercosis en México, pues las regiones endémicas están en el área donde predomina dicho cultivo, aunque hay otros en menor escala, como son el maíz, el cacao, la caña de azúcar, frijol y la explotación de maderas. (31)

Medio ambiente humano.-

La población de los focos oncocercosos mexicanos corresponde a diversos grupos étnicos. El foco Oaxaqueño está habitado por tres grupos principalmente: el Chinanteco, Zapoteco y Mazateco, individuos cuyas características físicas son las de ser pequeños de estatura, morenos, pálidos, ojos rasgados, monolingües y cuyos hábitos culturales difieren mucho de lo que pudiera considerarse a los del mexicano medio actual.

El foco norte de Chiapas, se encuentra habitado exclusivamente por personas que pertenecen al grupo étnico Tzeltaltotziles. En el foco sur predomina la población mestiza, existiendo períodos de tiempo en los que abundan gran cantidad de braceros procedentes de las localidades Tzeltaltotziles.

El tipo de habitación es variable de acuerdo a la región, predominando en las partes altas de la sierra, las casas construidas con paredes de maderas, tejamanil, y techos de láminas, en las fincas cafetaleras y rancherías ubicadas al sur, las habitaciones son de material de madera y techos de teja de barro o láminas, generalmente tienen un solo cuarto. (137).

Características principales de la Endemia.-

La prevalencia es muy variable, dependiendo de las -

condiciones ecológicas propicias y entre ellas, factor determinante la densidad de los simúlidos. La susceptibilidad a la infección oncocercosa es universal, encontrándose distribuidas casi por igual entre hombres y mujeres, y se explica porque la población masculina de Chiapas y Oaxaca, sobre todo en la zona cafetalera, acostumbran llevar al campo a las mujeres. (141).

VI.A- TRANSMISORES

Los transmisores de la O. volvulus son artrópodos, de la clase insecta, orden díptera, suborden nematocera, familia Simuliidae, género Simulium . (50)

Generalidades sobre Simúlidos. Los Simulidos reciben en México y Guatemala nombres vulgares como mosco del café -- mosco prieto, rodador, etc. (32)

Los Simúlidos tienen cuerpo pequeño de unos 4 mm. de longitud, su coloración varía de negra a rojiza, su dorso es ovalado ó combado lo que les da un aspecto giboso. Las hembras son las únicas hematófagas ó sea que son capaces de chupar sangre y por lo tanto sirve ésta como parte de su ciclo gonotrófico.

Se ha señalado que los simúlidos pueden picar a mamíferos como hombres, mulas, caballos, reses, carneros, cerdos, perros y gatos.

Dentro de los simúlidos transmisores en México se encuentran los siguientes:

- A) Simulium ochraceum, es el más importante
- B) Simulium metallicum
- C) Simulium callidum

Los simúlidos de estas especies se encuentran en profusión, en sitios con características orohidrográficas determinadas ya que las hembras escogen como sitio de oviposición -- pequeños riachuelos que contengan altas porciones de oxígeno -- y que presenten vegetación viva ó muerta que flote en la superficie líquida, sitios donde se posan para este objeto. (8)

En las fincas cafetaleras de la zona Oncocercosa de --- Chiapas se registra generalmente un promedio de temperatura -- anual de 25°C a 28°C con máximo de 36°C a 38°C y mínima de 10- a 17°C de helada. (32)

La zona Oncocercosa se encuentra situada en clima cálido lluvioso, con invierno seco. Se sabe que cerca de un tercio de las precipitaciones pluviales forman escurrimientos directos ó indirectos, sin embargo esta cifra depende de:

- 1) Permeabilidad y solubilidad de las rocas
- 2) La pendiente del suelo
- 3) El tipo de vegetación y su abundancia

- 4) La temperatura y humedad atmosférica
- 5) Distribución de la lluvia durante el año

En particular S. ochraceum prefiere condiciones especiales: corrientes pequeñas, con menor caudal, aguas frescas y sombreadas. (17).

S. ochraceum es el de mayores hábitos alimentarios - antropofílicos y pica en cualquier parte descubierta que tenga a su alcance sobre todo en la cabeza. S. metallicum es antropofílico y zoofílico y pica indistintamente al ser humano ó animal, y cuando pica al hombre lo hace sobre todo en las extremidades inferiores. Los Simúlidos muestran actividad únicamente durante el día sobre todo en las primeras horas de la mañana y últimas de la tarde y lo común es que piquen afuera de las casas y en campo abierto, aunque también suelen penetrar en las habitaciones para alimentarse.

Reposan en la vegetación cercana a las corrientes de agua que le sirven de criadero, sobreviven poco tiempo al cautiverio, en el cual muestran muy poco interés por alimentarse, ya sea en cebo humano ó en soluciones azucaradas, dichas circunstancias han dificultado su estudio. (8).

S. ochraceum es el transmisor más importante en México debido a que:

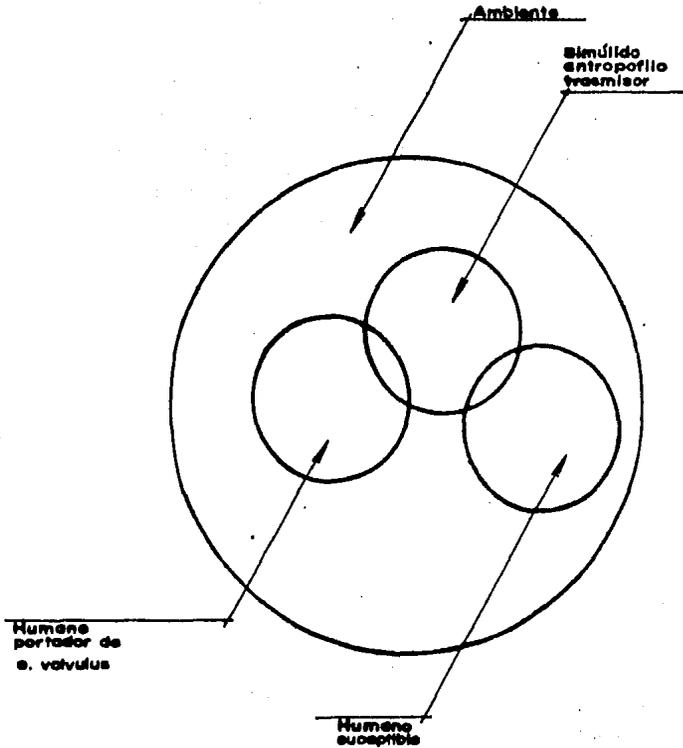
A) Es más resistente a infecciones masivas de micro--
filarías.

B) Pica preferentemente en la parte alta del cuerpo -
donde las microfilarías son más abundantes.

C) Es mayormente antropofílico.

D) Existen en mayor densidad en la zona oncocercosa.

ELEMENTOS PARA LA TRASMISION DE ONCOCERCOSIS



VII.- PATOLOGIA

Los primeros cambios en la piel son benignos y son a menudo limitados por una perivasculitis, se observan pocos linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos y macrófagos, puede haber algo de fagocitosis y gránulos de melanina. La ausencia de neutrófilos es notable. Hay frecuentemente edemas benignos y poca proliferación de fibroblastos. En personas con alta infección las microfilarias pueden encontrarse en la unión de la epidermis con la dermis. Generalmente los primeros reconocimientos son por su pequeño núcleo y son frecuentemente mejor teñidos con giemsa, más adelante hay otros cambios tales como hiperqueratosis, acantosis, y paraqueratosis con un incremento en la inflamación y en la producción de fibrosis. La colágena de la dermis es rota por la acumulación de grandes cantidades de mucina y por fibras del tejido cicatrizal. (40).

Se han observado ocasionalmente abscesos intraepiteliales comunmente contienen microfilarias degeneradas con más avanzada fibrosis e inflamación, las microfilarias son más frecuentes en la superficie de las dermis y son encontradas principalmente en la profundidad de sus capas. (39)

Una variante en el cambio de la piel de los oncocercosos es vista en el Yemen y es llamada Sowda ó limbo negro. Aquí lo más prominente del cambio histológico incluye una gran

infiltración celular. Muchas células plasmáticas alrededor de la dermis aparecen como apéndices y extendidas dentro del tejido adiposo. Edemas y fibrosis ocurren en forma considerable.

Nódulos Linfáticos

En la superficie de los nódulos linfáticos presentes-- en la oncocercosis, frecuentemente se observan cambios en la cápsula, trabéculas, y médula. Los centros de germinación son reducidos ó ausentes. Dentro del nódulo puede haber colecciones de histiocitos, células plasmáticas, eosinófilos, gran cantidad de células y microfilarias. Los nódulos linfáticos de pacientes con sowda difieren de estos nódulos, son mucho más grandes demostrando hiperplasia de los centros de germinación y una ausencia de fibrosis. (23).

Otros Tejidos

Las microfilarias han sido encontradas en muchos otros órganos profundos incluyendo el hígado, riñón, bazo, pancreas-pulmón, nervios periféricos y las arterias. Las microfilarias también se encuentran en la sangre, orina, líquido cefalorraquideo, esputo, secreciones vaginales y en el fluido peritoneal.

Nódulos Oncocercosos y Oncocercomas

Los gusanos adultos a veces se encuentran en el plano de la aponeurosis, aunque están más comunmente encapsulados en nódulos. Muchos nódulos descansan en el tejido subcutáneo y están a menudo firmemente fijos en el periostio.

Los nódulos son más comunes alrededor de la pelvis en personas infectadas en África y alrededor de la cabeza y los hombros de aquellos que tienen la enfermedad en América Central. Estos también se pueden encontrar en la pared lateral del tórax y en los hombros donde éstos están frecuentemente fijos en la piel. A veces éstos nódulos se encuentran presentes en las estructuras profundas, como en la cavidad craneana e incluso en la pared de la aorta.

Observando microscópicamente el denso tejido cicatricial, se observa dentro de éste incluido al gusano adulto, el cual está enroscado y da la apariencia de una pelota de hilo.

Los nódulos pueden mostrar una infiltración inflamatoria de variante intensidad y en ocasiones están relacionados con la presencia de gangrena. (45,27).

Los Ojos

Así como en la piel, los ojos son directa e indirecta-



FIGURA 4

Fig. 4 Enfermo con opacidad --
total de la córnea en ambos --
ojos.

FIGURA 5



Fig. 5. Vecindad nódulo-ojo.

FIGURA 6



Fig. 6 Opacidad total de la -
córnea.

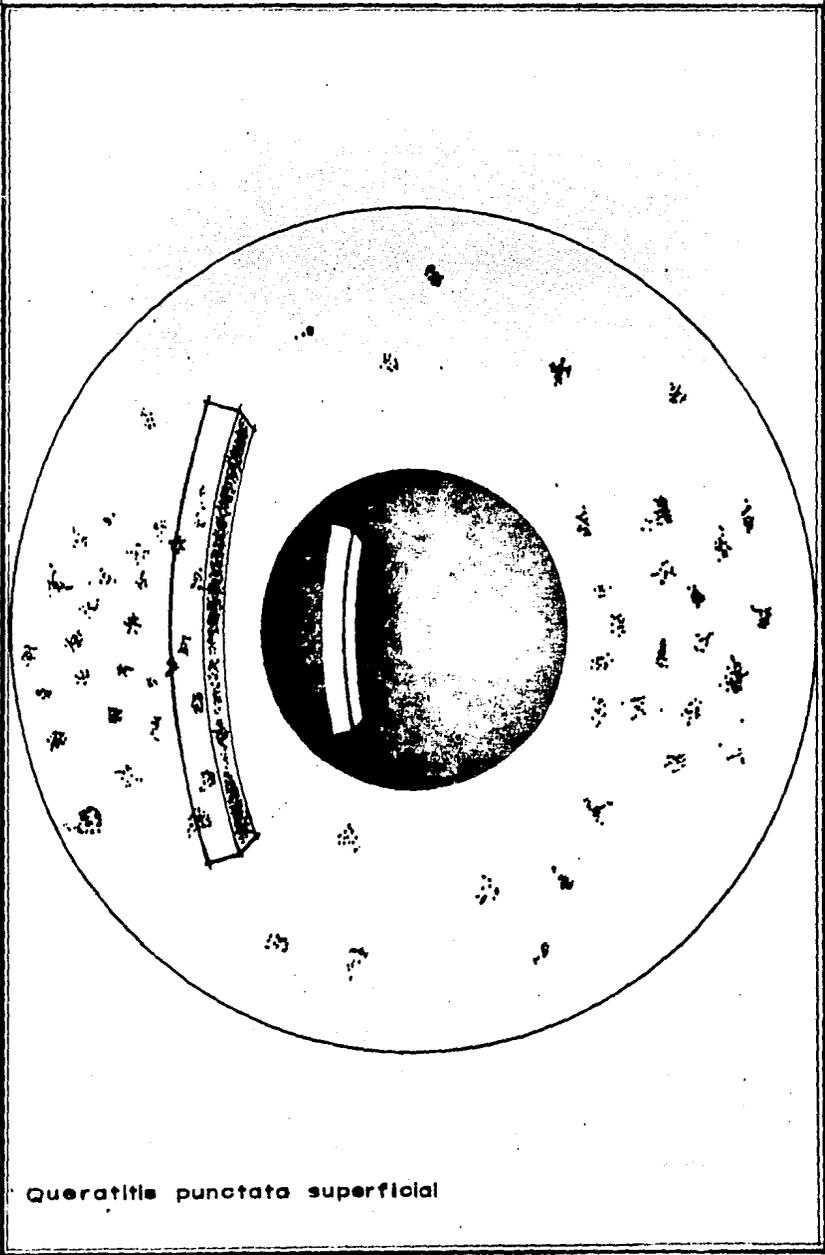
mente afines a la invasión y muerte local de la microfilaria. - Relativamente pocos ojos han sido examinados histopatológicamente, y muchos de estos han presentado una enfermedad oculta, la cual frecuentemente recibe los primeros cambios. La microfilaria viva puede ser encontrada en muchas partes del ojo y su presencia causa pequeñas reacciones. Las estructuras en las -- que se encuentran dichas microfilarias son: la conjuntiva, --- cornea esclerótica, cámara anterior y posterior, vítreo, nervio óptico y su envoltura.

Se observan dos tipos de corneas opáceas, las que presentan pelusa ó pelillo, ó las que se ven en forma de copo de nieve ó campanilla con opacidad punteada.

En general presenta infección local con gran cantidad de linfocitos, con algo de edema intersticial, alrededor de -- una microfilaria muerta. Esta opacidad de la cornea no tiene -- ningún cambio residual. Más tarde aparece la queratitis, asociada al desarrollo fibrovascular y una infiltración inflamatoria compuesta principalmente de linfocitos y eosinófilos los -- cuales empiezan al nivel de la membrana de Bowman, (74).

53

La severidad y extensión de los cambios que se presentan en la retina trae como consecuencia cambios patológicos en diversas regiones del ojo. El epitelio pigmentado de la retina muestra áreas de mayor ó menor pigmentación, aglutinación atro



Queratitis punctata superficial

fia y áreas de hiperplasia focal. Areas de desgranulación crónica y coriorrenitis son observadas asociadas a gran infiltración de linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos.

Estas áreas se asocian con cambios degenerativos secundarios alrededor de la retina, pigmentación del epitelio y neuroretina, donde más tarde pueden ocurrir cambios más profundos como atrofas corioretinales con pocos ó muchos fotoreceptores muchas células bipolares y gran cantidad de células ganglionares coriocapilares y variaciones en la arteria coroidal.

La atrofia es común en las etapas más avanzadas de la oncocercosis ocular. Esta atrofia está asociada con glaucoma.

VIII. INMUNOLOGIA DE LA ONCOCERCOSIS

En la oncocercosis, la información inmunológica que se conoce es superficial, escasa y dispersa. Contrariamente a lo que sucede en otras enfermedades parasitarias, las condiciones para realizar estudios bien controlados de la relación huésped parásito en ésta filariasis, se encuentran muy reducidas al carecer de un modelo experimental adecuado, que permitan medir con precisión los efectos de la respuesta inmune que el hombre tiene sobre el parásito.

Se ha postulado reiteradamente en los últimos años la necesidad de que, al intentar estudiar inmunológicamente a distintas enfermedades parasitarias, no se olvide tomar en cuenta las características de la Historia Natural de cada parasitosis y en particular, los diferentes niveles a los cuales los protozoarios y helmintos que afectan la salud del hombre, pueden desafiar el aparato inmunocompetente del huésped, mediante diferentes antígenos, algunos de los cuales sólo se liberan en momentos críticos en función de la naturaleza de las fases de desarrollo que tienen lugar de acuerdo con el ciclo vital de cada parásito.

Onchocerca volvulus es un parásito de residencia tisular permanente en el huésped vertebrado que por esta razón se encuentra en óptimas condiciones para inducir una respuesta in-

mune humoral que, desafortunadamente, parece no guardar estrecha relación de magnitud con los procesos patológicos que origina. Por otra parte O. volvulus comparte con otros helmin-tos y sobre todo con otras dilarias algunas desventajas que explican, pero no justifican el por qué no se conocen con precisión sus características inmunológicas.

Asimismo, se ha demostrado que existe una notable-variación antigénica en los parásitos, sobre todo en protozoa rios mantenidos tanto in vitro, como in-vivo. (55,53)

En términos generales y dependiendo básicamente - del ciclo vital, hay diferentes niveles de exposición del apa-rato inmunocompetente del huésped a los antígenos de los pará-sitos. Así, en los helmintos que parasitan al hombre, un fac-tor importante en este aspecto, es si el gusano tiene o no migraciones tisulares, el tiempo que dura esta migración, la exposición areinfecciones, etc.,

al igual que si durante esta fase migratoria previa al arribo al habitat definitivo sufren mudas. Por otro lado, también es factor importante en la sensibilización del huésped, la presencia o ausencia de fenómenos excretorios y secretorios en las diferentes fases de desarrollo del parásito, cuando esto ocurre en el seno de los tejidos del huésped.

Los antígenos pueden agruparse en dos tipos fundamentalmente, dependiendo de su origen. Los antígenos metabólicos o de excreciones y secreciones, que son de tipo exógeno, liberados al medio por el parásito como producto de sus propias actividades metabólicas y pueden provenir de cinco diferentes fuentes. Por otro lado, están los antígenos endógenos o somáticos, los que generalmente se encuentran contenidos en las diferentes estructuras anatómicas de los parásitos y que son liberados por muerte y destrucción de ellos, ó por

fenómenos fisiológicos evolutivos, como la eclosión y la muda
(61)

Los factores que afectan la antigenicidad en las infecciones parasitarias, (tabla 2.) están condicionadas a la masa de organismos (aspecto de particular importancia) su localización anatómica, migraciones, mudas, muerte y desintegración de los parásitos en los tejidos.

Es conveniente señalar que en los helmintos parásitos del hombre, existen varias fases de desarrollo, las cuales se realizan en un mismo huésped o en varios de ellos, interviniendo también en algunos casos, otros substratos como son el agua y el suelo. Esta complejidad evolutiva en los helmintos, implica la existencia de cambios antigénicos, como se ha demostrado en la Ancilostomiasis del perro, (utilizando larvas filariformes de Ancylostoma caninum sometidas a un proceso de irradiación,) - como inmunógeno para inducir un estado de inmunidad importante ante el desafío con larvas filariformes normales.

Estos estudios han indicado que el fenómeno de protección se produce contra una fase de desarrollo y no otra, sugiriendo entonces la existencia de una inmunidad estadoespecífica. (50)

Las filariasis humanas son un buen ejemplo de la existencia de antígenos compartidos entre todos los integrantes del grupo, tanto las que infectan al hombre como las que lo hacen en animales, situación que ha resultado para el estudio inmunoserológico, en la utilización de antígenos heterólogos de más sencilla obtención. Un ejemplo de esto, está claramente representado en la Oncocercosis, en donde han utilizado en gran medida, extractos antigénicos obtenidos de D. immitis; simplemente debido a la mayor facilidad para obtener este parásito de perros, comparativamente a la mayor dificultad para obtener O. volvulus de humanos. (96)

En la Oncocercosis, sólo se conocen algunos datos relacionados con el fenómeno inmunológico que ocurre en esta infección parasitaria. De esta manera se sabe que algunos de los antígenos liberados al medio por adultos ó microfilarias de O. volvulus, son antígenos funcionales. Estos antígenos funcionales son producidos, hasta donde se sabe, por dos de las formas evolutivas de O. volvulus, los adultos, y las microfilarias que se localizan en los tejidos dérmicos y subdérmicos del huésped, no existiendo evidencias acerca de si las microfilarias metacíclicas (L3) y las etapas evolutivas previas al estado adulto, producen también antígenos funcionales. (63)

Estas aseveraciones se fundamentan en el hecho de que al menos hasta el momento actual, sólo se han buscado e identi-

ficado anticuerpos circulantes en el suero dirigidos contra --- las microfilarias en piel y los adultos. Aunque todavía queda - por determinar cómo y cuales de los antígenos del parásito pro- vocan una respuesta inmune humoral, se ha logrado determinar -- que, en sujetos oncocercosos, la fracción globulina del suero - se encuentra aumentada significativamente comparada con los va- lores presentados por los sueros de individuos sin oncocerco--- sis. (57)

Por otro lado, existe información acerca de un aumen- to significativo en los valores de las inmunoglobulinas séricas (IgG, IgA, IgM) e incluso, de la IgD. (64)

Hasta el momento no se sabe con certeza si esta ele- vación de las inmunoglobulinas séricas, es inducida específica- mente por O. volvulus o si se trata de una acción sinérgica mo- tivada por el estado nutricional de los individuos y sobre todo por la existencia de otras infecciones concomitantes, o de am- bas.

De acuerdo con los resultados aportados con las prue- bas serológicas hasta ahora utilizadas, se sabe que los anti--- cuerpos por ellas detectados tienen actividad aglutinante, pre- cipitante y fijadora de complemento, lo que induce a pensar que éstos pertenecen principalmente a las clases IgG e IgM; además, de acuerdo también a los resultados de las pruebas cutáneas, re

portados generalmente como de respuesta inmediata, podemos inferir que las inmunoglobulinas participantes en la reacción, -- cuando ésta es específica, pertenecen a las clases de anticuerpos llamados homocitotrópicos (IgE) o heterocitotrópico (IgG, - subclase I, 2 y 3) aunque también existe la posibilidad de que los propios extractos antigénicos del parásito utilizados, tengan por sí mismos, una actividad inespecífica que induzca la de granulación de células cebadas y, de esta manera, provocar la liberación de aminas farmacológicamente activas.

Si bien sabemos que en el suero de los enfermos oncocercosos existen anticuerpos circulantes, se ignora cual es su función específica en contra del parásito o sus productos; el hecho de que existan estos anticuerpos y que no obstante se presentan casos de enfermedad y de reinfecciones, no debe considerarse como un fenómeno extraordinario, sino al contrario, como un hecho común a todas las infecciones causadas por helmintos y muchos protozoarios que infectan al hombre. Por otro lado, la existencia de cuadros clínicos no evidentes en sujetos de permanente residencia en los focos de transmisión activa de la Oncocercosis, sugiere la existencia de otros aspectos de la relación huésped-parásito, tal vez propiciados por la respuesta inmune. (65)

Recientemente, Nelson señala que en el caso particular de la Oncocercosis, cuando ésta se presenta en sujetos mul-

tiparasitados, una infección concurrente producida por Asca---
ris lumbricoides cuando induce una eosinofilia mayor del 20%--
que puede ser de larga evolución, ó bien puede incrementarse -
cíclicamente, es un factor que regula la densidad de la infec-
ción por O. volvulus. (85)

Esta apreciación se ha derivado del hecho de que en al
gunas comunidades Africanas, cuando a los pacientes oncocercos-
sos se les administra un tratamiento para eliminar la Ascaria-
sis resulta un incremento en la densidad de microfilarias por-
mm² de piel; y por ende un incremento en las manifestaciones -
clínicas. Esto debe tomarse en cuenta en nuestro país, dado de
que es muy común la asociación de infecciones Onchocerca-Asca-
ris en nuestros focos endémicos. (75).

CUADRO No. 1

CARACTERISTICAS INMUNOLOGICAS DE LA ONCOCERCOSIS

ESTIMULO ANTIGENO		RESPUESTA INMUNE	
Fases de desarrollo	Nivel tisular	Humoral	Inicial IgM Posterior IgG, IgE (?)
Microfilaria L ₃	Piel	Celular	Respuesta débil o inhibida Parálisis inmunológica por exceso de antígeno (?) Tolerancia inducida (?) Enmascaramiento Otros fenómenos
Microfilaria L ₄ (?)	Tejido Cel. Subcutáneo		
Adultos hembras.	Tejido muscular (?)		
Adultos machos	Pulmón		
Microfilaria L ₁	Hígado		
	Riñón		
	Otros (?)		
PRODUCTOS CON ACTIVIDAD ANTIGENICA		RECURSOS INMUNOLOGICOS PARA LA DETECCION	
Excreciones	(Fluido de eclosión, muda, etc.)	Antígenos caracterizados Formol Glicerol Frescos Otros	Pruebas serológicas evaluadas Inmunofluorescencia Contraimunoelectroforesis Doble difusión en agar ELISA Floculación Otras
Secreciones	(Genitales, digestivas (orales, anales) de adultos y microfilarias)		
Antígenos somáticos	Cutícula eliminada en mudas		
	Soma íntegro o fragmentado de - adultos		
	Huevos (?)		
	Soma íntegro o fragmento de - mf		
	Otros		

FUENTE: Centro de Investigaciones Ecológicas del Sureste.

TABLA

MATERIALES O PRODUCTOS DE PARASITOS ANIMALES QUE
PUEDEN ACTUAR COMO INMUNOGENOS.*

1.0 Exógenos (Excreciones y Secreciones)

- 1.1 Secreciones enzimáticas para la invasión celular o tisular
- 1.2 Secreciones para la digestión exógena de material nutritivo.
- 1.3 Excreción de Metabolitos y Catabolitos.
- 1.4 Eliminación de desechos digestivos.
- 1.5 Secreciones genitales.

2.0 Endógenos (Somáticos)

- 2.1 Componentes nucleares, citoplasmáticos o de membrana.
- 2.2 Componentes de organelos de locomoción.
- 2.3 Componentes cuticulares.
 - 2.3.1. de superficie.
 - 2.3.2. Internos
- 2.4 Componentes de aparatos y sistemas.
- 2.5 Componentes de huevos, embriones u otras fases de desarrollo intrauterino.
- 2.6 Fluidos de eclosión y de muda.

FUENTE: Centro de Investigaciones Ecológicas del Sureste.

TABLA 2

FACTORES QUE AFECTAN LA ANTIGENICIDAD EN LAS
INFECCIONES PARASITARIAS.

- 1.0 Masa de organismos.
 - 1.1 Tamaño
 - 1.2 Reproducción

 - 2.0 Localización
 - 2.1 Intracelular
 - 2.2 Intratisular
 - 2.3 Intracavitaria
 - 2.4 Intraluminal

 - 3.0 Migraciones
 - 3.1 Antes de la localización en el habitat definitivo
 - 3.2 Previa al establecimiento definitivo en tejidos
 - 3.3 Accidental en el caso de infecciones por parásitos no habituales del hombre
 - 3.4 Erráticas

 - 4.0 Mudas.
 - 4.1 Número
 - 4.2 Sitio en que ocurren

 - 5.0 Muerte y desintegración de los parásitos en los tejidos
 - 5.1 Como larvas
 - 5.2 Como adultos
 - 5.3 En otras fases de desarrollo
-

TABLA 3

CARACTERISTICAS GENERALES DE LA RESPUESTA INMUNE EN LAS INFECCIONES PARASITARIAS.

- 1.0 Inducida naturalmente en función del tipo de ciclo de vida - del parásito en el huésped.
 - 2.0 Generalmente, existe tanto respuesta humoral como celular, - con predominio de una de ellas.
 - 3.0 La respuesta humoral se caracteriza por producción primaria - de IgM, secundaria de IgG y otras inmunoglobulinas.
 - 4.0 Hay reacciones anamnésicas, resultado de reinfecciones.
 - 5.0 Se presentan fenómenos inmunopatológicos como resultado de - reacciones de hipersensibilidad humoral, celular o ambas.
 - 6.0 Sólo en algunos casos hay protección.
 - 7.0 Existe el fenómeno de memoria y el estado inmune puede transferirse pasivamente mediante suero o linfocitos sensibiliza - dos.
-

FUENTE: Centro de Investigaciones Ecológicas del Sureste.

IX.- DIAGNOSTICO

Siendo la Oncocercosis una enfermedad parasitaria endémica, de curso lento y larga evolución, la cual depende de la existencia de varios factores (hombre, vectores, parásito y un ambiente geográfico adecuado), los cuales pueden ser influidos por multitud de variables que afectan sus densidades de población que pueden originar cambios en la infectividad, transmisibilidad y endemidad con la capacidad actual para diagnosticar la infección y confirmar la enfermedad. (70)

El diagnóstico debe estar tomando en cuenta los siguientes datos:

A) EPIDEMIOLOGICO: Si ha residido en zona endémica y con antecedentes de exposición durante más de 6 meses.

B) CLINICO: Manifestaciones clínicas descritas posteriormente.

C) PARASITOLOGICO: Biopsia de piel, demostrando presencia de microfilarias mediante métodos cuali o cuantitativos y la demostración de los parásitos adultos en el nódulo.

D) TERAPEUTICO: Reacción de Mazzotti posterior a la administración de DEC y se caracteriza por prurito, edema, fiebre conjuntivitis, náuseas y dolores profundos.

E) OFTALMOLOGICO: exámen directo con lámpara de hendida para búsqueda de microfilarias en córnea y cámara anterior, agudeza visual, confrontación de campos visuales y exámen con oftalmoscopio directo o indirecto.

F) INMUNOSEROLOGICO: se ha encontrado cierta sensibilidad en las pruebas de contrainmunofluorescencia (CIF), floculación con bentonita, doble inmunodifusión en gel, actualmente con radio inmunoprecipitación (RIP) y ensayo con enzimas inmu--noabsorventes (ELISA) se tienen grandes perspectivas. (92,91)

En términos generales se puede decir que el efectuar el diagnóstico en zonas oncocercosas no presenta problema especial, ya que los síntomas son de fácil identificación por el -- exámen clínico general que se le practica a todo enfermo o sospechosos de serlo y en quienes se debe seguir la investigación-- rutinaria de los datos siguientes:

a) Antecedentes del tiempo de radicar o de haber es-- tado en zona oncocercosa.

b) Investigación de oncocercomas actuales, número de los que se han extirpado, fecha y edad de la primera desnodulización.

c) Identificación de lesiones cutáneas.

- d) Identificación general de lesiones oculares.
- e) Biopsia de piel para investigar microfilarias
- f) Reacción de mazzotti.

No todos los enfermos manifiestan la misma sintomatología, por lo cual los diversos cuadros clínicos se agrupan en la forma siguiente:

- 1.- Enfermos con nódulos, lesiones oculares, dermicas y biopsia positiva.
- 2.- Enfermos con nódulos, lesiones oculares, sin lesiones de piel y biopsia positiva.
- 3.- Enfermos con nódulos, sin lesiones oculares, ni dermicas y biopsia positiva.
- 4.- Enfermos con nódulos sin lesiones oculares ni dermicas y biopsia negativa.
- 5.- Enfermos sin nódulos (palpables), con lesiones oculares, sin lesiones dérmicas y biopsia negativa.
- 6.- Casos con biopsia positiva, sin cuadro clinico aparente (portadores de microfilarias).

IX.A) BIOPSIA SUPERFICIAL DE PIEL

Es actualmente el único método empleado para confirmar el diagnóstico clínico de ésta parasitosis; a las personas consideradas como clínicamente oncocercosas se les practica -- dos tipos de biopsia superficial de piel: una cualitativa y -- otra de carácter cuantitativo. (76).

a) Método cualitativo. Se realiza tomando con navaja de afeitar, una muestra de piel de tamaño y grosor variables -- de la región escapular izquierda, y ésta se coloca en un porta objetos con solución salina al 0.85% y se dilacera con ayuda -- de pinzas y agujas de disección. La preparación se observa al microscopio con objetivo seco débil (20X), registrándose positivo o negativo según se pueden observar o no las microfilarias. Las muestras que en un primer examen son negativas se de -- jan reposar durante 15 minutos adicionales, volviéndose a ob-- servar al microscopio, considerándose definitivamente como negativa si en ésta ocasión tampoco se observan.

b) Método cuantitativo. El método seguido para el -- estudio cuantitativo de las biopsias es una modificación al re -- portado por Fasen y Clos. (71) Las muestras de piel son toma-- das con esclerocorneotomo Weck, tipo Holth de 1.5 mm de corte. Los fragmentos de piel se colocan en pozas separadas de una placa para

microtitulación, conteniendo aproximadamente 0.05 ml de solución salina al 0.85%. Cada biopsia se deja reposar 30 minutos a temperatura ambiente y el líquido sobrenadante se extrae con una pipeta Pasteur colocándose sobre un portaobjetos excavado, se cuenta el número de microfilarias con un microscopio y con aumento de 45x. Las muestras de piel son fijadas añadiendo 0.05 ml de formol al 10% a los pozos. Para obtener el peso de cada muestra, las biopsias de piel son colocadas sobre papel filtro para absorber la mayor cantidad de líquido e inmediatamente se pesan en una balanza analítica, con sensibilidad de 0.1mg. Para determinar las superficie de las biopsias, las muestras de piel son medidas con un ocular micrométrico ZEISS en un microscopio previamente calibrado. Así de cada muestra se obtienen datos de largo y ancho en unidades micrométricas, las que se transforman a micras utilizando la siguiente ecuación:

= Número de unidades micrométricas

X=33.92 Este valor es el factor del
objetivo 45x

Debido a que la forma de las biopsias es más elíptica que rectangular, para calcular el área (A), se utiliza la siguiente fórmula:

$$A = (x/2) (y/2)$$

Donde X es el eje mayor y Y el eje menor. Como las unidades de longitud obtenidas están registradas en micras, para efectuar la conversión a mm se utiliza la siguiente fórmula:

$$A \left(\frac{X/2}{100} \right) \left(\frac{Y/2}{100} \right) = \frac{X Y}{4 \times 10^4}$$

que nos da la superficie de la muestra en mm^2 .

Para determinar la densidad (D) de microfilarias por mm^2 de piel, se siguen los procedimientos siguientes:

$$D_{\text{mm}^2} = \frac{mf}{A}$$

donde mf es igual al número de microfilarias por muestra y A el área de la muestra en mm^2 . Substituyendo el valor de A en la ecuación, se tiene

$$D_{\text{mm}^2} = \frac{mf}{\frac{XY}{4} \times 10^4}$$

Reordenando términos, se obtiene

$$D_{\text{mm}^2} = \frac{mf (4 \times 10^4)}{X Y}$$

Esta es la fórmula que se usa para obtener la densidad de microfilarias por mm^2 .

Para determinar la densidad de microfilarias por unidad de peso en mg. se divide el número de microfilarias por muestra entre el peso de la biopsia.

Una vez citada la metodología seguida para determinar los diferentes tipos de biopsias y la densidad de microfilarias se exponen los resultados obtenidos de estudios realizados con el fin de comparar la sensibilidad de los dos tipos de biopsias y conocer la importancia que tiene el llevar a cabo la determinación de densidades microfilarianas. (75)

Las comparaciones de los resultados obtenidos con ambas biopsias se pueden ver en el siguiente cuadro:

CUADRO: 2

UTILIDAD DE LAS BIOPSIAS CUALI Y CUANTITATIVA PARA CONFIRMAR PARASITOSCOPICAMENTE EL DIAGNOSTICO CLINICO DE LA ONCOCERCOSIS EN LOS SUJETOS CON NODULOS SUBCUTANEOS PALPABLES.

Número de Nódulos	Biopsia			
	Cualitativa		Cuantitativa	
1	34/59	(57.63)	38/59	(64.41)
2	13/24	(54.17)	22/24	(91.67)
3	13/19	(68.42)	15/19	(78.95)

Número de casos positivos/número total de casos
Por ciento de positividad.

En la siguiente tabla se presenta la densidad de microfilarias (Dmf) en mg de peso y en mm^2 de superficie de piel examinada, tomada de individuos oncocercosos. Asimismo, se anotan las Dmf en piel de personas que no tuvieron nódulos palpables pero que parasitológicamente resultaron oncocercosos al demostrarse mf en las muestras de piel que se les tomó. (73) - (93).

CUADRO: 3

DENSIDAD DE MICROFILARIAS POR AREA Y POR PESO DE LA MUESTRA EN RELACION AL NUMERO DE NODULOS PALPABLES.

Número de Nódulos	Número de casos	Microfilarias	
		mg	mm^2
0	97	40.11 \pm 9.39	15.01 \pm 3.52
1	38	26.85 \pm 6.14	13.98 \pm 3.70
2	22	34.66 \pm 9.64	18.31 \pm 3.83
3 ó más	15	77.59 \pm 25.97	28.26 \pm 10.34
Total	172	39.75 \pm 6.05	16.36 \pm 2.38

Media aritmética \pm error estándar.

Como puede observarse, la Dmf en piel tiene una tendencia a aumentar en función del número de nódulos; evidente también que éstas densidades son diferentes en sus valores ---

absolutos, tanto por mg de peso como en mm² de superficie de la muestra de piel.

Los datos presentados anteriormente demuestran que la biopsia del tipo cualitativo presenta una baja sensibilidad para demostrar parasitológicamente al oncocercoso en la población total. (90)

Por otro lado, la existencia de las lesiones oculares y cutáneas, que junto con la Reacción de Mazzoti, son utilizados en México como elemento de valoración epidemiológica en la Oncocercosis, únicamente tendrían validez si al mismo tiempo se demuestran microfilarias en piel.

Todas las aseveraciones anteriores confirman el concepto de que la biopsia cuantitativa superficial de la piel, es el método de diagnóstico parasitoscópico más útil en la oncocercosis de que se dispone hasta el momento y es, por tanto el que proporciona un criterio más objetivo y útil para establecer epidemiológicamente el estado actual de la oncocercosis en cualquier lugar localizado dentro de las zonas endémicas del padecimiento. (94)

Se ha demostrado que el tiempo medio para que emerja el 80% de las microfilarias presentes en una biopsia de piel, es de 30 minutos, e incluso en las muestras con un redu

cido número de microfilarias, se debe aumentar el tiempo de incubación a una o hasta 8 horas para poder establecer la negatividad absoluta de la muestra. (72).

Para que la biopsia superficial de piel tenga aún -- más utilidad, se debe establecer la densidad de microfilarias (Dmf) tomando como unidad de referencia el área o peso de la muestra de piel estudiada, lo que permite establecer la densidad de microfilarias por mm^2 o mgr y así de esta manera contar con un elemento más objetivo e indispensable que permite valorar la magnitud de la infección y además se pueden hacer correlaciones para esclarecer varios fenómenos en la oncocercosis tales como variaciones en los títulos de anticuerpos, cantidad de microfilarias expulsadas del organismo con la orina, riesgos para que se produzca la ceguera, etc. (79,112).

Por otro lado ya se sabe que la determinación de densidad de microfilarias por biopsia es de gran utilidad en el trabajo de campo por la absoluta sencillez para su ejecución; pero se debe tomar en cuenta que las microfilarias no se encuentran siempre con la misma densidad durante el transcurso del día en muestras de piel tomadas en las mismas áreas del cuerpo y en distintos momentos, lo cual sugiere que las microfilarias se desplazan en el espesor de la piel a un ritmo y velocidad no determinados aún y que en pacientes activos, en su ámbito natural, pueden ser inhibidos o estimulados por di-

versos factores físicos tales como los cambios en la intensidad lumínica, la temperatura, la cantidad y calidad de radiaciones y la actividad física del sujeto, entre otros. (77,80)

IX.B.) REACCION DE MAZZOTI

Con la introducción de la Dietilcarbamazina en la terapéutica oncocercosa, se observa que en las primeras dosis se presenta un cuadro similar a las exacerbaciones interrecurrentes que presenta el paciente oncocercoso.

Esta reacción al tratamiento ha servido posteriormente como prueba diagnóstica, dándosele el nombre del autor, o sea la prueba de Mazzoti, que consiste en dar o administrar una pequeña dosis de dietilcarbamazina como medio diagnóstico, buscando lo que ha sido llamado después reacción de Mazzotti. (115).

Se sabe que cuando la reacción de Mazzotti es positiva, las manifestaciones cutáneas brotan casi inmediatamente después que las oculares; las primeras se acompañan de fuerte piqueteo (que no hay que confundir con la comezón) eritema, pápulas, edema rojo y duro al principio, pálido después y cuya intensidad puede hacer cerrar los ojos, la congestión conjuntival es la primera en aparecer.

Los síntomas cutáneos agudos consisten en eritema,--

edema, que llega a la formación de bulas y fuerte picor, localizados en la cara y en las extremidades; en la etapa crónica las manifestaciones son descrómicas (mal morado) o atrofia de la piel, que puede imitar en la cara a la faciesleonina. - (48).

También acontece algunas horas después del choque terapéutico, adenopatía, sobre todo en las axilas y en las ingles o aún micropoliadenia. Los síntomas tardíos además del infarto ganglionar y del edema, consisten en doloramiento general postración y fiebre y pueden durar días, hasta semanas.

A partir de las 24 horas del inicio de la reacción y continuando con la misma, aparece en el suero, proteína C reactiva, en cantidades proporcionales a la gravedad de la respuesta. (52).

Se sabe que en el curso de la respuesta positiva las microfilarias invaden los ganglios linfáticos y se pueden encontrar en el líquido cefalorraquídeo, en la sangre, y en la orina, fenómeno que se explica sabiendo que la dietilcarbama-zina activa los movimientos de las microfilarias y conduce a la excreción de enzimas proteolíticas. (112)

En general se sabe que la reacción positiva no presenta gravedad, pero se conoce que al suceder puede agravar los fenómenos oculares. Por mucho tiempo se pensó que esta -

terior, mismo que es comprometido seriamente en este padecimiento. La serotonina produce extravasación de los líquidos produciendo edema, edema crónico duradero inflamatorio, no fu^gaz angioneurótico saltón y pasajero, como lo es en la reacción alérgica.

En la oncocercosis existe edema de la conjuntiva formando pliegues verticales que fueron descritos por primera vez por Fonte (44), además en el iris hay edema. La serotonina actúa sobre el músculo liso produciendo contracción acentuada del esfínter del iris (músculo liso), produciendo miosis, miosis que facilita la formación, primero de sinequias, posteriormente seclusión pupilar y finalmente oclusión pupilar, mecanismo que lleva al glaucoma secundario.

La pérdida de la visión por la toma de la dietilcarbamazina, es afortunadamente rara, pero se puede explicar mediante la siguiente forma. Como todos sabemos el humor acuoso sale de la cámara anterior a través del tejido trabecular, de ahí pasa al conducto de Schlem, después al plexo escleral, pasando al intraescleral y finalmente a un nuevo plexo epiescleral recién descubierto por Sadi de Buen, y al cual él denomina Plexo Epiescleral Vascular Químico Nervioso, formado por una serie de conductos vasculares epiesclerales y rodeado de gran cantidad de células cebadas, mismas que al "desgranularse" producen serotonina, la que puede actuar sobre dicho plexo provocando una obstrucción de la red y dificultando por lo

tanto la evacuación del ojo, con el consiguiente cuadro hipertensivo (144).

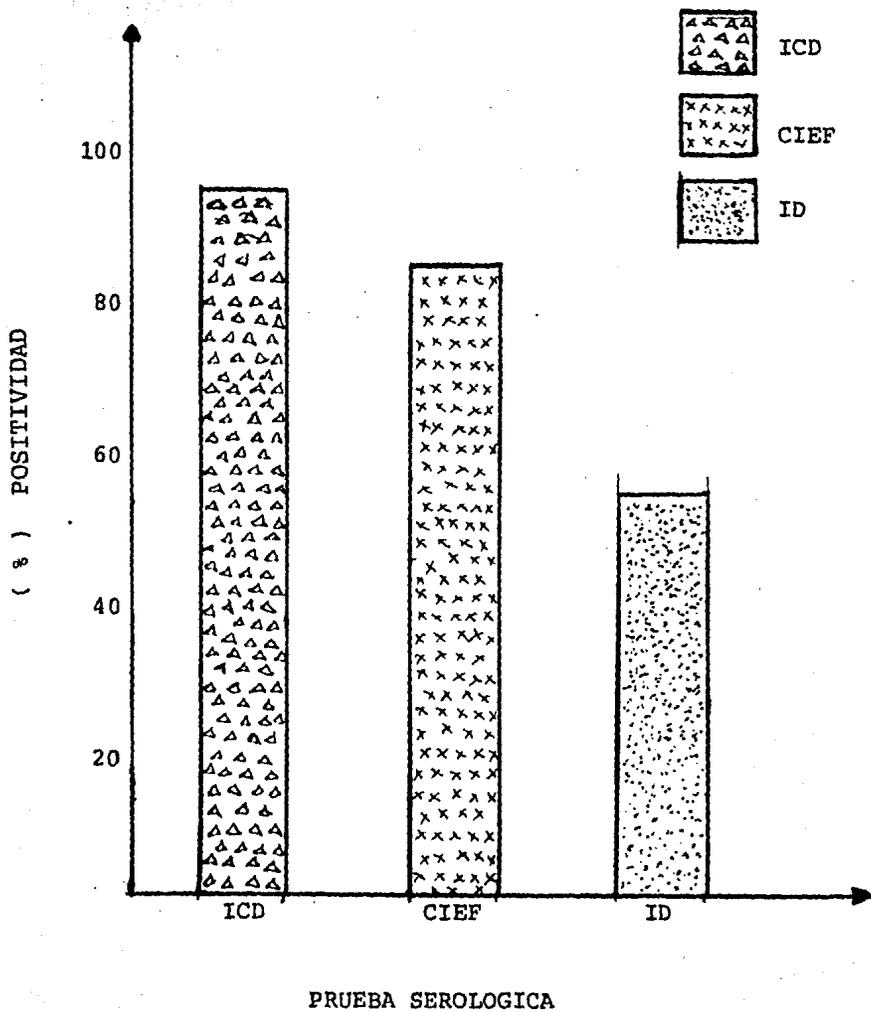
IX.C) ESTUDIOS INMUNOSEROLOGICOS

Los estudios inmunoserológicos están orientados a la caracterización de antígenos preparados a partir de nódulos - preservados en glicerina para su utilización en el diagnóstico y la vigilancia epidemiológica.

Se dispone ya de un antígeno crudo con 70% de proteínas, 25% de hidratos de carbono y 5% de RNA. Con éste antígeno ha funcionado bien la CIEF en acetato de celulosa. De 102-sueros de oncocercosos confirmados parasitoscópicamente el 78% son positivos con ésta prueba. La floculación con bentonita a títulos superiores a 1:320 tiene valor diagnóstico y podría -- ser útil en encuestas seroepidemiológicas preliminares. (59)

De la evaluación de diferentes pruebas serológicas, - que se han hecho con el propósito de encontrar una que permita, en forma indirecta, fundamentar el diagnóstico de oncoceriosis-infección, y otra o la misma que pudiera ser utilizada con ventaja en la realización de encuestas seroepidemiológicas; se ha encontrado lo siguiente: Tanto el inmunoensayo en capa delgada (ICD), como la contraimmunoelectroforesis (CIEF) son pruebas - con buena reactividad serológica, comparativamente con la que se observó con la doble difusión en agar.

REACTIVIDAD DE TRES PRUEBAS SEROLOGICAS EN ONCOCERCOSIS



En la tabla siguiente, se pueden observar los resultados que se han obtenido al valorar la contrainmunoelectroforesis CIEF, en acetato de celulosa, con el antígeno antes mencionado dado el alto costo que tienen los antígenos y los pequeños volúmenes que de ellos se disponen, se han usado distintas concentraciones cuyos resultados pueden apreciarse como reactividad acumulada en la tabla expuesta. Con la concentración más baja se pudo detectar casi el 28% de los individuos portadores de anticuerpos de un grupo total de 102 oncoscarios confirmados clínica y/o parasitológicamente. De los 74 negativos a esta concentración, casi el 43% de ellos dieron reacciones positivas con la concentración media y, finalmente, de los 31 sueros negativos remanentes, casi el 99% fue positivo a la concentración más alta, (64).

Siguiendo el esquema de selección -eliminación de casos positivos analizados con diferentes concentraciones de antígeno se alcanzó una positividad total de alrededor del 80%, siendo la concentración de antígeno más adecuada, la de 1 mg/ml de proteína para identificar el mayor número de casos.

CUADRO: 4

REACTIVIDAD ACUMULADA DE LA CIEF EN FUNCION DE LA
CONCENTRACION DE ANTIGENO DE O.volvulus UTILIZADO.

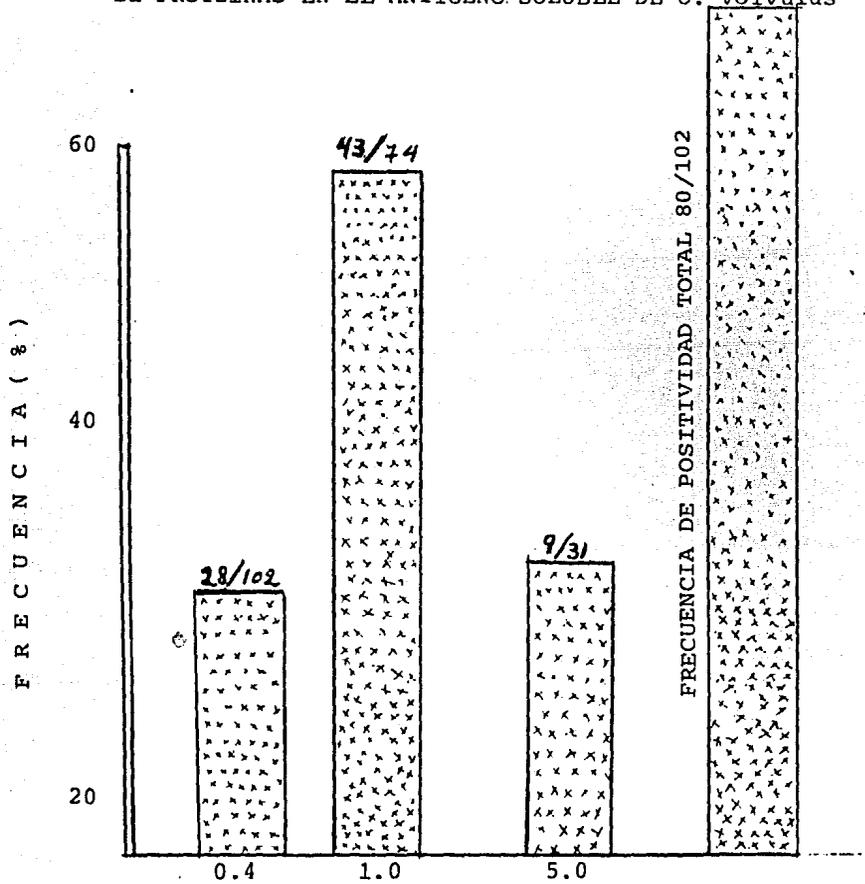
<u>S U E R O S</u>					
CONCENTRACION (mg/ml)	ESTUDIADOS	<u>POSITIVOS</u>		<u>ACUMULADOS</u>	
		NUMERO	PORCIENTO	NUMERO	PORCIENTO
0.40	102	28	27.45	28	27.45
1.00	74	43	42.16	71	69.61
5.00	31	9	8.82	80	78.43

Contrainmunolectroforesis en acetato de celulosa.

En relación al total de sueros estudiados (102)

Por otro lado, se ha visto también que conforme aumenta el grado de certeza parasitológica de padecer Oncocercosis, aumenta también la positividad de la prueba, detectando aproximadamente a la mitad de los sujetos parasitológicamente oncocercosos, al menos con la concentración de 1mg/ml de proteína utilizada.

FRECUENCIA DE POSITIVIDAD DE 102 SUEROS DE SUJETOS ONCOCERCOSOS, UTILIZANDO DIFERENTES CONCENTRACIONES DE PROTEINAS EN EL ANTIGENO SOLUBLE DE *O. volvulus*



CONCENTRACION DE ANTIGENO (mg/ml) DE PROTEINA

IX.D) APLICACION DE LA PRUEBA ELISA
EN EL DIAGNOSTICO DE LA ONCOCERCOSIS

Una de las principales dificultades que se presentan en el serodiagnóstico de las filarias es la falta de especificidad debida a la existencia de numerosas comunidades antigénicas no solamente en el seno de las filarias, sino también, de un modo más general, en todo el grupo de los nemátodos. - Las reacciones cruzadas que se presentan en las técnicas de - precipitación en medio gelificado se encuentran en parte con el método inmunoenzimático. (83)

Se sabe que las principales filarias humanas son - susceptibles de alterar el diagnóstico inmunoenzimático de la oncocercosis. Sólo la utilización de fracciones antigénicas - purificadas podría permitir el mejorar la especificidad de la reacción. (97)

Si la especificidad del método inmunoenzimático no - parece actualmente superior a la de los métodos clásicos, su - sensibilidad es por el contrario excelente. AMBROISE-THOMAS - (96) Considera que en las mejores condiciones, las pruebas - inmunológicas son positivas en 80 a 90% de los filarianos. - Los resultados muy positivos verdaderamente significativos no representan más de 20 a 60% de los casos. Aquí, en los enfer - mos confirmados parasitológicamente, la tasa de positividad -

alcanza 97.7% de positivos fuertes.

La micro-ELISA es particularmente importante y ventajosa para el estudio de grandes números de sueros y para la seroepidemiología. En esta prueba se utilizan antígenos ES (excretados-secretados). Los antígenos ES están constituidos en los medios de cultivo que contienen filarias machos o hembras vivas. Estos antígenos son provenientes principalmente de gusanos hembras y se utilizan a la concentración de 10 mg/dl. -- (esta prueba se efectúa de acuerdo con la técnica de AMBROISE-THOMAS y DESGEORGES. (83)

El empleo de antígenos excretores-secretadores, asegura una mejor especificidad. Por razones desconocidas todavía, estos antígenos son sobre todo producidos in vitro por las Onco-cercas volvulus hembras, mientras que los gusanos machos, no liberan aparentemente antígenos descubribles. (91)

Los resultados que se han obtenido a partir de productos brevemente purificados son extremadamente animadores puesto que parece ser que los antígenos ES contienen muy pocas -- fracciones comunes con otros parásitos. Actualmente se continúa con el estudio de estos antígenos efectuando purificaciones más avanzadas. Una limitación evidente para el empleo de este tipo de reactivos está constituida por las cantidades muy débiles producidas por los gusanos mantenidos vivos in vitro. Sobre el plano práctico, los antígenos ES no son utilizables con

secuentemente más que por métodos extremadamente sensibles. - Este es el caso de la micro-prueba ELISA que, por otra parte, presenta la importancia ventaja de ser fácilmente aplicable pa ra grandes series de exámenes y por consecuencia para las en--cuestas sero-epidemiológicas. (84)

X. QUIMIOTERAPIA

El principal objetivo del tratamiento de la Oncocercosis es detener el desarrollo y progreso de serios e irreversibles cambios oculares, y prevenir la ceguera.

La quimioterapia eficaz se inició con el descubrimiento de la Dietilcarbamazina (hetrazan) por Hewitt y Mazzotti --- (116).

X.A) La Dietilcarbamazina (DEC) es una droga muy activa contra las microfilarias, pero carece de acción contra los adultos.

El tratamiento adecuado con DEC, desencadena en el curso de 30 a 24 horas una reacción que consiste en prurito intenso, dermatitis, linfadenitis, dolores articulares, edema de la cara. En pacientes muy infectados pueden presentarse reacciones muy severas de colapso e insuficiencia respiratoria e incluso vértigo que puede durar mucho tiempo. A esta reacción se le conoce como de Mazzotti y se considera una valiosa prueba diagnóstica y se debe a un choque terapéutico. (115)

El tratamiento local con hetrazán (gotas oftálmicas) - ha dado hasta ahora resultados muy mediocres.

La loción DEC preparada para ser rociada sobre el cuerpo para matar a las microfilarias en la piel, sin que haya absorción sistemática ni malos efectos, también ha sido sugerido como tratamiento. Recientemente se ha demostrado que dicha loción puede tener limitaciones en su eficacia y ser de dudoso valor (102, 100).

Aunque los antihistamínicos y aspirinas podrían remediar algo o aminorar los efectos del tratamiento con DEC, la aplicación sistemática de esteroides son frecuentemente necesarios.

La DEC como activador del complemento sobre la superficie de la microfilaria.

La DEC no es microfilaricida por sí sola IN VITRO pero puede probarse así en presencia de suero o plasma fresco, o puede requerir la presencia de componentes celulares tales como eosinófilos, o células de tejido conectivo o sus constituyentes.

Se han hecho ya referencias sobre la posibilidad de la activación del complemento por un anticuerpo-DEC-microfilaria. Es también posible que la DEC ligada a la superficie de la microfilaria podría activar el complemento por la vía alterna, sin la intervención de anticuerpo. Esto seguramente provocaría una respuesta inflamatoria. (109).

La activación del complemento es complejo, debido a que la coagulación de la sangre, depende de un balance de activadores e inhibidores.

Es posible que la no irritación natural de la microfilaria se deba a que producen un potente inhibidor de la activación del complemento, especialmente si previno la formación y desdoblamiento de C_5 el más importante precursor de los mediadores inflamatorios en el sistema de complemento. (105)

La DEC como interruptor de la tolerancia a los antígenos de la microfilaria.

Muchas formas de tolerancia inmunológica a la microfilaria podrían desarrollarse en el curso de la infección natural, y la introducción de moléculas tales como la DEC podría interrumpir la tolerancia de distintas maneras. Si la inmunidad fuera presentada concomitantemente con la tolerancia, la interrupción de la tolerancia podría resultar en una inmediata respuesta inflamatoria a la microfilaria. (114)

La DEC como modificador del estado nucleotido cíclico- de la microfilaria.

Uno de los aspectos extraños del tratamiento con DEC es la movilización reportada y migración acelerada de la microfilaria que resulta después de dosificar la droga, números incrementados de la microfilaria invaden la córnea donde ellos - más tarde se enderezan y mueren. Muchos otros aparecen en la sangre, orina, esputo, y líquido cefalorraquídeo. Uno de los caminos en la cual la acelerada movilidad puede ser inducida - por células, por ejemplo leucocitos, al mismo tiempo como alteraciones en la permeabilidad, es por cambios en los valores de cAMP/cGMP relacionados con la superficie de la célula. Estos nucleotidos cíclicos son susceptibles a la acción de la droga y es posible que la DEC afecta a la microfilaria a través de este camino.

Activación del Complemento

La interacción de DEC con la microfilaria conduce a - una activación del complemento ya que muerto el gusano se presenta generación de fragmentos C_5 proinflamatorios. Estos tienen fuerte potencial inflamatorio a muy bajas concentraciones - y podría contar para la acumulación de células inflamatorias - en el ojo y la piel y por la intermediación de las reacciones tempranas a DEC.

Las teorías actuales de la activación del complemento vía alterna postula una rotación continua de componentes del complemento que es mantenido a bajos niveles por inhibidores. La supresión de estos inhibidores conduce a un aumento del camino alterno. Se cree que la DEC sobre la superficie de la microfilaria puede suprimir la actividad de estos inhibidores y de esta manera activar por vía alterna.

X.B. OTRAS DROGAS.

En la actualidad, debido a las desventajas de los medicamentos antes mencionados, se han empleado experimentalmente muchos otros como el triclorofón (metrifonato), Suramina, diversos antiamoniales, derivados imidazólicos, como el tiabendazole, mebendazole, niridasole y levamisole.

X.B.I. METRIFONATO.

Salazar Mallén y Cols. (117) evaluaron el metrifonato en 19 pacientes en México, aplicando dicha droga intermitentemente de 4 a 16 ocasiones. Encontrándose así una significativa reducción de microfilarias especialmente en aquellos quienes recibieron por lo menos seis dosis. Hubo también evidencia clínica e histológica de actividad macrofilaricida.

La mayoría de las reacciones fueron similares a los --- efectos de la DEC, ya bien conocidos, dentro de los cuales es-- tan las reacciones cutáneas, linfáticas, musculo-esqueléticas - febriles, cardiovasculares, gastrointestinales, respiratorias y otras complicaciones.

En las reacciones cutáneas incluso hubo incremento del prurito. El prurito prolongado fue comunmente de leve intensi-- dad e intermitente.

La reacción glandular linfática, consistió en dolor, -- sensibilidad e inchazón; algunas veces con marcado edema encima de las glándulas inchadas.

Las reacciones musculo-esqueléticas incluyen dolor mus- cular, dolor articular, sacudimiento muscular y debilitamiento- muscular. Los dolores articulares son de dos tipos: una leve a- moderadamente severa artralgia.

La fiebre no siempre se presenta, y la temperatura máxi- ma es de 39.4°C.

Las reacciones cardiovasculares comunmente presentadas- como hipotensión postural se asocia comunmente con desmayo, ma- reo, bostezos, sudoración y debilidad.

Las reacciones gastrointestinales incluyen anorexia, -nauseas, vomito, dolor abdominal y diarrea que la presentan - los pacientes quienes reciben la dosificación diaria de metrifonato.

Se ha observado que el insomnio es debido al prurito y ocurre en todos los pacientes desde el primer día del tratamiento.

Efectos sobre los Índices Bioquímicos y Hematológicos.

El índice hematológico no es significativamente afectado y no se presentan efectos adversos en pacientes con deficiencia de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa o con hemoglobi--nas anormales, principalmente hemoglobina S y hemoglobina C.- Algunos pacientes demuestran transaminasa sérica elevada pero estas retornan a la normalidad en una o dos semanas.

Propiedades Microfilaricidas:

Después de dos semanas de tratamiento se ha observado que pacientes que recibieron una sola dosis el efecto microfilaricida no es nada impresionante, mientras que en pacientes- que se les ha administrado seis dosis diarias se observa elevada destrucción de por lo menos 93% del total de microfilarias.

Los resultados anteriores sugieren que el metrifonato tiene propiedades microfilaricidas significativas en pacientes con dosis de seis veces al día y en aquellos con régimen de dosis diarias también puede producir destrucción microfilarial significativa.

Propiedades Macrofilaricidas.

No existen cambios obvios en la talla ó consistencia de los nódulos oncocercosos. Una medición indirecta de los efectos macrofilaricidas fué hecha por evaluación de la densidad microfilariana de la piel después de tres, seis y diez semanas. Los pacientes que recibieron dosis diarias demostraron un incremento firme en la densidad microfilariana. Estos resultados sugieren que el metrifonato no tiene efectos macrofilaricidas significantes.

X.B. 2) TRATAMIENTO CON SURAMINA

La suramina es un medicamento efectivo de tipo microfilaricida. Tiene sin embargo significativas desventajas: primeramente tiene que ser administrado con una inyección intravenosa mensualmente por un periodo de 4 a 6 meses, comunmente produce varias reacciones secundarias e incluso la muerte. -- Dentro de las reacciones que pueden ocurrir con el uso de la suramina incluye severas excoiaciones en la piel, estomatitis, dermatitis esfoliativa, diarrea crónica y postración ex-

trema y colapsos. La droga también produce una acción tóxica sobre el tejido renal, causando albuminuria e insuficiencia renal. Estos efectos tóxicos de la suramina pueden estar ligados con la capacidad de endurecer los tejidos y las proteínas del plasma, incluyendo albúmina y hemoglobina, tiene efectos coagulantes e inhibe un gran número de enzimas. (121).

Con el uso de la suramina hay frecuentemente una gravedad inicial del segmento anterior en la enfermedad ocular, especialmente en el desarrollo de la Queratitis punteada y la capa anterior del ojo.

Sin embargo algunas veces los ojos están exentos de microfilarias aquí generalmente no se desarrollan las lesiones en el segmento anterior del ojo, pero algunas veces puede ocurrir imprevistamente el progreso de las lesiones del segmento posterior, sin embargo, parece no estar alterado. Las reacciones severas que ocurren con la suramina son más comunes en aquellos quienes tienen la oncocercosis avanzada y son debilitados de otra manera. Desafortunadamente estos son los pacientes que tienen la gran necesidad del tratamiento.

X.B. 3) TRATAMIENTO CON LEVAMIZOLE

El levamisole es un producto eficaz en el tratamiento de diversos nemátodos, especialmente en su etapa larvaria. Su

eficacia se ha probado con ciertas filarias como: Brugia maya li (Joonwah y colab., 1974; Holahan y Zaman, 1974) Wuchereria bancrofti (Gentilini y colab., 1970).

Se observa que el medicamento tiene cierto efecto sobre la oncocercosis a los dos meses de haber empezado el tratamiento sin embargo, mengua casi inmediatamente.

El levamizole activa igualmente las funciones inmunitarias deficientes y el resultado obtenido es la normalización de esas funciones, que no exceden las cifras habituales. (113).

X.B.4) MEBENDAZOLE

Recientemente en el foco del Soconusco en México, se está empleando MEBENDAZOLE con resultados esperanzadores, ya que ha mostrado ser un buen microfilaricida lento, y por lo tanto sus reacciones colaterales son poco notables. (120)

Los resultados hasta ahora obtenidos indican que el Mebendazole puede ser usado sólo o en combinación con levamizole para el tratamiento de esta parasitosis, ya que es tan efectivo como la DEC y ha producido buenos efectos. El Mebendazole sólo ó combinado con el levamizole produce al principio un pequeño descenso de microfilarias en la piel infectada

y el efecto es gradual e impresionante.

El incremento del Número de microfilarías en la cámara anterior del ojo, en pacientes que están recibiendo Mebendazole ha sido pasajero y sin aparentes efectos adversos. La reducción gradual en número de microfilarias intraoculares es producido paralelamente a la reducción de las microfilarias presentes en la piel. El levamisole sólo no produce cambios significantes sobre las microfilarias. No obstante el pequeño número de nódulos examinados en aquellos tratados con Mebendazole ha revelado en dos meses un marcado efecto sobre la embriogénesis. La inhibición de la embriogénesis puede dar unos efectos específicos del Mebendazole; además de que produce un menor número de efectos colaterales. (123,124).

XI. PREVENCIÓN Y CONTROL

En 1931 por Decreto Presidencial se organiza la Campaña contra la parasitosis en Chiapas, región del Soconusco, integrada por 10 zonas sanitarias. (131)

En 1932 se empezó a trabajar el servicio antilarvario de moscas, cuya principal labor era el deshierve mensual de los arroyos de alrededores a las comunidades; en 1937 se empleó creolina como larvicida con aplicaciones cada 20 días con base en los conocimientos de la biología del vector que entonces se tenían, siendo suspendido en 1940. (133)

En 1942 se estableció en la Ciudad de Huixtla, el centro para el estudio y tratamiento de la Oncocercosis y en el -- que se estableció la sede de la Campaña en Chiapas, funcionando por algunos años, hasta que en 1963 lo ocuparon los servicios regulares de salud. (132)

En 1950 se celebran en las Ciudades de México y Tapachula, Chis., reuniones de expertos en Oncocercosis de la O.M.S que influyeron para que la S.S.A elaborara un nuevo plan de acción con el fin de abatir la enfermedad; mismo que no dió los resultados esperados. (96)

96

En el período comprendido entre 1954 y 1958, se reali-

zó un programa experimental de lucha antisimúlido en la Cuenca del Río Despoblado en el Estado de Chiapas, cuyo resultado no fué satisfactorio. (134)

En 1965 la Campaña es entregada, para su administración, a los Servicios Coordinados de Salud Pública de Chiapas y Oaxaca.

En 1969 se realizó otro programa experimental de erradicación del vector en el foco del Estado de Chiapas, planeado con la asesoría de la O.M.S y llevando a cabo desde 1969 hasta principio de 1977. Los resultados aunque aún son incompletos, nos indican que no se lograron los propósitos deseados.

Se puede señalar que hasta 1949, las medidas para el control de los enfermos consistieron en la extirpación de nódulos a los pacientes, agregándose en ese año la administración de la DEC y que la lucha antisimúlido no ha dado resultados esperados. (135)

La dinámica de transmisión y su importancia en el control de una enfermedad.

Lo que representaría la dinámica de transmisión, sería los principios o manera en que los diversos factores componentes de cualquier enfermedad se relacionan o interactúan para transmitirse. Entendido así el concepto de dinámica de transmi-

sión, obvio resulta destacar, que sin los conocimientos de -- esos principios bajo los cuales interactúan, no solo cualitativamente sino cuantitativamente los factores involucrados en la transmisión, difícil será la posibilidad de intervenir adecuadamente tanto en una realidad epidemiológica en general, - como en las complejas realidades que imponen enfermedades en las que participan vectores, sobre todo de orden cuantitati-- vo, resultado de constantes cambios y de la interacción del - cuarteto hombre-parásito-vector-medio ambiente.

Para fines prácticos se considera dividido el ciclo - de transmisión en dos partes: la correspondiente a la fase -- reproductiva del parásito en el huésped humano y aquella que transcurre con desarrollo de *O. volvulus* en los transmisores. Para que este ciclo se genere primero y después se continúe y estabilice, son necesarias condiciones que podemos llamar extrínsecas a la transmisión, las que creemos son de orden socio-económico principalmente, y de orden ambiental físicobiológico colateralmente.

Sasa (87) y el Comité de Expertos en Filariasis de la OMS (41), hace comprender las dos partes anteriores del ciclo de transmisión de las filarias, en parámetros que se refieren a 5 fases: 1) Estado de infestación de las poblaciones huma-- nas, representando éstas la fuente de infestación para los -- vectores. 2) Infestación de los vectores. 3) Desarrollo de

las microfilarias en los vectores. 4) Infestación de las poblaciones humanas por los vectores y 5) Desarrollo y reproducción de las filarias en los huéspedes humanos.

Todos estos parámetros son susceptibles de ser cuantificados y son considerados básicos para la construcción de modelos matemáticos, que no solo den cuenta de como estos diversos factores estan interactuando, sino que lleguen a definir con relativa precisión, la distribución y límites de la transmisión y su correspondiente nivel de endemicidad, o patron de la enfermedad, lo que finalmente representa la referencia para saber que medidas y en que grado se deben establecer para lograr abatir la transmisión, y como meta final suspender la misma.

Parámetros relacionados con la infección de los vectores.

Se trata de estimar teóricamente el grado de infestación de la población vectora, lo cual está directamente relacionado con el potencial de infectividad de la población humana, es decir, proporción de humanos infestados y densidad de microfilarias en esos casos de infestación.

En México no se han emprendido estudios dentro del marco de la capacidad de infestación y con valoración de las densidades de microfilarias de los humanos infestados. Se en

bargo, estudios cuantitativos en relación a las tasas de infestación e infectividad de S. ochraceum, fueron realizados por Collins y cols en Guatemala en 1977, llegando a determinar que la densidad de microfilarias en los pacientes produce diferentes posibilidades de infestación e infectividad para S. ochraceum.

Cabe mencionar como parámetro de esta fase del ciclo de transmisión, la relación que puede haber entre la periodicidad del parásito, en cuanto a densidades de microfilarias en la piel, sea a través de las 24 horas del día, sea estacional en el curso del año, y las variaciones en densidad de picaduras de los simúlidos considerados transmisores. Es importante este parámetro, pues de existir ritmos circadianos correspondientes entre las microfilarias de O. volvulus y los vectores, sobre todo en el período de 24 horas, las probabilidades de infestación serían diferentes, según las horas del día.

Al parecer por las investigaciones de Tada, no existe periodicidad de O. volvulus en las zonas de transmisión de oncocercosis en Guatemala y menos la correspondencia de más altas densidades de microfilarias en piel, con altas densidades de picaduras de S. ochraceum, S. Metallicu y S. Callidum.

Quizás el parámetro entomológico más importante en la transmisión de la oncocercosis en México y Guatemala, sea el relacionado con la densidad de picaduras, ya que como se asienta en el documento Epidemiológico de la oncocercosis de OMS, (138) sólo existiría transmisión donde la densidad de simúlidos fuera muy alta, debido a las bajas tasas de infectividad de *S. ochraceum*, declaraciones que Collins (32) confirma, al estudiar recientemente los potenciales de transmisión de las especies de simúlidos.

Los hábitos antropófilos de los simúlidos potencialmente transmisores es otro parámetro importante a estudiar, pues es parte de la capacidad vectorial de un insecto transmisor, y en el caso de la oncocercosis donde la transmisión se da exclusivamente de hombre a hombre, la eficacia vectorial es altamente dependiente del índice de picaduras al hombre.

En los focos de transmisión de México y Guatemala -- son varios los autores que han realizado estudios al respecto sin embargo, no han sido llevados a cabo en diferentes áreas dentro de las zonas de transmisión, además no existen al momento investigaciones sobre preferencias alimenticias en nuestras especies vectoriales.

Parámetros relacionados con el desarrollo de las microfilarias en el vector.

Incluye esta fase de la transmisión, el grado de susceptibilidad a la infestación que pueden tener las especies vectoras y se expresa como número de microfialrias que alcanzan diferentes grados de desarrollo, además de la velocidad con que alcanzan tal desarrollo; De especial interés e importancia para los simúlidos considerados transmisores de oncosporosis en Guatemala y México, son los estudios de Gibson -- Bain y colab, Omar y Garms (140) no sólo porque han permitido conocer cómo algunas especies soportan altas cargas de parásitos y otros no, sino porque algunos de estos estudios caen -- dentro del marco de valorar cuantitativamente, que número de larvas ingeridas por los moscos llegan a su fase infectiva.

El ciclo gonotrófico y su duración se incluyen como factores que están influenciado directamente las posibilidades en número de picaduras infectivas durante la vida del vector, además de determinar la capacidad o incapacidad de que una especie pueda ser vectora o no de un parásito, como sucede en regiones templadas o frías. Estudios en los simúlidos -- transmisores de México y Guatemala, son los realizados por Ramirez Pérez. (141) en S. metallicum y Cupp y Collins (142) en S. ochraeum, quienes demuestran concordancia gonotrófica esto es, que se requiere una sola comida de sangre para completar su ciclo ovariano y que la oogenesis se desarrolla en un tiempo similar en ambas especies.

La capacidad de sobrevivencia de los vectores, en -

relación a los días requeridos para completar el desarrollo -- de las larvas al estadio infectivo, es fundamental en la determinación de la eficiencia de la transmisión.

Estudios sobre tasas de paridad en simúlidos transmi- sores de oncocercosis en Guatemala, se iniciaron en 1975, por Garmy (146) quien encuentra 40% de hembras en S. ochraceum y - 23.65% aprox. para S. metallicum y S. callidum. en estudios de- potenciales de transmisión que se vienen realizando en 3 comu- nidades del foco sur de Chiapas, y para el período de septiembre- de 1978 a junio de 1979, se encontraron una similaridad en los porcentajes de paridad S.ochraceum 26.14% , S. metallicum , 26.- 77% y S. callidum 26.13%. En general se considera que a mayo- res porcentajes de paridad de las poblaciones vectoras, mayo-- res promedios de esperanza de vida.

Finalmente, dentro de los parámetros relacionados al- desarrollo de larvas en el vector, tenemos al lado de la densi- dad de picaduras, a los más importantes parámetros en la deter- minación de la intensidad de transmisión en una área endémica- estos son; la proporción y densidad de la infestación en los - vectores.

XII SUGERENCIAS Y CONCLUSIONES

De 1972 a la fecha la lucha contra la oncocercosis se ha llevado a cabo con programas de rutina en el que primordialmente se ha seguido administrando tratamiento médico quirúrgico cada tres o cuatro meses. La lucha antisimúlido no ha pasado -- de su etapa experimental y solamente se pueden mencionar como -- sucesos relevantes las investigaciones del Dr. Salazar Mallen, -- la continuidad de los estudios de Vargas y Diaz Nátera y los -- que realiza actualmente el Centro de Investigaciones Ecológicas del Sureste. Desde luego que después de 50 años de lucha antioncocercosa mucho se ha logrado principalmente en el descenso de la sintomatología del padecimiento que disminuye como consecuencia el riesgo de la ceguera.

En cuanto a la prevalencia de la enfermedad sensible-- mente es la misma, desde que se descubrió el padecimiento: aún-- con los actuales medios de lucha, se ha estacionado, por lo que es necesario impulsar las investigaciones de Lucha contra le -- enfermedad y suministrar tratamientos más frecuentes allos en--fermos, con las normas terapéuticas adecuadas.

Deberan buscarse medicamentos que se acerquen al ideal farmacológico y que permitan penetrar mas fácilmente a las di--versas comunidades con el fin de tratar de eliminar a O. volvu--lus de esas regiones.

Se sugiere continuar las investigaciones para identificar medidas de control químico más efectivas contra el vector y menos tóxicas para los vertebrados y que faciliten las operaciones en el campo. Para el trabajo antilarvario se debe aplicar un larvicida degradable como el Abate empleando una bomba aspersora y no utilizar DDT, debido a los efectos tóxicos que conlleva su aplicación.

Se deben unificar los criterios especialmente en cuanto a perfiles clínico-parasitológicos e inmunológicos que faciliten el cotejo de los resultados de investigación obtenidos por diferentes grupos involucrados.

Evaluar si la respuesta inmune protege al hombre contra la oncocercosis, deberá ser uno de los principales objetivos de los proyectos de investigación. Para llevar a cabo la evaluación de la protección que confiere la respuesta inmune contra la oncocercosis, se sugiere hacerse de varias maneras:

1) Estudiando la cantidad y tipo de anticuerpos antioncocerca sintetizados por el hombre.

2) Determinando in vitro o en un modelo animal, la capacidad parasitotóxica de los anticuerpos.

3) Comparando la gravedad de la enfermedad y/o el tiempo que tarda en contraerla un grupo de inmigrantes de primera -

ocasión en el área oncocercosa, con la gravedad y tiempo de -- desarrollo de enfermos curados con anticuerpos circulantes que reingresen en el área.

4) Un modelo experimental permitiría el estudio clásico en inmunología, de medir los efectos de la vacuna sobre - población de animales con pleno control de las variables más - importantes: dosis de vacuna, dosis de desaffo, número de desa - fío número de desafíos, tiempo entre vacuna y desafío, etc.

- 1.- CIES
Oncocercosis, No. 2 Serie Documentos. San Cristobal de las Casas, Chis., México. 1978.
- 2.- Hoffman, C.C.
Investigaciones sobre la transmisión de la Oncocercosis de Chiapas. Anales Inst. Biol. 1930, I (1) 59-63
- 3.- Raffillet, A. et Henry, A.
Les Onchocerques, Nematodes Parasites du Tissu Conjunctif. C.R. Soc. Biol. 1910; 68: 248-251.
- 4.- Beltran H., Gómez P. A., Martínez Ch. J., y Ortega G.M.
Perspectivas actuales para la vigilancia epidemiológica de la Oncocercosis en México.
- 5.- Fullerborn, F.
Kommt "Kusten Erysipel" and Onchocerca caecutiens aussen in Guatemala auch in Mexiko. Arch. F. Schiff Tropen Hyg., 1923; 27 386-390.
- 6.- Figueroa Marroquín, H.
"Historia de la enfermedad de Robles en América y de su descubrimiento en Guatemala". Número especial de la academia de Ciencias Médicas Físicas y Naturales de Guatemala. enero 1963.
- 7.- Caballero, E.
"Resumen histórico acerca de los estudios relativos a la Oncocercosis en México". Folleto del Instituto de Biología UNAM 1941, México.
- 8.- Vargas, L. et al.
Siaulidos Mexicanos. Revista del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales XVII, (4): 141-100. 1957.

- 9.- Ochoterena. I.
"La Oncocercosis en México". Memoria del Colegio Nacional No. 3, 1949. México.
- 10.- Martínez Baéz M.
"Oncocercosis en México". Gaceta Médica, Vol. 114 No.11 noviembre 1978, México.
- 11.- Fernández de Castro J.
History of Onchocerciasis. S.P. M., Vol. 21, No. 6, nov dic., 1979: 683-96
- 12.- Torroella- J.J. et. al.
La Oncocercosis en la República Mexicana. XXI Concilium op. cit. pp. 1405-1410. 1970.
- 13.- Martínez Reynoso, R.D.
Onchocerciasis in México. Sal Pública de México XXI,1979.
- 14.- Frentzel - Beyme, R.:
The geographical distribution of Onchocerca volvulus. Tropen Med Parasitol. 26: 70-87, 1978.
- 15.- Warren, K. S. and Mahmoud, A.F.
Geographic Medicine for the Practitioner, the University of Chicago Press, Chicago and London, 1978, pp. 92-123.
- 16.- Janssens P. G.
Onchocerca and Onchocerciasis. Am. Soc. Bely med Trop., Vol. 61 No. 2 155-78.
- 17.- Fragoso Uribe Rafael
Onchocercosis in América. Salud Púb. de México, 21(6) nov-dic, 1979.

18.- Rodger F.C.

Living larva of *O. volvulus*. J. Ophthalmol., 1980 mar, 63 (3); 223.

19.- Bull WHO

Inflammatory reaction in Onchocerciasis, 1979, 57 (5): - 667-82.

20.- Martínez-Palomo, A. y Martínez_Baez, M.

Ultrastructure of the Microfilariae of *O. volvulus* -- Fron México. J. Parasitol 1977, 63 (4-6): 1007-1018.

21.- Martínez Palomo, A.:

Ultrastructural Characterization of the cuticle of *O. volvulus* microfilariae., J. Parasitol, Vol. 64: 127, - 1978.

22.- Lee, D. L.

The Structure and Composition of The Helminth cuticle. Adv. Parasitol, 4: 187, 1966.

23.- Bykhovets G. H., et al.

Pathomorphological characteristics of Onchocerciasis.- Med. Parasitol. (Mosle) 46 (4): 475-9, 1979.

24.- Rodger F.C. an Chir M.

Pathogenesis of the posterior segment lesion of ocular Onchocerciasis, Am. J. Ophthalmol. 75: 82-89, 1978.

25.- Rodger F.C. and Chir M.

The Pathogenesis and Pathology of ocular Onchocerciasis
Am. J. Ophthalmol. 49: 327-337, 1980.

26.- Bird A.C. Anderson J. and Fuglsang H.

Morphology of posterior segment lesions of the eye in -
patients with Onchocerciasis. Br. J. Ophthalmol 60:2-20
1976.

27.- Garner A.

Pathology of ocular Onchocerciasis: human and experimen-
tal. Trans Roy Soc Trop Med Hyg. 70: 374-377 1976.

28.- Bartlett A.

Variation in delayed hypersensitivity in Onchocerciasis
Trans Roy Soc. Trop Med Hyg. 72:372-377, 1978.

29.- Bird AC, et Sheikh H., Anderson J., Fuglsang H.

Changes in visual function and in the posterior segment
of the eye during treatment of onchocerciasis with die-
thylcarbamazine citrate. Br. J. Ophthalmol 1980; 64: -
191-200.

30.- Bull Who.

Observations on *Onchocerca volvulus* in experimentally -
infected Chimpanzees. Trop. Med. Parasitol 1981, 31(1) :
41-54.

31.- Vargas DL.

Entomology of Onchocerciasis. I. Entomological factors-
in the transmission of Onchocerciasis in México. SPM 1979
nov-dic., 21(6) 719-29.

32.- Collins, R.C.

Onchocerciasis transmissions potentials of four species
of Guatemala Simuliidae. Am. J. Trop. Med. Hyg., 29(1)-
72-75.

33.- E. W. Cupp and R.C. Collins.

The gonothophic cycle in *simulium ochraceum*. Am. J. Trop
Med. Hyg., 28(2), 1979, pp. 422-426.

34.- Duke, B.O.L.

Observations on *Onchocerca volvulus* in experimentally -
infected Chimpanzees. Tropenmedizin und Parasitologie,-
31 1980 pp. 41-54.

35.- Ketinol Sturchler.

Onchocerciasis and *O. volvulus*. Trans R. Soc. Trop. Med.
Hyd., 1981, 75(4); 617.

36.- De Leon, R.

Tercera comunicaci3n referente a la sobre-vida del em-
brion metaciclco de la Onchocerca volvulus in vitro y
otros estudios relativos a la biologfa de este fil3ri-
do. Rev. Colegio M3d. Guatemala. 14(1) 2024.

37.- Collins, R.C.

Development of *O. volvulus* in *Simulium Ochraceum* and *S.*
metallicum. AM. J. Trop med Hyg., 1979, 28(1-3): 492---
496.

38.- Reid, G.D.

Cibarial armature of *Simulium* Vectors of Onchocerciasis.
Trans R. Soc. Trop. Med. and Hyg. 72(4): 438, 1978.

39.- Bykhovets GN. et al.

Pathomorphological Characteristics of Onchocerciasis. Med
Parazitol (Mosk). 46(4): 475-9.

40.- A.O. Somorin, F.R.C.P.

Onchocerciasis. International Journal of Dermatology -
April 1983 vol. 22 pp. 182-188.

41.- CIES

Onchocercosis, No. 2 Serie Documentos, San Cristobal de
las Casas, Chi., M3xico, 1978.

42.- Brump, E.

A. Propos de la Filaxia volvulus. Leuckart. Rev. de med. et Hyg, Trop. 1904 I: 43-46.

43.- Neuman E. and Gunders AE:

Pathogenesis of the posterior segment lesion of ocular-onchocerciasis. AM. J. Ophthalmol 75: 82-89, 1983.

44.- Maertens K.

Ocular complication of Onchocerciasis. AM. J. Soc. Belg med trop 1981, 61 (2): 199-224.

45.- Brandling-Bennet, A.D., Anderson J.A., Fuglsang, J. and Collins, R.C.

Onchocerciasis in Guatemala: Epidemiology in fincas --- with various intensities of infection Am. J. trop. Med. Hyg., 30: 970-981, 1981.

46.- Shelley. D.

Concentration of microfilarias of *O. volvulus* by Simulium sanguineum during feeding: use in mapping parasite distribution in the skin. J. med Entomol. 1979 sep: 16 (1): 48-51.

47.- Ngu J.L. et. al.

Selective recovery of living microfilariae from *O. vol-*

vulus nodules. Determination of optimal conditions for their culture in vitro for excretory secretory products. Acta Trop. (Basel) 1981 sep, 38(3) 261-6.

48.- Louret, M. Saint-André.

Manifestations cutanées de L' Onchocercose.

Tropical diseases Bulletin, 1979, 76: 101.

49.- P. J. Ham and A.F. Biagneu.

Production of *O. volvulus* infective larvae from cryopreserved microfilariae in a surrogate vector. Trans R. Soc trop med Hyg., 1983 77(2): 282.

50.- Janssens PG.

Onchocerca and Onchocerciasis. Am Soc Bely trop., 1981,- 61(2): 155-78.

51.- Sheikf H,

Human Onchocerciasis: Cryopreservation of isolated microfilariae. Lancet 1982 feb, 20(1) 450.

52.- Gibson D.W., et al.

Clinical an Pathologic aspects of Onchocerciasis. Pathology Annual New York., Vol. 15 part, 2 appleton-century-crofts, pp. 195-240.

53.- Merino, F. y Brewel, A.

Immunological Studies in Onchocerciasis Patients, Tropen med, Parasitol. 28:229-234.

- 54.- Petithorg, J. Brumphy, L.E., G., Solleux, M.
Etude Serologique de la loase en ougandaise au moyen
D' un antigene homologue all Soc. Pathol. Exot., 65(6)
859-866, 1972.
- 55.- Capron, A., Biguet, J., Vernes, A. Afchain, D.
Structure antigenique des helminthes. Aspects immunolo-
giques des relations hote-parasite. Rev. Path. Biol. 16:
(3-4): 121-138, 1978.
- 56.- Bruce M. Greene, Hugh R. Taylor, and Masamichi Aikawa.
Cellular Killers of microfilariae of *O. volvulus*: Eosi-
nophil and neutrophil - mediated immune serum - depen-
dent destruction. The J. of immunology 1981, 127(4): --
1611-1618.
- 57.- Gómez Priego A.
Immunology of Onchocerciasis. I. Levels of serum immuno-
globins. S.P.M. 1979, sep-oct.; 20(5) 575-83.
- 58.- Paganelli, R., Ngu. J.L. and Levinski, R.J.
Circulating immune complexes in Onchocerciasis. Clin. -
Exp. Immunol., 39: 570-575.

- 59.- Marcoulis, G. y Grasback, R.
Preliminary identification and characterization of antigen extracts from *Onchocerca volvulus*. *Tropenmed Parasitol.* 27: 314-322.
- 60.- Gómez-Priego, A. y Schlie-Guzmán, A.
Estudios inmunológicos en la oncocercosis, I. Niveles de inmunoglobulinas sericas. *Salud Publica de México.* 20(5) 575-583.
- 61.- Marcoulis G. T Grasback, R.
Preliminary identification and characterization of antigen extracts from *Onchocerca volvulus*, *Tropenmed. Parasitol.*, 27: 314-332.
- 62.- Bartlett a., Bidwell D.F. et Voller A.
Preliminary studies on the application of enzyme immunoassay in the detection of antibodies in onchocerciasis. *Tropenmed parasit.*, 1975, 26, 370-374.
- 63.- Merino, F. y Brand J.
Immunological studies in onchocerciasis patients. *Tropen med Parasitol.* 28: 229-234.
- 64.- W.H.O. (Scientific working group of filariasis)
The immunology of filariasis *Bull. O.M.S.*, 1981, 59, — 1-8.

65.- Paganelli, R.

Circulating immune complexes in Onchocerciasis. Clin. -
Exp. Immunol 1980 mar 39(3): 570-5.

66.- King. C.H. et al.

Chemotaxis of human granulocytes toward microfilariae-
of *O. volvulus*. King, parasite immunol. 1983 mar 5(2):
217-24.

67.- Mullen K.

Decreased Microfilariae load and its effect on the cal-
culation of prevalence and the rate of false negatives
in the detection of Onchocerciasis. J. Epidemiology, -
1983 mar, 12(1): 102-104.

68.-Aranda-Villamayor, C.

Clasificación de los casos de oncocercosis para calcular
su incidencia y prevalencia. Salud Pública de México. -
10(2):213-14, 1978.

69.- Frentzel, B.K.

The prevalence of onchocerciasis and blindness in the -
population of the Dong range, tropenmed Parasit. 24(3):
339-357.

70.- Dioulasso. H.

Parasitological diagnosis of onchocerciasis. A critical review of presents methods. Med Trop. (Marseille), 1978, 38 (5) 519-532.

- 71.- Collins, R.C., Brandling-Bennet, A.D., Holliman, R.B., Campbell, C.C., and Darsie, R.F., 1980.

Parasitological diagnosis of Onchocerciasis. Comparisons of incubation media and incubation times for skin snips Am. J. Trop. Med. Hyg., 29: 35-41.

- 72.- Schulz-Key H.

A simple technique to assess the total number of onchocerca volvulus microfilariae in skin snips. Tropenmed-Parasitol., 29: 51-54, 1978.

- 73.- Ham P. J.

Bianer A. E. Quantificación of a Criopreservation technique for onchocerca microfilariae in skin snips. J.-Hemintol 1981: 5(59-61).

- 74.- Buck., A. A.

Organisation Mondiale de la Santé- L' onchocercose Symptomatology, anatomopathologic, diagnostic. Sous la direction de A.A. Buck, OMS Geneve, 1974.

- 75.- Gómez P.A.

Oncocercosis en Chiapas. 11 Determinación del valor relativo del área o peso para establecer la densidad de microfilarias en piel. Salud Pública de México. 1978., 20(2): 231-236.

76.- Gómez P.A., Beltran, F.

La oncocercosis en Chiapas. 1.- Metodología y evaluación de la Biopsia de piel cuantitativa. Salud Pública de México, 20(1): 57-65, 1978.

77.- Kale, OO.

The skin snip and hypertrophic scar in Onchocerciasis.- Trans R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1980, 74(5): 693.

78.- A Prost et J. Prod'hon

Le diagnostic parasitologique de L'onchocercose Revue - Critique des Methodes en usage. Medicine Tropicale. 38: 522-534, 1978.

79.- Collins, R.C., Brandling-Bennett, A.D., Holliman, R.B., Campbell, C.C., and Darsie, R.F.,

Parasitological diagnosis of Onchocerciasis: Comparisons of incubation media and incubation times for skins snips. Am. J. Trop. med. Hyg., 1980. 29: 35-41.

80.- Collins R.C. et al.

Parasitological diagnosis of Onchocerciasis: Comparisons of incubation media and incubation times for skins snips. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 31 No. 2 march 1982.

- 81.- Paganelli, R., Ngu, J.L., and Levinski, R.J.;
Circulating immune complexes in Onchocerciasis. Clin. --
Exp. Immunol., 39: 570-575.
- 82.- Ovaissi, A. Kovemeni, L.E., Haque, A., Ridel P.R., Saint
Andre, P., and Capron, A.;
Detection of circulating antigens in Onchocerciasis. Am.
J. Trop. Med. and Hyg., 30: 1211-1218.
- 83.- Ambroise-Thomas P. et Desgeorges P. T.
Diagnostic immunoenzymologique (ELISA) des maladies para-
sitaires par une micro-méthode modifiée. 1. Modalités --
technique. Bull. O.M.S., 1978, 56, 609-613.
- 84.- Ambroise-Thomas P., Daveau Ch. et Desgeroges P.T.
Sero-diagnostic de L'onchocercose par micro ELISA. Etude
de 450 serums et comparaison avec L'immunofluorescence -
indirecte. Bull. Soc. Path. exot., 1980, 73, 430-442.
- 85.- Nelson, George S.
Onchocerciasis. Adv. Parasitol. 8: 173-224, 1970.

86.- Sadi de Buen.

El plexo epiescleral vasculo quimico nervioso en prensa.
Gaceta de México. sin fecha.

87.- Sasa, M.

Human Filariasis-a global survey of epidemiology and -
control. London, University Park Press, pp. 819. 1976.

88.- Garms, R.

Observation on filarial infections and parous rates of
anthropophilic in Guatemala, with reference to the --
transmission of *Onchocerca volvulus*, Tropenmed. Parasit,
26: 169-182, 1975.

89.- Thylefors B., Tonyum A.M.

A three years follow-up of ocular Onchocerciasis in an
area of vector control.

Bull. W.H.O., 1980, 58, I, 107-112.

90.- Lagraulet J., Robert C. et Bard J.

Techniques des biopsies cutanées dans le diagnostic de
l'onchocercose. Bull. Soc. Path. exot., 1977, 60, 297-300.

91.- C. Daveau et P. -Thomas.

Sero-diagnostic de L'Onchocercose par micro-elisa face
a Desantigenes homologues somatiques et metaboliques -
(excreter-secreter). Comparison a L'immunofluorescence

indirecta. *Medicine Tropicale*. 42(5), 1982.

- 92.- J. Roffi, B. Lafabrie, M. Chovet, H. Viale et J. P. Digoutte.

Application du Test Elisa au Depistage de L'Onchocercose. *Medicine Tropicale*. V. 42(3), 1982.

- 93.- Collins R.C.

Guatemala onchocerciasis skin snipping methods and microfilarial density in a given minute area of the skin. *Japanese Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 8 (23 - 32) 1980.

- 94.- Mazzotti L.

Observations based on cutaneous biopsies in onchocerciasis.

American Journal of Tropical Medicine. 31 1950.

- 95.- Kawabata M.

The distribution of microfilariae in the skin of Guatemala Onchocerciasis patients: An evaluation of diagnostic potentials. *J. Helminthol.* 1980 sep 54 (3): 183-90.

- 96.- Ambroise-Thomas P.

Filariasis. Immunological investigation of tropical parasitic Diseases 1980, pages 84-106.

97.- C. Daveau et P. Ambroise-Thomas.

Application du test ELISA au depistage de L' onchocercose. Detection of onchocerciasis by enzyme immunoassay (elisa). *Medicine Tropicale* 42 (3), 1982.

98.- Schiller E.L., D' Antonio R., Figueroa Marroquin.

Intradermal reactivity of excretory and secretory products of onchocercal microfilariae. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 29, 1980 1215-1219.

99.- C. Daveau y P. Ambroise-Thomas

Sero-Diagnostico de L' onchocercose par micro-elisa face a desantigens homologues somatiques et metaboliques -- (excretes-secreters) Comparaison a L' immunofluorescence indirecte. *Medecine Tropicale* 42(5) ., 1982.

100.- Taylor, H.R., Greene, B. M., and Langham, M.E.,

Controlled Clinical trial of oral and tropical diethylcarbamazine in treatment of onchocerciasis. *Lancet*, 1: 943-946.

101.- Jones B. R., Anderson J., and Fuglsang H.

Effects of various concentrations of diethylcarbamazine citrate applied as eye drugs in ocular onchocerciasis, and the possibilities of improved therapy from continuous non-pulsed delivery. *Br. J. Ophthalmol* 62: 428-439, .978.

- 102.- Taylor H. R., Greene BM,
Ocular changes with oral and transepidermal diethylcarbamazine therapy of onchocerciasis. Br. J. Ophtalmol, 1981; 65: 494-502.
- 103.- Eric S. Boye and Daniel H. Connor
An onchocercal Nodule appearing during Diethylcarbamazine Therapy. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 31(6) 1982.
- 104.- Kale O. O.
Evaluation de protocoles de traitement collectif de L onchocercose par la Diethylcarbamazine. Medicine Tropicale 41(6) 1981.
- 105.- Firsova R. A., et al.
Treatment of onchocerciasis with diethylcarbamazine and moranil in immunocompromised persons. Med. Parazitol Mosk 1982; 51(5): 33-5.
- 106.- Greene BM, Taylor HR, Brown E., Humphrey R L, Lawley T J.
Circulating immune complexes in onchocerciasis; association with ocular and systemic complications of diethylcarbamazine therapy. Clin Res. 1981; 29: 532.
- 107.- Bird AC. EL-Sheikh H, Anderson J, Fuglsang H.

Changes in visual functions and in the posterior segment of the eye during treatment of onchocerciasis -- with diethylcarbamazine citrate. Br. J. Ophthalmol 1980 64: 191-200.

108.- Prod'hon J, Moreau JP, Mongin C.

Chimiotherapie de L'onchocercose l. Essais de traitement de masse par la diethylcarbamazine, le levamisole et l'association diethylcarbamazine + levamisole. Med. Trop. 1979; 39: 619-28.

109.- Prod'hon J. Saint-Marie FF, Moreau JP, Desfontaine M.

Chimiotherapie de L'onchocercose ll. Evaluations de l'activite de deux schemas therapeutiques associes diethylcarbamazine + levamisole sur la densite microfilarienne d'Onchocerca volvulus, Med. Trop. 1979; 39: 631-35.

110.- Bird AC., El-Sheikh H, Anderson J., Fuglsang H.

Visual loss during oral diethylcarbamazine treatment for onchocerciasis. Lancet 1979; 11 (46).

111.- Duke, B.O.L., Moore, P.J. y Vincelette.

The population dynamics of onchocerca volvulus microfilariae during treatment with suramin and diethylcarbamazine. Tropenmed Parasitol 27: 133-144, 1977.

- 112.- Anderson, R. I., Fazen, L.E. y Buck, A.A.
Onchocerciasis in Guatemala. 11. Microfilariae in urine, Blood and sputum after diethylcarbamazine. Am. J. Trop Med Hyg 24(1): 58-61, 1975.
- 113.- Prod'non J., Moreau J. P. et Mongin C.
Chimiotherapie de L' onchocercose 1. Essais de traitement de masse par la diethylcarbamazine, le levamisole. Med Trop, 1979; 39 (6).
- 114.- Edwards R.
Diethylcarbamazine disposition in patient with Onchocerciasis. Clin pharmacol ther, 1981, 30(4): 551-7.
- 115.- Salazar Mallen.
El problema del choque terapeutico, la profilaxis y el tratamiento del mismo. Salud Pública de México. 7, -- 591.
- 116.- Salazar Mallen M; Gonzalez D.
Tratamiento de la oncocercosis con un derivado de nitrotiazol. Rev. Salud Pública de México. 27-37.
- 117.- Salazar Mallen, M. Gonzalez Barranco, Y Montes H.
Quimioterapia de la oncocercosis con metrifonato. Rev. Inst. Tropical Sao Paulo 13, 363.

118.- Thylefors B. et al.

The risk of optic atrophy following Suramin treatment of ocular onchocerciasis. Bull WHO 1979; 53 (3); - 479-80.

119.- Awadzi, K., Haddock, K.R.W. y Gilles, H. M.

The chemotherapy of onchocerciasis I. Initial open -- evaluation of metrifonate. Annals of tropical Medicine and Parasitology, 74, 53-61 1980.

120.- Schaulau, G.

Onchocerciasis- Chemoterapy: a risk- approach. Schaulau G. Trop Doct 1981 Jun; 11(1): 8-14.

121.- Roland A.

Review, after 3 years of the treatment with suramine - of a village sufferin from onchocerciasis onder entomological protection. Rev. Int. Trach Pathol ocul trop sus trop, 1980; 57 (2-3): 99-106.

122.- Awadzi, K.,

The chemotherapy of onchocerciasis II. Quantitation of the clinical reactions to microfilaricides. Annals - of tropical Medicine and Parasitology, 74, 189-197, 1980.

123.- Prod'homme J. Saint-Marie FF.

Finis de traitement de masse par la DEC, le levamisol -
 et L'association DEC levamisole. *Medicine Tropicale* -
 1979; 39 (1) 619.

- 124.- Prod'non J. Saint-Marie FF, Moreau J.P.,
 Chimiotherapie de L' onchocercose. Evaluation de L' ac-
 tivité de deux schémas thérapeutiques associant DEC--
 levamisole sur la desité microfilarieus d' O. volvulus.
Medicine Tropicale 1979; 36(6): 631.
- 125.- Fuglsang H. and Anderson.
 Studies of metrifonate in Onchocerciasis. *Acta pharma-
 col. Toxicol.* 1981 49(5): 131-136.
- 126.- Fuglsang H. and Anderson.
 Further studies on the treatment of onchocerciasis ---
 with metrifonate. *Tropenmed Parasitol.* 1978, 29(2): -
 168-174.
- 127.- Langham M.E. Traubzd, and Richardson R;
 A transepidermal chemotherapy of onchocerciasis. *Tro-
 penmed Parasitol,* 1978, 29(2): 156-162.
- 128.- J. Sowa and Shiona C.I. Sowa.
 Long-ten treatment of onchocerciasis in children with -
 low doses of diethylcarbamazine. *Am. Trop med Parasitol,*
 1978, 72(1): 79-85.

129.- Awadzi, K., Haddock.

The chemotherapy of onchocerciasis. A. Comparativen study of diethylcarbamazine and metrifonate. Am Trop Med. parasitol, 1980 79(2): 199-210.

130.- Decreto Presidencial: Reglamento de la Campaña contra la Oncocercosis, publicado en el Diario Oficial del 13 de abril de 1935.

131.- Morales, A.

Valoración de la Campaña antioncocercosa en Chiapas. - Bol. epidemiológico (Mex) 27: 29-43; 1963.

132.- O.M.S.

Epidemiología de la Oncocercosis. Informe de un comité de expertos de la OMS, Serie de Informes Teóricos No. 597 pp. 103; 1976.

133.- Davis, J. B.

Observaciones sobre la realización y el adelanto de -- los programas de control de simúlidos en el foco norte de Chiapas, México Fotocopia del documento- sin fecha.

134.- Jorge Fernández de Castro.

La oncocercosis y la campaña antioncocercosa en Chiapas México D.F. 1967.

- 135.- Collins, R. C.
Development of *O. volvulus* in *Simulium ochraceum* and -
Simulium metallicum, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 28(3): -
491-495.
- 136.- CIES (Centro de Investigaciones Ecológicas del Sureste)
Onchocercosis, No. 2 Serie de documentos, San Cristobal
de las Casas, Chis., México 1978.
- 137.- O.M.S.
Serie de informes técnicos No. 597, Ginebra. 1976.
- 138.- Collins, R. C. Campbell, C. C., D. P. y Newton, L.H.
Quantitative aspects of the infection of *simulium ochra*
ceum by *Onchocerca volvulus*, *Trpenmed Parasitol.*, 28:
235-243.
- 139.- Bain, O., Duret-Desset, M.C. y De León, R.
Onchocercose au Guatemala: L' ingestion des microfilaires
por *simulium ochraceum* et leur passage dans L' hemocele -
dece vecteur, *Ann. Parasitologie (Paris)*, 49(4): 467-487.
- 140.- Ramirez-Perez, J., Rassi, E., Conyit, J., and Ramirez A.
Importancia epidemiológica de los grupos de edad en las
poblaciones de *Simulium metallicum*, *Bol. Ofic. Sanit. -*
Paname., 80: 105-122.

141.- Cupp, E.W. and Collins, R.C.

The gonotrophic cycle in *Simulium ochraceum*. Am J. -
Trop. Med. Hyg., 28(2); 422-426.

142.- Garms, R. and Ochoa A. J. O.

Further studies on the relative importance of Guatemala
Blackfly species as vectors of *Onchocerca volvulus*,
Trpenmed Parasit., 30: 120-128.