

Oncocercosis: la delicada danza de un parásito, un endosimbionte y la respuesta inmune del hospedero

Onchocerciasis: the delicate dance between a parasite, an endosymbiont and the host immune response

José Manuel Ríos Yuil¹, Manuel Ríos Castro², Emma Yuil de Ríos³, Patricia Mercadillo Pérez⁴

¹ Dermatólogo, Dermatopatólogo, Inmunólogo, Parasitólogo y Micólogo. Clínica Hospital San Fernando (Policlínica Norte) y Caja de Seguro Social de Panamá. Profesor de Dermatología de la Universidad de Panamá, Universidad Latina de Panamá y ULACIT. Delegado adjunto por Panamá ante el Colegio Iberoamericano de Dermatología.

² Dermatólogo, Policlínica San Fernando Norte y Caja de Seguro Social de Panamá. Vicepresidente de la Asociación Panameña de Dermatología.

³ Dermatóloga. Clínica Hospital San Fernando (Policlínica Norte) y Caja de Seguro Social de Panamá. Directora adjunta del Programa de Asistencia Médica y Educativa del Colegio Iberoamericano de Dermatología.

⁴ Dermatóloga, dermatopatóloga, Jefa del Servicio de Dermatopatología, Hospital General de México O.D., Secretaría de Salud, Ciudad de México, México.

RESUMEN

Causada por el nematodo filarial *Onchocerca volvulus*, la oncocercosis es una enfermedad parasitaria que afecta a unos 37 millones de personas en todo el mundo, sobre todo en África Subsahariana y en menor medida, Latinoamérica. La enfermedad inicia cuando insectos del género *Simulium* pican al ser humano e inoculan larvas del nematodo en el tercer estadio, las cuales se desarrollan en la piel y el tejido celular subcutáneo evolucionando en parásitos adultos hembras y machos que, posteriormente, quedan encapsulados en una reacción fibrosa del hospedero formando oncocercomas. La hembra produce, diariamente, miles de microfilarias que migran por la piel hasta que son recogidas en la picadura de otro *Simulium* spp., que actúa como vector y hospedero intermediario. Aunque la oncocercosis se caracteriza por un compromiso importante de la piel, la afección ocular es muy grave y puede producir ceguera. La mayor parte de las manifestaciones clínicas de la enfermedad son provocadas por la respuesta inmunológica del hospedero tanto a la filaria como al endosimbionte *Wolbachia* sp. que ésta lleva en su interior. En dicha respuesta participan tanto el sistema inmunológico e innato como el adaptativo, lo que produce una respuesta mixta Th1/Th2. El uso de ivermectina como tratamiento masivo para las poblaciones en riesgo es la estrategia de primera línea para tratar de controlar esta enfermedad, mas ese abordaje ha sido insuficiente. Y aun cuando están utilizándose otras estrategias como el tratamiento anti-*Wolbachia*, aún es imperativo desarrollar un medicamento más eficaz para erradicar esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: *Oncocercosis*, *Onchocerca volvulus*, *Wolbachia*, receptor toll-like, ivermectina.

ABSTRACT

Caused by the filarial nematode *Onchocerca volvulus*, onchocerciasis is a parasitic disease affecting some 37 million people worldwide, especially in Sub-Saharan Africa and to a lesser extent, Latin America. The infection begins with the bite of *Simulium* spp. insects, which inoculate third-stage nematode larvae that settle in the skin and subcutaneous tissues of the host, where they evolve into adult male and female parasites and are ultimately encapsulated in a fibrous reaction known as oncocercoma. The female goes on producing thousands of microfilariae on a daily basis and these larvae migrate through the skin until they are extracted in the bite of another *Simulium* spp., which thus acts as an intermediary host and vector. While onchocerciasis is characterized by an important skin involvement, the severe ocular disease can lead to blindness. Clinical manifestations are caused by the host immune response against the nematode and its contents, the endosymbiont *Wolbachia* sp. This response is dependent upon both the innate and adaptive immune systems, resulting in a mixed Th1/Th2 reaction. So far, the strategy used to control the disease has been the massive distribution of ivermectin in high-risk populations; however, this has proven to be ineffective. Although other approaches have been tried, including an anti-*Wolbachia* treatment, it is imperative to develop more effective drugs to eradicate this disease.

KEYWORDS: *Onchocerciasis*, *Onchocerca volvulus*, *Wolbachia*, Toll-like receptor, ivermectin.

CORRESPONDENCIA

José Manuel Ríos Yuil ■ jmriosyuil@hotmail.com
APDO. 0834-2476, Ciudad de Panamá, Panamá. Teléfono: (507)-305-6351.

Introducción

Oncocercosis es una enfermedad parasitaria causada por el nematodo filarial *Onchocerca volvulus*.¹⁻²¹ Es la segunda causa mundial de ceguera de etiología infecciosa¹⁻³ e incide con mayor frecuencia en la cercanía de los ríos, por lo que también se conoce como “ceguera de los ríos”.^{1-3,5,10-12,17-21} En todo el mundo hay unos 37 millones de personas afectadas y otros 100 millones en riesgo de infestación.^{3,7,10} Se estima que hay alrededor de 270 mil personas ciegas y otras 500 mil padecen de una considerable disminución de la agudeza visual como consecuencia de esta enfermedad.^{1-3,5,22}

La evidencia sugiere que las patologías ocular y cutánea de la oncocercosis no son consecuencia directa del nematodo, sino producto de la respuesta inmune contra él y el endosimbionte que alberga en su interior. Cada día crece la urgencia de desarrollar un medicamento eficaz contra la enfermedad y a tal fin, es indispensable conocer los mecanismos de que se vale el sistema inmune para lidiar con la infestación. Por ello, el objetivo de esta revisión es sintetizar la información disponible sobre oncocercosis poniendo énfasis en la complicada interacción entre la filaria, el endosimbionte *Wolbachia* y la respuesta inmune del hospedero humano; proporcionar una herramienta para combatir las complicaciones de esta infección; y dirigir la atención de especialistas y estudiosos hacia la necesidad imperiosa de investigar nuevas terapias que, a la larga, permitan erradicar esta terrible enfermedad.

Epidemiología

Casi 99% de los 37 millones de infestados vive en África, mientras que el resto habita la Península Arábiga y América Latina.^{1-3,5,7,15,17-20,23} La enfermedad es muy prevalente en 11 países subsaharianos, sobre todo Ghana, Nigeria, Liberia y Malí, en tanto que los más afectados en la Península Arábiga son Yemen y Omán.⁵

Se considera que la enfermedad llegó al Nuevo Mundo con los esclavos africanos^{3,24} y en la actualidad se han detectado 13 focos endémicos en Brasil, Venezuela, Ecuador, Colombia, Guatemala y México, lo que significa que cerca de 500 mil personas están en riesgo de adquirir la enfermedad.^{1,3-6,24} No obstante, gracias a los programas implementados para el control de la oncocercosis, hasta ahora sólo se registra transmisión activa en seis de los 13 focos latinoamericanos originales.³

En México hay tres focos de esta enfermedad, denominados foco del sur de Chiapas, foco del norte de Chiapas y Foco de Oaxaca.^{4,6,25} Antes de los programas de control, el foco de Oaxaca contenía 98 comunidades zapotecas, chinantecas y cuicatecas que habían sido afectadas (11

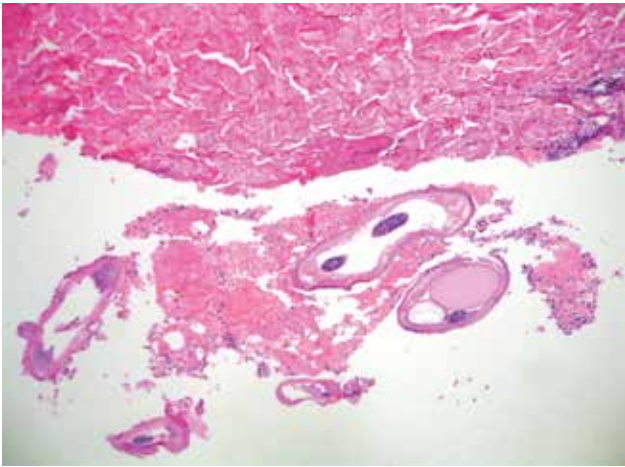
mesoendémicas y 87 hipoendémicas).⁴ Para 2004 se logró suprimir la transmisión en el foco de Oaxaca y en 2009 se declaró interrumpida, por lo cual se suspendió el tratamiento con ivermectina.^{4,25} El foco del norte de Chiapas es el segundo más pequeño de Latinoamérica y en él residen, principalmente, indígenas tzeltal y tzotzil. Se cree que la enfermedad llegó al foco del norte de Chiapas con las migraciones anuales de sus pobladores para trabajar en las plantaciones de café, que se encuentran en el foco del sur de Chiapas.⁶ Aunque también se declaró interrumpida la transmisión en el foco del norte de Chiapas y el tratamiento con ivermectina fue suspendido en 2008, la amenaza de reinfestación por causa del foco sur de Chiapas todavía es importante.^{4,6}

La transmisión de *O. volvulus* también se ha declarado interrumpida en los focos de Santa Rosa, Huehuetenango y Escuintla, Guatemala, así como en el foco López de Micay, Colombia.^{4,6}

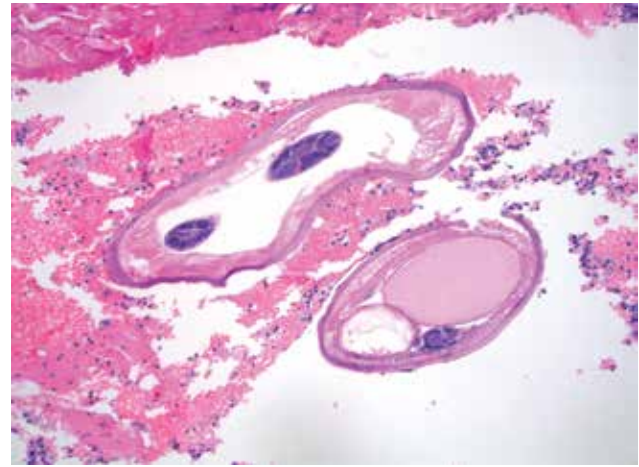
Brasil y Venezuela comparten el foco Amazonia que, en el lado brasileño, abarca una superficie aproximada de 200 mil km² y es hogar de unos nueve mil 500 indígenas yanomami. La prevalencia de la enfermedad en dicho foco es de casi 30, pero la distribución es heterogénea. El centro montañoso se considera un área hiperendémica, mientras que la periferia supone hipoendémica o libre de enfermedad. Se cree que el foco de Minaçu, ubicado en el estado de Goiás (centro de Brasil), se estableció en la década de 1970 con la llegada de mineros infestados originarios del foco de la Amazonia. Hoy día se considera que la transmisión en dicho foco se mantiene en niveles bajos.²⁴

El nemátodo

O. volvulus sólo tiene como hospedero definitivo al ser humano, lo que hace de la oncocercosis una buena candidata para la eliminación. La picadura de *Simulium* spp. inocula en la piel una o dos larvas de *O. volvulus* en el tercer estadio (L3)^{15,13,20,22} y éstas migran al tejido celular subcutáneo donde, en un período de 9 a 24 meses, evolucionan a gusanos adultos (macrofilarias) contenidos en nódulos fibrosos llamados oncocercomas,^{1,3,5,7,13,23} donde pueden vivir entre 10 y 15 años (Fotografías 1 y 2).^{1,3,5,7,20,23} Los gusanos menores de 4 años se consideran jóvenes y alcanzan la edad media después de 4-6 años, periodo en que tienen una mayor actividad reproductiva; los gusanos viejos tienen entre 7 y 10 años, y los muy viejos son mayores de 10 años.^{26,27} Los oncocercomas suelen contener varios gusanos, generalmente 2-50 hembras adultas y 1-10 machos adultos (Fotografía 1).^{1,25} La hembra mide entre 33 y 50 cm de largo y 270 a 400 µm de diámetro, mien-



Fotografía 1. Oncocercoma. En la dermis se observan múltiples cortes transversales de parásitos, rodeados de fibrosis e inflamación (H&E, 40X).



Fotografía 2. Oncocercoma. Cortes transversales de parásitos adultos de *Onchocerca volvulus*, rodeados de escaso infiltrado inflamatorio (H&E, 100X).

tras que el macho alcanza una longitud de 19 y 42 mm y un diámetro de 130 a 210 μm .¹ Una hembra puede producir millones de microfilarias a lo largo de su vida reproductiva, hasta que ésta cesa hacia los 13 o 14 años de edad.^{1,2,5,7,22,26} Se calcula que cada hembra produce 1,600 microfilarias al día por lo que, diariamente, podrían estar liberándose entre 10,000 y 300,000 microfilarias, alcanzando cargas corporales pico que rondan los 150 millones de microfilarias.^{5,9}

Desprovistas de vaina, las microfilarias miden 220 a 360 μm de largo por 5 a 9 μm de diámetro y su promedio de vida es de dos años.^{1,2,5} Las microfilarias migran a través de la piel y los vasos linfáticos, pero es posible hallarlas en tejido ocular, sangre, orina y esputo.^{1,3,5,7,13} Las microfilarias son ingeridas por *Simulium* spp. durante otro episodio de alimentación^{1,3,5,7} y una vez dentro del insecto, migran desde el intestino medio hasta la musculatura torácica donde, en un período de 7 días, realizan varias mudas hasta convertirse en larvas L3, el estadio infectante para el ser humano.^{1,5,7} De allí migran a la probóscide del insecto, donde se disponen a ser transmitidas a un nuevo hospedero susceptible.^{1,5} Por esta razón, *Simulium* spp. tiene la doble función de vector y hospedero intermediario.^{1,5,22}

Vector y hospedero intermediario

La mosca del género *Simulium* o mosca negra es la responsable de transmitir la oncocercosis.^{1,3,5,20} Cientos de especies de dicho género pueden actuar como hospederos intermediarios del nematodo, siendo *S. damnosum* el principal complejo transmisor de la enfermedad en África. Dicho complejo se subdivide en 5 sub-complejos: *damnosum*, *Ketaketa*, *Kibwezi*, *Sanje* y *squamosum*. Sin embargo, África alberga quince especies adicionales que, junto con

el complejo de *S. damnosum*, son las principales responsables de la transmisión. Las especies principales de África occidental son *S. damnosum*, *S. yabense*, *S. sanctipauli* y *S. sirbanum*, mientras que en África central las más destacadas incluyen a *S. damnosum* y *S. neavei*.¹

En América Latina hay cinco especies (*S. callidum*, *S. incrustatum*, *S. limbasum*, *S. quadrivittatum* y *S. oyapockense*) y cuatro complejos (*S. exiguum*, *S. guianense*, *S. metallicum* y *S. ocraceum*) que actúan como hospederos intermediarios y vectores de *O. volvulus*.¹ En el foco Amazonia, la enfermedad se trasmite en las regiones altas a través de *S. guianense s.l.* y *S. incrustatum*, mientras que en las áreas bajas los responsables son *S. oyapockense s.l.* y *S. roraimense*.²⁴

En la adultez, *Simulium* suele ser de color negro, si bien algunas especies son anaranjadas o amarillas. Su cuerpo es pequeño y redondeado, y consta de abdomen, tórax arqueado y cabeza, con un par de alas de 6-10 mm de envergadura. Las antenas de la cabeza son multisegmentadas y los ojos varían según el sexo de la mosca, de modo que los machos tienen ojos holópticos que se unen en el aspecto dorsal de la cabeza y las hembras tienen ojos dicópticos, separados por un segmento anterior denominado *frons*. En la porción ventral de la cabeza se encuentra la boca, estructura compleja ubicada entre dos palpos maxilares cerca de la base de la probóscide. El *labium* forma la parte posterior de la probóscide y envuelve las otras partes de la boca (mandíbulas aserradas y maxilares posteriores dentados, denominados lacinias) mediante un par de lóbulos carnosos llamados *labella*. Algunas especies tienen afilados dientes cibariales en la unión con la faringe, los cuales matan algunas de las microfilarias durante la alimentación; por ello, esas especies son vectores menos eficaces.¹

La picadura de *Simulium* spp. es traumática y sólo las hembras pican, de manera que los machos no transmiten la enfermedad. Al momento de picar, las *labella* se retiran y los dientes y espinas de la porción anterior de la boca halan y fijan la piel para que las mandíbulas serradas la corten y permitan el ingreso de la hipofaringe y el *labrium* en la herida. En la superficie anterior de la hipofaringe hay una ranura salival que deposita saliva directamente en la lesión, produciendo vasodilatación, analgesia e inhibición de la agregación plaquetaria. Las mandíbulas superpuestas forman un canal que permite que la mosca aspire su alimento desde el depósito de sangre que formó (telmófagos).¹ Las hembras adultas necesitan alimentarse con sangre para evitar que sus huevos maduren en el ciclo ovárico que dura entre 2 días y 2 semanas, el cual sólo se presenta 2 o 3 veces a lo largo de su vida. La mayoría de las especies pica durante el día, especialmente al amanecer y hacia el ocaso, y en exteriores sombreados o parcialmente sombreados.¹

El hábitat de *Simulium* spp. suele abarcar las inmediaciones de ríos rápidos que contienen aguas altamente oxigenadas y buenas fuentes de alimento para los estadios inmaduros.^{1,3,7,22} Sin embargo, el rango de vuelo del vector es de 3,5 kilómetros, por lo que puede alejarse considerablemente de las riberas en busca de alimento y luego regresar al río.⁴ Luego de alimentarse con sangre, la hembra suele depositar cientos de huevos en escombros, piedras o vegetación; esos huevos dan origen a las larvas y pupas del agua y, posteriormente, a los adultos.¹

Una alta carga parasitaria individual se asocia con exposiciones intensas y prolongadas a la picadura de *Simulium* spp (intensidad de transmisión),²⁸ y los hábitos de alimentación de las diferentes especies de *Simulium* pueden afectar considerablemente dicha intensidad. Por ejemplo, en una plantación de caucho de Liberia se demostró que la enfermedad era hiperendémica en los campamentos cercanos a las áreas de reproducción de *S. yabense*, un vector altamente antropofílico, mientras que era hipoendémica en los campamentos próximos a las zonas reproductivas de *S. soubrense*, vector predominantemente zoofílico.²⁹ Otro factor que afecta la intensidad de transmisión es la eficiencia del vector para alimentarse. Según cálculos, sólo un tercio de las moscas que se posan sobre una persona logra alimentarse y, en consecuencia, transmitir la enfermedad; sin embargo, la eficiencia también varía entre especies. En Liberia, sólo 25% de las hembras de *S. yabense* logra alimentarse exitosamente cuando se posa sobre un ser humano, mientras que en Togo, la proporción es de 75% para *S. soubrense*/*S. sanctipauli*, 45% para *S. damnosum*/*S. sirbanum*, y 44% para *S. squamosum*.²⁸

El endosimbionte

Las bacterias del género *Wolbachia* son microorganismos intracelulares obligatorios y endosimbiontes de la mayoría de las filarias que infestan a los seres humanos y múltiples insectos.^{1,2,12,30} Pertenecen al orden Rickettsiales, familia Rickettsiaceae y se encuentran en la pared del cuerpo (hipodermis) de todos los estadios larvarios y adultos de *O. volvulus*, en el útero de las hembras, sus oocitos y en todas las etapas embrionarias.^{25,12,23} Su transmisión es vía transovárica a la próxima generación de filarias y desempeñan un papel importante en la embriogénesis, el desarrollo, la diferenciación de género y la sobrevivencia de los adultos.^{1-3,9,12} Además, la bacteria contiene los genes necesarios para la síntesis de riboflavina y del grupo hemo, genes que están ausentes en la filaria.³⁰

Respuesta inmunológica

Sistémica

Debido a la dificultad para realizar estudios del parásito en seres humanos, la mayor parte de la información sobre la respuesta inmunológica a *O. volvulus* procede de experimentos en animales. El modelo *Litomosoides sigmodontis* demostró que la mayoría de las larvas L3 son destruidas por el sistema inmunológico innato en los dos días inmediatos a la inoculación, pero casi un tercio de las larvas L3 sobrevive y continúa su desarrollo.⁷

Los antígenos de *O. volvulus*, como sucede en otras infestaciones por helmintos, provocan el desarrollo de una respuesta inmunológica adaptativa de tipo Th2.^{7,8} De hecho, la deficiencia de interleucina (IL)-4, citocina producida en las respuestas Th2, provoca que los ratones C57BL/6, que normalmente no son permisivos a la infestación, la desarrollen completamente. Así mismo, los ratones BALB/c con deficiencias en IL-4, IL-5 o en la cadena alfa del receptor de IL-4 (IL-4R α), desarrollan concentraciones de microfilarias hasta 100 veces mayores que las de los controles normales. De igual manera, cuando los ratones 129/SvJ presentan deficiencias genéticas en la proteína básica mayor o en la peroxidasa de los eosinófilos, desarrollan muchos más gusanos adultos que sus contrapartes normales.⁷ Un modelo murino que estudió la respuesta inmunológica a larvas *O. volvulus* L3 irradiadas, se encontró que IL-4 y la IL-5 eran fundamentales para la respuesta inmunológica protectora y que los eosinófilos eran importantes efectores de dicha respuesta.^{8,9} En ese mismo estudio, la eliminación de los eosinófilos mediante el uso de un anticuerpo monoclonal condujo a la pérdida de la protección.⁸ Es importante destacar que los eosinófilos y los mastocitos necesitan de citocinas Th2

para su expansión y reclutamiento;⁷ esto significa que los eosinófilos y las citocinas de tipo Th2 desempeñan un papel fundamental en la respuesta inmunológica a *O. volvulus*, sobre todo para la defensa contra las larvas L3 (IL-4 e IL-5) y las microfilarias (IL-5).^{7,8,22} No obstante, hoy sabemos que la respuesta inmunológica en oncocercosis es mucho más compleja de lo que se creía.²

Durante mucho tiempo se pensó que la respuesta inmunológica a la oncocercosis iba dirigida sólo contra los antígenos parasitarios; es decir, era exclusivamente de tipo Th2. Sin embargo, las reacciones adversas que se producen durante la administración de medicamentos microfilaricidas, como dietilcarbamazina, han demostrado una correlación entre las reacciones adversas al tratamiento microfilaricida y la elevación de las concentraciones sanguíneas de ADN de *Wolbachia*.^{2,9,12,23} Lo que indica que el sistema inmunológico del hospedero no sólo genera una respuesta inmunológica contra el nematodo (un parásito), sino también contra el endosimbionte (una bacteria) que alberga en su interior.² Así pues, no se trata de una respuesta exclusivamente Th2, sino de una reacción mixta Th1/Th2,^{7,8,13,15} la cual parece ser indispensable para combatir al parásito adulto.⁷

Además, la respuesta inmunológica ante la oncocercosis incluye un componente humoral. La inmunización de modelos animales con extractos crudos de larvas L3 induce un aumento en las concentraciones de IgE y de IgG3 totales, así como de IgG1 e IgG3 específicas contra la proteína larvaria *Ov*-ALT-1, en tanto que los sueros de individuos primariamente inmunes (PI) y crónicamente infestados contienen anticuerpos citofílicos IgG1 e IgG3 contra el antígeno *Ov*-CPI-2 (oncocostatina). Los anticuerpos contra *Ov*-ALT-1 y contra *Ov*-CPI-2 han demostrado ser protectores contra la infección por larvas L3 de *O. volvulus*. Es probable que dichas larvas son eliminadas gracias a la acción combinada de la inmunidad humoral y celular, lo cual podría generar una eficiente respuesta de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.¹⁵ Otros estudios han encontrado que la respuesta inmunológica humoral en la oncocercosis se caracteriza por un aumento de la IgE total y de IgG1 específica contra la proteína mayor de superficie de *Wolbachia* (WSP). En otras palabras, la respuesta inmunológica humoral en la oncocercosis va dirigida contra los antígenos del nematodo y del endosimbionte, por lo cual es mixta.⁸

La inducción de respuestas inmunológicas tipo Th1 parece ser consecuencia de la presencia de *Wolbachia*.⁷⁻⁹ Es importante señalar que la presencia de *Wolbachia* no sólo estimula al sistema inmunológico adaptativo, sino también al sistema inmunológico innato. WSP estimula a

los macrófagos a producir IL-6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y otras citocinas mediante un mecanismo dependiente de receptores *toll-like* (TLR), en particular TLR-2 y TLR-4.^{7-9,31} Por otra parte, como respuesta a IL-12 segregada por los macrófagos, WSP también induce un acentuado incremento en la producción de interferón gamma (IFN- γ) por parte de las células del sistema inmunológico innato (células NK).⁹ Los mastocitos y los neutrófilos también expresan TLR-2 y TLR-4, por lo que pueden responder a WSP.⁹ De hecho, WSP parece tener un potente efecto quimiotáctico sobre el neutrófilo, una célula fagocítica importante en la respuesta inmunológica innata.⁷

Se ha demostrado que el reclutamiento de neutrófilos alrededor de los oncocercomas depende, casi exclusivamente, de la presencia de *Wolbachia* en los gusanos, porque luego del tratamiento con doxiciclina (que elimina la bacteria) se detectan muy pocos neutrófilos alrededor de los oncocercomas.^{2,23} De tal forma, la acumulación y activación de los eosinófilos parece estar desencadenada por los productos de las filarias, mientras que el reclutamiento de los neutrófilos parece ser consecuencia de *Wolbachia* y la llegada de los macrófagos es estimulada por ambos organismos. Estudios *in vitro* e *in vivo* han revelado que los neutrófilos participan en la respuesta inmunológica a las microfilarias conjuntamente con los eosinófilos y los macrófagos; sin embargo, los eosinófilos parecen ser la clave para combatir a los parásitos adultos.² El hecho de que *Wolbachia* provoque que el infiltrado que rodea los oncocercomas (donde están alojados los gusanos adultos) sea fundamentalmente neutrofílico, podría ser otro mecanismo de cooperación entre el parásito y el endosimbionte. De ser así, *Wolbachia* atraería a los neutrófilos para proteger a su hospedero filarial contra el ataque y la destrucción mediados por los eosinófilos. De hecho, un estudio demostró que la eliminación de *Wolbachia* en *O. ochengi* provocaba una reducción marcada en el número de neutrófilos que rodeaban al nódulo, así como una acentuada infiltración de eosinófilos que liberaban sus gránulos sobre la cutícula de los parásitos, provocándoles la muerte. Este hallazgo sugiere que la presencia del endosimbionte es uno de los mecanismos de que dispone la filaria para evadir al sistema inmunológico y explica, al menos en parte, porqué el gusano adulto puede vivir tantos años sin ser destruido por la respuesta inmunitaria de su hospedero humano.^{7,30}

La respuesta inmunológica en la oncocercosis es influida por las características del hospedero. En ese sentido se asemeja a la respuesta inmunológica en la enfermedad de Hansen o en leishmaniosis, en las que se observa

un amplio espectro de respuestas inmunológicas. Por un lado, están los pacientes altamente sintomáticos con bajos niveles de infestación (hiperreactivos) y por otro, los enfermos con altos niveles de infestación y menor severidad de síntomas (hiporreactivos).^{5,10,14} La hiperreactividad se caracteriza por síntomas severos y una potente respuesta tipo Th2 con aumento de IgE, eosinófilos, mastocitos y células T colaboradoras CD4 positivas; densos infiltrados inflamatorios de linfocitos T, linfocitos B y células plasmáticas; formación de folículos linfoides secundarios; y una intensa fibrosis alrededor de los oncocercomas.^{10,14} En contraste, los pacientes hiporreactivos tienen una respuesta Th2 débil y una respuesta reguladora supresora (Tr1/Th3). En estos individuos, la inmunosupresión es regulada por células T reguladoras (Treg), que deprimen las respuestas Th1 y Th2^{7,9,11} y macrófagos, que producen factor transformante del crecimiento beta (TGF- β) e IL-10.^{10,14}

La duración de la infestación por *O. volvulus* también influye en la respuesta inmunológica. En las etapas tempranas hay un aumento significativo de la respuesta mediada por células, en tanto que en la infestación crónica, los pacientes tienden a presentar una respuesta celular ineficiente, lo que sugiere que la infestación prolongada promueve un estado de tolerancia a *O. volvulus*.^{5,10} Así mismo, las infestaciones sucesivas disminuyen la reactividad del paciente frente al parásito;¹⁰ de hecho, en enfermos con mayor conteo de microfilarias, la severidad de la dermatitis suele ser menor. Al parecer, la respuesta inmunológica a las larvas L3 y las microfilarias tratadas se hace más intensa a medida que el paciente envejece y aumenta la duración de la infestación, mientras que se va desarrollando un entorno inmunológico cada vez más permisivo a la presencia de los parásitos adultos y de las microfilarias normales.^{5,10} Es decir que, cuanto más prolongada haya sido la infestación, mayor tolerancia habrá a los parásitos albergados en el cuerpo y mayor la resistencia a nuevas infestaciones.⁵ A este fenómeno se le denomina inmunidad concomitante.¹⁵

Se postula que la hembra adulta induce al hospedero a sintetizar IL-10 y TGF- β , creando así un entorno inmunológico más favorable para la supervivencia de sus microfilarias.^{7,10} TGF- β estimula la llegada de más células Treg al oncocercoma, siendo éste otro mecanismo utilizado por las filarias para evadir la respuesta inmune.¹⁰ WSP también induce la producción de IL-10 y prostaglandina E2, mas no afecta la producción de TGF- β .⁹ IL-10 parece inhibir una vía redundante de defensa contra el parásito, lo cual es importante cuando la respuesta Th2 es deficiente. De hecho, se demostró que al provocar la sobreexpresión de IL-10 en los macrófagos de ratones FVB (normalmente

resistentes a la infestación), el parásito logró desarrollarse completamente en los mismos.⁷ Cabe señalar que, la infección materna durante el período gestacional favorece que los hijos desarrollen tolerancia al parásito y paradójicamente, los predispone a sufrir manifestaciones dermatológicas más severas en el futuro.⁵

El mecanismo para la formación de oncocercomas no es del todo comprendido, pero se ha propuesto que la hembra adulta estimula su desarrollo mediante la secreción de una proteína angiogénica.^{5,13} Se cree que la quimiocina CXCL12 atrae células precursoras de células endoteliales desde la circulación y dichas células expresan el receptor CXCR4, contribuyendo a la formación de nuevos vasos. Los macrófagos Lyve-1 positivos, presentes en el nódulo, favorecen la formación de vasos linfáticos al secretar factores linfangiogénicos, como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) de tipo C y el VEGF-D, que estimulan el crecimiento de las células endoteliales linfáticas. Dichos macrófagos también pueden diferenciarse en células endoteliales linfáticas e incorporarse a los vasos linfáticos.¹³

Es importante señalar que, en áreas endémicas, hay importantes diferencias en la intensidad de la infestación de los individuos y esas diferencias no pueden explicarse, exclusivamente, como variaciones en el grado de exposición al vector, como ocurre en Liberia donde, de hecho, una pequeña parte de la población es PI –lo cual podría explicarse por las variaciones inmunogenéticas. Un estudio de ligamiento estableció una relación entre la densidad de microfilarias y el locus 2p21-p14,¹⁶ mientras que otro correlacionó la inmunidad entre pacientes afro-ecuatorianos y el cromosoma 2p12, donde se encuentra el locus de la cadena kappa de las inmunoglobulinas.³² Ambos estudios proporcionan evidencias de que un factor genético del hospedero puede afectar la intensidad de la infestación.¹⁶

Respuesta inmunológica y daño ocular

La respuesta inmunológica innata puede tener una función crítica en el desarrollo de la patología corneal.^{12,33} Al parecer, el desarrollo de queratitis se desencadena, fundamentalmente, por la presencia de *Wolbachia*.^{2,5,12,23,33} Se ha sugerido este mecanismo debido a que ha sido posible inducir queratitis en modelos animales inoculando extractos de *O. volvulus* obtenidos de pacientes no tratados, mientras que otros modelos no pudieron reproducir el daño ocular al inyectar extractos de pacientes tratados con doxiciclina para erradicar *Wolbachia*.^{2,12,23}

La inoculación de antígenos parasitarios (antígenos de *Wolbachia*) en la córnea, produce un aumento en la

síntesis de quimiocinas (eotaxina, RANTES, entre otras) y en la expresión de moléculas de adhesión vascular, como la molécula de adhesión de las células vasculares tipo 1 (VCAM-1), la molécula de adhesión de las plaquetas y células endoteliales tipo 1 (PECAM-1), y la molécula de adhesión intercelular tipo 1 (ICAM-1) en los vasos límbicos. Esto permite el reclutamiento de neutrófilos y eosinófilos al estroma corneal.^{2,22} Los neutrófilos son los primeros en llegar e infiltrar la córnea en las 24 horas iniciales, mientras que los eosinófilos se convierten en la célula predominante luego de 72 horas.^{2,22,23} IL-4 también parece ser importante para el reclutamiento de las células inflamatorias a la córnea, debido a que los ratones deficientes en IL-4 no pierden la capacidad de inducir respuestas Th₂, aunque tienen menor concentración de células inflamatorias en la córnea. La administración de IL-12 recombinante, una citocina capaz de inducir respuestas Th₁ y de reclutar células inflamatorias, empeora la queratitis y esto refuerza la idea de que el evento clave para el daño ocular no es el tipo de respuesta inmunológica (Th₁ vs. Th₂) que se produce, sino la capacidad para reclutar células inflamatorias en la córnea.²²

Hoy se sabe que los neutrófilos son los principales responsables del daño corneal y que son reclutados por un mecanismo distinto al de los eosinófilos.^{11,23,33} La muerte de las microfilarias provoca un aumento en las concentraciones de IFN- γ , el cual incrementa la expresión de TLR-2 en los macrófagos y las células dendríticas corneales, favoreciendo así la activación de estas células por los parásitos que albergan *Wolbachia*.^{11,23} Como se ha mencionado antes, WSP es un ligando del TLR-2 y favorece su activación;^{23,33} para ello, TLR-2 forma un heterodímero con el TLR-6 y utiliza la proteína adaptadora MyD88.^{12,23,33} Los macrófagos y las células dendríticas activados producen grandes cantidades de citocinas pro-inflamatorias como IL-1 α , IL-1 β , IL-6 y TNF- α . De ellas, IL-1 α y la IL-1 β activan al receptor tipo 1 de IL-1 (IL-1R1) que está presente en los fibroblastos corneales que, al activarse, sintetizan quimiocinas CXCL que favorecen el reclutamiento de neutrófilos al estroma corneal a través del receptor CXCR2.^{11,23,33} Una vez allí, la activación de TLR-2 en los neutrófilos y la señalización por la vía de MyD88 estimula a estas células a producir TNF- α y quimiocinas CXCL1/KC y CXCL2/MIP-2, favoreciendo el reclutamiento de más neutrófilos a la córnea.^{23,33} La desgranulación y liberación de los mediadores citotóxicos (óxido nítrico y radicales libres de oxígeno) de estas células provoca la disrupción del estroma corneal, con la consecuente pérdida de claridad que, eventualmente, conduce a la ceguera.^{2,22,23,33} WSP también aumenta la actividad de los neutrófilos esti-

mulándolos a sintetizar IL-8 e inhibiendo su apoptosis. Es importante mencionar que no se ha encontrado ninguna función de TLR-4 o TLR-9 en la inducción de queratitis por *O. volvulus*.^{12,23}

Como hemos analizado, la señalización a través del TLR-2 es importante para el reclutamiento y activación de los neutrófilos en la córnea. Sin embargo, no tiene papel alguno en la producción de IL-5 ni en el reclutamiento de eosinófilos a la misma.^{11,23} La función rol de los eosinófilos en el daño corneal parece ser la de exacerbar el daño producido por los neutrófilos.³³

La afectación del segmento posterior del ojo ocurre por un mecanismo distinto al que desencadena la queratitis.³ La muerte de las microfilarias desencadena una respuesta inmunológica en el segmento posterior del ojo la cual, al desaparecer las microfilarias, continúa atacando a los tejidos del nervio óptico y del epitelio neural de la retina. Esto ocurre debido a una reacción cruzada entre el antígeno 39 de *O. volvulus* (Ov39) y una proteína retiniana de 44 kDa (hr44).^{35,22} Es decir, a diferencia de lo que ocurre en el segmento anterior, el daño del segmento posterior parece deberse a un proceso autoinmune que desencadena el parásito.³⁵ Esta aseveración concuerda con el hecho de que la coriorretinitis persiste, pese al tratamiento con ivermectina.³

Cuadro clínico

Los principales órganos afectados por la oncocercosis son la piel y los ojos.^{1,2} La enfermedad suele manifestarse entre 250 y 375 días después de adquirido el parásito⁷ y el primer síntoma cutáneo es prurito, casi siempre asociado con la aparición recurrente de máculas y pápulas que pueden confluir.^{1,10,18} Murdoch clasificó la oncodermatitis en tres categorías fundamentales: aguda, crónica y liquenificada.^{1,10} La oncodermatitis papular aguda se caracteriza por la aparición de algunas pápulas pequeñas, pruriginosas, que pueden asociarse con vesículas o pústulas; en la oncodermatitis papular crónica las pápulas son más grandes, pruriginosas e hiperpigmentadas;^{1,2} y en la oncodermatitis liquenificada hay pápulas y nódulos hiperpigmentados que confluyen en placas y que se acompañan de prurito y linfadenopatía. El aspecto engrosado de la piel en la dermatitis liquenificada ha hecho que sea conocida, popularmente, como “piel de lagarto” o “piel de elefante”.¹

Los hallazgos tardíos son atrofia e hipopigmentación cutánea,^{1,3} la cual puede ser parcial o completa y suele respetar las zonas peri-foliculares dejando islas de pigmentación, por lo que en ocasiones es descrita como “piel de leopardo”.^{1,35} Otra manifestación tardía, conocida

como “sowda” se ve más frecuentemente en Yemen y se caracteriza por la aparición aguda de pápulas en una sola extremidad, acompañadas de prurito intenso, edema, linfadenopatía e hiperpigmentación. Por otro lado, la inflamación del tejido linfático, puede resultar en la formación de grandes pliegues de piel atrófica e inelástica que cuelgan sobre o al lado de los genitales, condición conocida como “ingle colgante”.¹

Los oncocercomas son nódulos subcutáneos que se aprecian clínicamente como nódulos palpables sobre las prominencias óseas. Los sitios más frecuentemente afectados son cuero cabelludo, codos, costillas, cresta ilíaca, trocánter mayor, tuberosidad isquiática y rodillas.¹⁵ En África, los oncocercomas suelen encontrarse sobre prominencias óseas del torso y las caderas, mientras que en Sudamérica suelen desarrollarse en cabeza y hombros (Enfermedad de Robles).⁵

La afección ocular puede afectar tanto la cámara anterior como la posterior y puede culminar en ceguera por queratitis esclerosante o por neuritis óptica.¹³ Cuando las microfilarias mueren en la córnea producen, inicialmente, lesiones de queratitis *punctata* que tienden a desaparecer en 2-3 meses, pero los cuadros repetitivos eventualmente llevan al desarrollo de queratitis esclerosante, proceso irreversible de opacificación y cicatrización que produce ceguera.^{3,5,11,22} Es importante destacar que una proporción importante de la morbilidad visual se debe a la afección del segmento posterior, donde las microfilarias pueden invadir la retina causando coriorretinitis, inflamación, cicatrización y en algunos casos, atrofia del nervio óptico, del epitelio pigmentario de la retina, y glaucoma.^{3,22}

Diagnóstico

Aún no se dispone de un estándar de oro para el diagnóstico de oncocercosis,⁵ aunque es posible apoyarlo en la presencia de microfilarias en córnea, cámara anterior del ojo o piel. El uso de una lámpara de hendidura para visualizar microfilarias en el ojo no es tarea fácil y la sola presencia de lesiones de queratitis *punctata* no se considera específica de la enfermedad,^{3,5,22} de allí que el diagnóstico estribe, muchas veces, en demostrar la presencia de microfilarias en la piel. A tal fin, habrán de tomarse biopsias superficiales (*Skin-snip*) que contengan 1-3 mg de tejido, y observarlas al microscopio en busca de microfilarias. La desventaja de la biopsias superficiales es que son invasivas y tienen baja sensibilidad (19-50%), sobre todo en pacientes con bajas concentraciones de microfilarias.^{3,5,17,22} Además, se necesita alrededor de un año y medio para que los gusanos produzcan una cantidad de microfilarias suficiente para detectarlas al microscopio

en las muestras de la biopsia superficial.⁵ El análisis de biopsias de piel superficiales con la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha mejorado la sensibilidad del estudio (84%), aunque sigue siendo limitada en enfermos con bajas concentraciones de microfilarias, como los que viven en zonas endémicas donde se han administrado tratamientos masivos con ivermectina.^{3,5,18}

La biopsia convencional de piel revela la presencia de los parásitos dentro de los oncocercomas en la dermis y el tejido celular subcutáneo.²²

La prueba de parche con dietilcarbamazina se basa en la capacidad de esta sustancia para matar microfilarias en la dermis subyacente, provocando una reacción de hipersensibilidad localizada (reacción de Mazzotti localizada).³ La sensibilidad de esta prueba es de 36-83% y su especificidad de 98%.⁵

Aunque útiles, las pruebas serológicas para detectar anticuerpos utilizando antígenos recombinantes (como OV-16) tienen la desventaja de no distinguir entre las infecciones pasadas y las activas.^{3,17} Se han empleado diversas pruebas de ensayo de inmuno-adsorción ligado a enzima (ELISA) para detectar anticuerpos séricos contra antígenos como OC3.6gst/OC9.3gst, OvH2 y OvH3, obteniendo buenos resultados en términos de sensibilidad (97-98,5%) y especificidad (95,35%-100%).^{5,17} El sistema de inmunoprecipitación de luciferasa (LIPS) y su variante rápida (QLIPS) han sido utilizados con antígenos recombinantes (Ov-FAR-I, Ov-API-I, Ov-MSA-I y Ov-CPI-I), de manera individual o en combinación, con sensibilidad y especificidad de 100%.¹⁷

Las pruebas para detectar antígenos de *O. volvulus* también han dado buenos resultados. Un ensayo de tira para la detección de antígenos en orina tuvo una sensibilidad y especificidad de 100%. Un ensayo de inmunoblot para la detección de antígenos en suero produjo el mismo resultado.⁵

Tratamiento

Debido a la gran morbilidad de esta enfermedad, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha implementado diversos programas para erradicar la oncocercosis como problema de salud pública.^{2,3,7} El primero de ellos, *Programa de control de Oncocercosis en África Occidental (1974-2002)*, buscaba controlar la población del vector aplicando insecticidas en las sabanas africanas^{2,3,7,17,21,22,27,34} y redujo considerablemente la transmisión de la enfermedad en esas regiones. En 1995 inició el *Programa Africano para el Control de la Oncocercosis*, destinado a reducir la morbilidad y transmisión mediante la administración anual masiva de ivermectina en todas las áreas hiperendémicas y me-

soendémicas (>30% de prevalencia). Estudios realizados en Mali y Senegal han demostrado que ese programa ha logrado reducir importantemente la microfilarinemia y la prevalencia de moscas negras infestadas en las áreas tratadas.^{2,3,7,17,20-22,27}

En 1993 surgió el *Programa de las Américas para la Eliminación de la Oncocercosis* (OEPA), mediante el cual se buscaba reducir la morbilidad, interrumpir la transmisión y eliminar la enfermedad administrando tratamientos semestrales con ivermectina a, por lo menos, 85% de los habitantes de áreas endémicas.^{2,3,7,17,21,24,25,27} Este último ha logrado una importante reducción en la transmisión en las zonas afectadas; de hecho, interrumpió la transmisión en siete de los trece focos latinoamericanos, hoy considerados libres de oncocercosis, con la consiguiente suspensión del tratamiento con ivermectina. Dichos focos seguirán en vigilancia por un período de tres años para detectar recrudescencia y posteriormente, declarar erradicada la oncocercosis.^{2,3}

Ivermectina es el medicamento de elección para el tratamiento de la oncocercosis.^{1-3,5,19} Se administra a dosis de 150 µg/kg (máximo 12 mg) cada tres a doce meses.¹⁵ Se trata de una lactona macrocíclica del grupo de las avermectinas, derivada del *Streptomyces avermitilis*, que actúa sobre los canales de cloro dependientes de glutamato produciendo parálisis y muerte de las microfilarias.^{1,3,5} En otras palabras, es esencialmente un microfilaricida, pero repetida su administración puede paralizar la musculatura uterina de la hembra adulta, bloqueando así la liberación de embriones.^{1,3,7,20,21,27,34,35} Como daña las microfilarias, ivermectina parece romper la anergia del sistema inmune frente a las mismas;³⁴ sin embargo, su actividad macrofilaricida es pobre, no tiene efectos permanentes de esterilización de las hembras adultas y su actividad contra los embriones se limita a las etapas tardías del desarrollo, dejando intacta la embriogénesis temprana.^{1,2,5,7,34,35} Con todo, la ivermectina reduce rápidamente el número de microfilarias, disminuyendo de manera considerable la morbilidad ocular y cutánea.^{2,5,7,19,27,34} No obstante, la depleción sólo dura unos pocos meses^{2,5,27} y un año después de la administración de ivermectina, las microfilarias reaparecen en concentraciones equivalentes a, por lo menos, 20% del conteo anterior al tratamiento, lo suficiente para reanudar la transmisión.^{2,5} Tal es la desventaja de ivermectina: es necesario administrarla muchos años, hasta que los parásitos adultos mueran de senescencia.³⁵ Además, no puede utilizarse como tratamiento masivo en regiones africanas de loasis endémica debido a que existe un alto riesgo de que los pacientes estén co-infestados por ambas filarias. El uso de ivermectina en esos individuos

destruiría también las microfilarias de *Loa loa*, precipitando el desarrollo de encefalopatía y eventualmente, la muerte.^{3,7,17,21} Durante el tratamiento con ivermectina pueden producirse reacciones cutáneas adversas, sobre todo en personas con conteos de microfilarias elevados. Se ha observado que, tras la administración de ivermectina, las microfilarias empiezan a morir y la severidad de los síntomas se correlaciona con los marcadores de secuestro y desgranulación de los eosinófilos.⁵

Un aspecto preocupante son los informes que sugieren que el parásito comienza a volverse resistente a la ivermectina.^{5,7,17,27} Este fenómeno se caracteriza por una actividad microfilaricida normal, pero acompañada de un efecto escaso en la fecundidad de las hembras adultas, lo que lleva a una rápida recuperación de la población de microfilarias en la piel.^{19,20,27}

Como es evidente, la ivermectina no es el medicamento ideal para erradicar la oncocercosis y sin embargo, es la mejor arma disponible en la actualidad.^{1,2,34} Se han hecho esfuerzos para desarrollar nuevas terapias, mas el proceso de aprobación de un nuevo medicamento demora muchos años; por ello, la estrategia consiste ahora en identificar fármacos aprobados para otras condiciones y cuyas propiedades puedan utilizarse contra *O. volvulus*.^{1,2,7,19} Como moxidectina, otra lactona segura para consumo humano y con mejor potencial macrofilaricida que la ivermectina.³⁵

La terapia anti-*Wolbachia* ha surgido como una buena opción ya que la bacteria es susceptible de tratamiento con antibióticos comunes como doxiciclina, tetraciclina, rifampicina, azitromicina y cloranfenicol.^{1,2} La eliminación del endosimbionte interrumpe la embriogénesis y deja estériles a las hembras adultas provocando, eventualmente, una disminución en el conteo de microfilarias.^{1,3} Además, se ha demostrado que tiene actividad macrofilaricida parcial.^{2,19} El esquema más utilizado para el tratamiento de la *Wolbachia* es doxiciclina 100 mg/día durante 6 semanas,^{2,3,5,7,20} con lo cual es posible interrumpir la embriogénesis por hasta 18 meses.^{2,3,5,7,20} También se han probado otras estrategias con doxiciclina, incluida la administración de 200 mg/día por 4-6 semanas que, según diversos autores, interrumpe la embriogénesis durante 24 meses^{2,3,20} y parece tener una actividad macrofilaricida de más de 60% después de 6 semanas de tratamiento.²⁰ Al parecer, la dosis de 200 mg/día por 4 semanas tiene el mismo efecto que la administración de 100 mg/día por 6 semanas, aunque la administración de 100 mg/día o 200 mg/día por 2 semanas es insuficiente para eliminar la endobacteria e interrumpir la embriogénesis.^{2,3}

La terapia con doxiciclina parece tener efectos sinérgicos con ivermectina.^{2,3,5} Tras el esquema de doxiciclina

y la subsiguiente administración de ivermectina (terapia combinada), más de 90% de los pacientes tratados permanecen libres de microfilarias detectables en sangre por un período 18 meses, en tanto que el restante 10% presenta conteos muy bajos.^{2,35} Estos resultados son muy superiores a los del tratamiento exclusivo con ivermectina, en el que se observa un incremento en el conteo de microfilarias en sangre sólo cuatro meses después de administrado tratamiento.^{2,3} Otros autores recomiendan utilizar una segunda dosis de ivermectina 6-8 meses después de la terapia combinada, a fin de eliminar todas las microfilarias que eran demasiado inmaduras para responder a dicha terapia al momento de administrarla.⁵

A pesar de los buenos resultados, el tratamiento con doxiciclina no es la panacea debido a lo prolongado del tratamiento (4 semanas o más) y sus contraindicaciones (embarazo, lactancia y menores de 9 años); es por ello que no se ha utilizado tan masivamente como la ivermectina.^{2,3,21} Por lo pronto, el tratamiento con doxiciclina tiene indicaciones muy específicas (como tratamiento para personas con infección importada o pacientes que van a dejar el área endémica durante un largo período),²⁵ aunque también podría utilizarse en áreas endémicas donde se ha alcanzado un gran nivel de control y se desea prevenir la reaparición de la enfermedad; en áreas endémicas de loasis (esa filaria no alberga *Wolbachia*); y en zonas con escasa respuesta a la ivermectina.^{2,3,7,20}

Closantel es un medicamento de uso veterinario que puede inhibir la quitinasa OvCHT1 de *O. volvulus* y ha demostrado su capacidad para bloquear la muda larvaria de L3 a L4, por lo cual debe seguirse estudiando como posible opción para el tratamiento de la oncocercosis.¹⁹

Flubendazol es un antihelmíntico utilizado en humanos para combatir nematodos intestinales, demostrando una eficacia macrofilaricida del 100% en modelos de roedores. Además, al ser un mal microfilaricida, podría utilizarse en áreas co-endémicas con *Loa loa*. La desventaja es que, en su formulación actual, debe administrarse por vía parenteral, pero un cambio de excipiente bastaría para permitir su uso por vía oral.²⁵

El desarrollo de vacunas contra el parásito también es una estrategia promisoriosa. La inmunización de animales no infestados con larvas L3 irradiadas produce protección de larga duración contra la infestación natural.^{7,21} En un modelo de ganado no infestado se probó una vacuna recombinante que utiliza antígenos de *O. ochengi* homólogos a antígenos de *O. volvulus* y al cabo de 22 meses de exposición a la infestación, 100% de los controles presentaban microfilarias mientras que éstas sólo se observaron en 58% de los animales inmunizados, de modo que una vacuna

similar podría reducir la morbilidad y la transmisión de la enfermedad en humanos.²¹

Prevención

En focos y zonas endémicas, es aconsejable evitar actividades en las cercanías de ríos rápidos, sobre todo hacia el amanecer y el atardecer; vestir camisas de manga larga, pantalones largos y sombreros que, de preferencia, cuenten con una malla que cubra el rostro y los hombros; y aplicar repelentes. Las medidas dirigidas a controlar la población de vectores incluyen remoción de la vegetación y demás objetos en los arroyos, y represarlos temporalmente para contener la corriente, pues las larvas mueren en 10-24 horas cuando se encuentran en aguas estancadas. Las estrategias terapéuticas deben estar dirigidas a reducir considerablemente la carga de microfilarias disponibles para infectar nuevos *Simulium* spp. y de esa manera, limitar el riesgo de infestación para huéspedes sanos.¹

Conclusión

A pesar de los esfuerzos que se han hecho para su control, la oncocercosis representa un enorme problema de salud pública. Esto se debe, en gran parte, a que la ivermectina –el principal medicamento utilizado en los programas de control– tiene escasa actividad macrofilaricida. Por lo anterior, es urgente desarrollar nuevas estrategias terapéuticas para contener la enfermedad. Hasta hace unos años, poco se sabía sobre la patogenia de la oncocercosis, pero ahora cada vez hay más evidencias de que las manifestaciones clínicas de esta parasitosis se deben a la interacción de la filaria *Onchocerca volvulus*, su endosimbionte *Wolbachia* y el sistema inmunológico del hospedero humano. Como parte de la respuesta inmunológica que precipita esta enfermedad, se activan tanto la rama innata como la adaptativa del sistema inmunológico y esta última produce respuestas mixtas Th1 y Th2 dirigidas contra el parásito y su endosimbionte. De allí surgió la idea de utilizar medicamentos que atacan al endosimbionte, como la doxiciclina; sin embargo, su utilización masiva no es factible pese a la eficacia del nuevo abordaje, por lo que la búsqueda de un medicamento ideal todavía continúa. Una mayor comprensión de la inmunopatología de esta enfermedad será clave para desarrollar nuevos tratamientos dirigidos al control y la eventual erradicación de la oncocercosis.

REFERENCIAS

1. Freeland RD. "Picture this...Onchocerciasis". *J Spec Oper Med*. 2009; 9: 136-44.

2. Hoerauf A, Büttner DW, Adjei O, Pearlman E. "Onchocerciasis". *BMJ*. 2003; 326: 207-210.
3. Winthrop KL, Furtado JM, Silva JC, Resnikoff S, Lansingh VC. "River blindness: an old disease on the brink of elimination and control". *J Glob Infect Dis*. 2011; 3: 151-155.
4. Rodríguez-Pérez MA, Unnasch TR, Domínguez-Vázquez A, et al. "Interruption of transmission of *Onchocerca volvulus* in the Oaxaca focus, Mexico". *Am J Trop Med Hyg*. 2010; 83: 21-27.
5. Udall DN. "Recent updates on Onchocerciasis: diagnosis and treatment". *Clin Infect Dis*. 2007; 44: 53-60.
6. Rodríguez-Pérez MA, Unnasch TR, Domínguez-Vázquez A, et al. "Lack of active *Onchocerca volvulus* transmission in the Northern Chiapas focus of Mexico". *Am J Trop Med Hyg*. 2010; 83: 15-20.
7. Allen JE, Adjei O, Bain O, et al. "Of mice, cattle, and humans: the immunology and treatment of river blindness". *PLoS Negl Trop Dis*. 2008; 2: e217.
8. Kerepesi LA, Leon O, Lustigman S, Abraham D. "Protective immunity to the larval stages of *Onchocerca volvulus* is dependent on toll-like receptor 4". *Infect Immun* 2005; 73: 8291-8297.
9. Brattig NW, Bazzocchi C, Kirschning CJ, et al. "The major surface protein of *Wolbachia* endosymbionts in filarial nematodes elicits immune responses through TLR2 and TLR4". *J Immunol*. 2004; 173: 437-445.
10. Korten S, Hoerauf A, Kaifi JT, Büttner DW. "Low levels of transforming growth factor-beta (TGF-beta) and reduced suppression of Th2-mediated inflammation in hyperreactive human onchocerciasis". *Parasitology*. 2011; 138: 35-45.
11. Gentil K, Pearlman E. "Gamma interferon and interleukin-1 receptor 1 regulate neutrophil recruitment to the corneal stroma in a murine model of *Onchocerca volvulus* keratitis". *Infect Immun*. 2009; 77: 1606-1612.
12. Hise AG, Daehnel K, Gillette-Ferguson I, et al. Innate immune responses to endosymbiotic *Wolbachia* bacteria in *Brugia malayi* and *Onchocerca volvulus* are dependent on TLR2, TLR6, MyD88, and Mal, but not TLR4, TRIF, or TRAM". *J Immunol*. 2007; 178: 1068-1076.
13. Attout T, Hoerauf A, Dénécé G, et al. "Lymphatic vascularisation and involvement of Lyve-1 macrophages in the human onchocerca nodule". *PLoS One*. 2009; 4: e8234.
14. Brattig NW, Tenner-Racz K, Korten S, Hoerauf A, Büttner DW. "Immunohistology of ectopic secondary lymph follicles in subcutaneous nodules from patients with hyperreactive onchocerciasis (sowda)". *Parasitol Res*. 2010; 107: 657-666.
15. Cho-Ngwa F, Liu J, Lustigman S. "The *Onchocerca volvulus* cysteine proteinase inhibitor, Ov-CPI-2, is a target of protective antibody response that increases with age". *PLoS Negl Trop Dis*. 2010; 4: e800.
16. Timmann C, van der Kamp E, Kleensang A, et al. "Human genetic resistance to *Onchocerca volvulus*: evidence for linkage to chromosome 2p from an autosome-wide scan". *J Infect Dis*. 2008; 198: 427-433.
17. Burbelo PD, Leahy HP, Iadarola MJ, Nutman TB. "A four-antigen mixture for rapid assessment of *Onchocerca volvulus* infection". *PLoS Negl Trop Dis*. 2009; 3: e438.
18. Fink DL, Fahle GA, Fischer S, Fedorko DF, Nutman TB. "Toward molecular parasitologic diagnosis: enhanced diagnostic sensitivity for filarial infections in mobile populations". *J Clin Microbiol*. 2011; 49: 42-47.
19. Gloeckner C, Garner AL, Mersha F, et al. "Repositioning of an existing drug for the neglected tropical disease onchocerciasis". *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 3424-3429.
20. Hoerauf A, Specht S, Büttner M, et al. "*Wolbachia* endobacteria depletion by doxycycline as antifilarial therapy has macrofilaricidal activity in onchocerciasis: a randomized placebo-controlled study". *Med Microbiol Immunol*. 2008; 197: 295-311.
21. Makepeace BL, Jensen SA, Laney SJ, et al. "Immunisation with a multivalent, subunit vaccine reduces patent infection in a natural bovine model of Onchocerciasis during intense field exposure". *PLoS Negl Trop Dis*. 2009; 3: e544.
22. Hall LR, Pearlman E. "Pathogenesis of onchocercal keratitis (river blindness)". *Clin Microbiol Rev*. 1999; 12: 445-453.
23. Gillette-Ferguson I, Daehnel K, Hise AG, et al. "Toll-like receptor 2 regulates CXC chemokine production and neutrophil recruitment to the cornea in *Onchocerca volvulus*/*Wolbachia*-induced keratitis". *Infect Immun* 2007; 75: 5908-5915.
24. Shelley AJ. "Human onchocerciasis in Brazil: an overview". *Cad Saude Publica*. 2002; 18: 1167-1177.
25. Rodríguez-Pérez MA, Lizarazo-Ortega C, Hassan HK, et al. "Evidence for suppression of *Onchocerca volvulus* transmission in the Oaxaca focus in Mexico". *Am J Trop Med Hyg*. 2008; 78: 147-152.
26. Specht S, Brattig N, Büttner M, Büttner DW. "Criteria for the differentiation between young and old *Onchocerca volvulus* filariae". *Parasitol Res*. 2009; 105: 1531-1538.
27. Osei-Atweneboana MY, Awadzi K, Attah SK, Boakye DA, Gyapong JO, Prichard RK. "Phenotypic evidence of emerging ivermectin resistance in *Onchocerca volvulus*". *PLoS Negl Trop Dis*. 2011; 5: e998.
28. Jacobi CA, Enyong P, Renz A. "Individual exposure to *Simulium* bites and intensity of *Onchocerca volvulus* infection". *Parasit Vectors*. 2010; 3: 53.
29. Trpis M. "Consequences of vector behavior in epidemiology of onchocerciasis on the firestone rubber plantation in Liberia". *Am J Trop Med Hyg*. 2006; 74: 833-40.
30. Hansen RD, Trees AJ, Bah GS, et al. "A worm's best friend: recruitment of neutrophils by *Wolbachia* confounds eosinophil degranulation against the filarial nematode *Onchocerca ochengi*". *Proc Biol Sci*. 2011; 278: 2293-2302.
31. He Y, Barker SJ, MacDonald AJ, et al. "Recombinant Ov-ASP-1, a Th1-biased protein adjuvant derived from the helminth *Onchocerca volvulus*, can directly bind and activate antigen-presenting cells". *J Immunol*. 2009; 182: 4005-4016.
32. Pandey JP. "Immunoglobulin kappa chain locus on chromosome 2p12 and onchocerciasis". *J Infect Dis*. 2009; 199: 286 (author reply 286-7).
33. Gillette-Ferguson I, Hise AG, Sun Y, et al. "*Wolbachia*- and *Onchocerca volvulus*-induced keratitis (river blindness) is dependent on myeloid differentiation factor 88". *Infect Immun*. 2006; 74: 2442-2445.
34. Mai CS, Hamm DM, Banla M, et al. "*Onchocerca volvulus*-specific antibody and cytokine responses in onchocerciasis patients after 16 years of repeated ivermectin therapy". *Clin Exp Immunol*. 2007; 147: 504-512.
35. Mackenzie CD, Geary TG. "Flubendazole: a candidate macrofilaricide for lymphatic filariasis and onchocerciasis field programs". *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011; 9: 497-501.