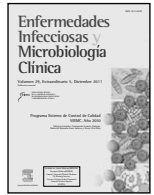




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Las filarías en la práctica clínica

Marta Díaz-Menéndez, Francesca Norman, Begoña Monge-Maillo, José Antonio Pérez-Molina y Rogelio López-Vélez*

Unidad de Medicina Tropical, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

RESUMEN

Palabras clave:

Filariasis
Enfermedades tropicales desatendidas
Prevención y control
Administración de tratamiento en masa

Las filarías son un conjunto de enfermedades infecciosas que afectan fundamentalmente al tejido linfático y la piel. Están causadas por distintas especies de nematodos y son transmitidas mediante la picadura de insectos. Están catalogadas como enfermedad desatendida, afectan a millones de personas, y producen gran invalidez y problemas sociosanitarios. Para su desarrollo suelen precisar de la permanencia en zona endémica durante largos períodos, por lo que son infrecuentemente diagnosticadas en viajeros de corta estancia. Aunque habitualmente cursan de manera asintomática, la aparición de sintomatología viene determinada, fundamentalmente, por el grado de respuesta inmune del huésped a la infección y por la carga parasitaria. El diagnóstico se basa en la demostración de las microfilarias correspondientes en muestras de sangre o de piel, aunque otros métodos pueden apoyar el diagnóstico. El tratamiento individual es efectivo, pero las medidas a nivel comunitario, sobre todo la administración de tratamiento en masa, son las más efectivas para disminuir la incidencia de las filarías.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Filarías in clinical practice

ABSTRACT

Keywords:

Filariasis
Neglected tropical diseases
Prevention and control
Mass drug administration

Filariasis are infections caused by distinct species of nematodes. These infections are transmitted through insect bites and primarily affect lymph nodes and skin. Filariasis are classified as neglected diseases and affect millions, producing severe disability and social stigma. This type of infection is rarely diagnosed in travellers, as prolonged stays in endemic areas are usually required to acquire infection. Infections may be asymptomatic, and clinical manifestations depend on the host immune response to the infection and the parasite burden. Diagnosis is based on the demonstration of microfilariae in blood or skin, but there are other methods that support the diagnosis. Individual treatment is effective, but community interventions, mostly mass drug administration, have helped to diminish the incidence of filarías.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las filarías son un grupo de parasitosis que constituyen un problema importante de salud pública en países de baja renta. La mortalidad asociada a las filarías es baja, pero las consecuencias sociosanitarias de sus manifestaciones crónicas son importantes, ya que producen gran discapacidad en los sujetos que las padecen (ceguera, deformidad), lo que conlleva una merma en la capacidad laboral y,

por tanto, gran repercusión económica. Las filarías están clasificadas como enfermedad desatendida (NTD, *neglected tropical disease*) por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en gran parte debido a la escasa inversión de las empresas farmacéuticas en la investigación de nuevos tratamientos y al bajo interés profesional para el personal sanitario que ejerce su labor en países de renta alta¹. Pese a ello, la OMS ha realizado importantes esfuerzos para intentar erradicar la filarías linfática y la oncocercosis para el año 2020. Aunque las filarías están circunscritas a áreas tropicales, en los últimos años se han diagnosticado casos en España, fundamentalmente en inmigrantes y, más raramente, en viajeros (en su mayoría expatriados)², debido al fenómeno migratorio y al aumento de los viajes a países exóticos.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rlopezvelez.hrc@salud.madrid.org (R. López-Vélez).

Tabla 1
Características epidemiológicas de las filarias humanas más importantes

Especie	Distribución	Vector	Característica
<i>Wuchereria bancrofti</i>	África Subsahariana, Sudeste Asiático, India, islas del Pacífico, focos en Latinoamérica	<i>Culex</i> , <i>Anopheles</i> , <i>Aedes</i>	– Periodicidad nocturna – Formas subperiódicas diurnas en islas del Pacífico y en las islas de Andamán y Nicobar (India)
<i>Brugia malayi/timori</i>	Sudeste de China, India, Indonesia, Malasia, Filipinas, islas del Pacífico Islas de Timor e Indonesia (<i>B. timori</i>)	<i>Mansonia</i> , <i>Anopheles</i>	– Periodicidad nocturna – Formas subperiódicas nocturnas en bosques pantanosos
<i>Onchocerca volvulus</i>	África, Yemen, focos en Centro y Sudamérica	<i>Simulium</i>	– Sin periodicidad
<i>Loa loa</i>	Centro y oeste de África	<i>Chrysops</i>	– Periodicidad diurna
<i>Mansonella perstans</i>	África Central	<i>Culicoides</i>	– Sin periodicidad
<i>Mansonella streptocerca</i>	África Central	<i>Culicoides</i>	– Sin periodicidad
<i>Mansonella ozzardi</i>	América Central y del Sur	<i>Culicoides</i>	– Sin periodicidad

Epidemiología

Las filarías clásicas están producidas por varios nematodos de la familia Filarioidea, siendo las principales que afectan a humanos *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Brugia timori*, *Onchocerca volvulus*, *Loa loa*, *Mansonella perstans*, *Mansonella streptocerca* y *Mansonella ozzardi*. Actualmente hay otras filarías zoonóticas que muy infrecuentemente afectan al hombre, como por ejemplo *O. jakutensis*, *O. dewittei*, *B. pahangi*, *Pelecitus* spp. o como *Meningonema peruzzii*, descritas en remotos lugares del mundo³⁻⁷, o más próximos como *O. lupi* en Italia⁸, y *Dirofilaria immitis* y *D. repens* en España⁹.

Los vectores responsables de transmitir las infecciones varían en función de las localizaciones geográficas y, por ello, la distribución de las filarías en el mundo es muy variable.

Las principales características epidemiológicas de las filarías humanas más importantes se describen en la tabla 1.

Wuchereria bancrofti y *Brugia malayi/timori*

La filarías linfática producida por *W. bancrofti* está presente en 83 países de África Subsahariana, Sudeste Asiático, subcontinente indio, algunas islas del Pacífico y en áreas focales de Latinoamérica. *Brugia malayi* se localiza en zonas del este y sur de Asia, India, Indonesia, Malasia, Filipinas y algunas islas del Pacífico. *Brugia timori* se circunscribe a las Islas de Timor e Indonesia. Los mosquitos implicados en la transmisión pertenecen al género *Anopheles*, *Culex*, *Aedes* y *Mansonia*. Se estima que unos 120 millones de personas de áreas tropicales y subtropicales están infectadas por filarías linfáticas, de las que al menos 25 millones de hombres tienen enfermedad genital y 15 millones tienen linfedema¹⁰. Clásicamente, la adquisición de una filarías por el viajero se ha asociado a estancias prolongadas, pero hay casos descritos de viajeros infectados tras una permanencia corta en zona no endémica, incluso inferior a 10 días¹¹⁻¹³.

Onchocerca volvulus

La filarías producida por *O. volvulus* está presente en 34 países, fundamentalmente en África Subsahariana y Yemen, aunque hay algunos pequeños focos en América Central y del Sur. Se transmite mediante la picadura de la mosca negra del género *Simulium*, que tiene su ecosistema en aguas muy oxigenadas de los ríos; por ello, a esta enfermedad se la conoce también como *ceguera de los ríos*¹⁴. En zonas hiperendémicas (p. ej., en las riveras de los ríos de zonas endémicas) más del 60% de la población presenta microfilarias en la piel. Se estima una prevalencia de oncocercosis de 37 millones, de los que cerca de 500.000 personas presentan afectación visual y la mitad pa-

decen ceguera irreversible¹⁰. *Simulium* es un vector poco eficiente y para el desarrollo de la enfermedad son necesarias multitud de picaduras infectivas, habiéndose estimado en unos 12 meses la estancia mínima en un área endémica para adquirir la enfermedad. Por ello, es menos probable el diagnóstico en viajeros de corta estancia, aunque se han descrito algunos casos¹⁵.

Loa loa

La filarías producida por *Loa loa* se circunscribe a regiones centrales y del oeste de África. Se transmite mediante la picadura de la mosca (tábano) *Chrysops* que vive en áreas pantanosas¹⁶. Se estima que entre 3 y 13 millones de personas están afectadas.

Mansonella spp.

M. perstans y *M. streptocerca* afectan principalmente a zonas centrales de África, y *M. ozzardi* se ciñe a América Central (área peninsular y Caribe) y América del Sur. Estas 3 especies se transmiten mediante la picadura de moscas del género *Culicoides*. No hay buenas estimaciones de la carga de estas enfermedades en el ámbito mundial.

Ciclo biológico y patogenia

Los ciclos biológicos tienen gran similitud entre las distintas filarías (fig. 1). La fase parasitaria responsable de las manifestaciones clínicas es el helminto adulto en el caso de *W. bancrofti* y *B. malayi/timori*, la microfilaría en el caso de *O. volvulus* o ambas fases en el caso de *L. loa* y *Mansonella* spp.

Wuchereria bancrofti y *Brugia malayi/timori*

Tras la picadura del insecto vector, las larvas infectivas se depositan en la piel para migrar a través de la dermis hacia los vasos linfáticos locales. En los siguientes 6-12 meses, la larva madura hasta convertirse en adulto y alcanza los ganglios linfáticos, donde vive durante períodos que oscilan entre los 5 y los 12 años. Tras la cópula de los adultos, se producen microfilarias que, dependiendo de la especie, se liberan a la sangre. La vida media de las microfilarias es de entre 3 meses y 3 años, dependiendo del agente etiológico. La captación desde la sangre de las microfilarias por el insecto adecuado cierra el ciclo biológico.

Característicamente, los mosquitos implicados en la transmisión de las filarías linfáticas se alimentan fundamentalmente por la noche, por lo que la evidencia de microfilarias en sangre sigue un patrón pe-

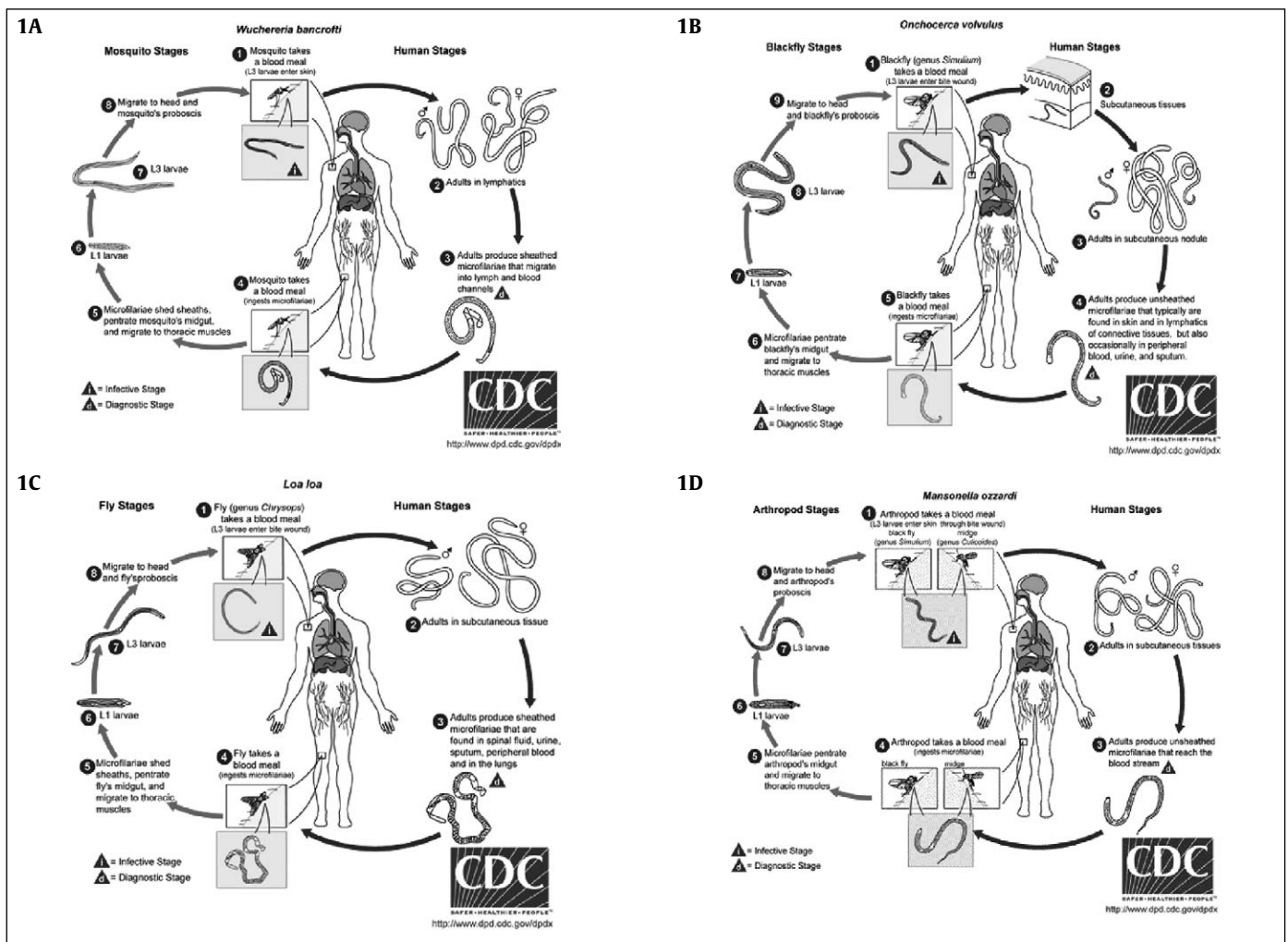


Figura 1. Ciclo biológico de *Wuchereria bancrofti*, *Onchocerca volvulus*, *Loa loa* y *Mansonella ozzardi*.

riódico nocturno (microfilaremia sólo por la noche) o un patrón subperiódico (microfilaremia continua, con aumento por la noche)¹⁷.

Los helmintos adultos producen constantemente microfilarias, pero no se multiplican dentro del hombre. Por ello, la cantidad de helmintos adultos no puede aumentar una vez el individuo no esté expuesto a picaduras infectivas (p. ej., al salir del área endémica).

Las manifestaciones clínicas varían entre personas y dependen del nivel de exposición a la picadura de mosquitos infectivos, de la cantidad de adultos que viven en los linfáticos, de la duración de la infección, de la coinfección con otros patógenos bacterianos y micóticos, y de factores genéticos e inmunológicos¹⁸⁻²⁰.

La mayoría de los síntomas son consecuencia de reacciones inflamatorias mediadas por la muerte del helminto adulto dentro de la luz de los vasos linfáticos (fase de linfangitis aguda recurrente), con el resultado a largo plazo, años después, de ectasia y obstrucción al flujo linfático (fase de linfedema crónico irreversible).

Es de especial importancia el concepto de tolerancia/intolerancia inmunológica al parásito, donde juega un papel importante el momento de la primera exposición²¹. Si la infección se adquiere en la infancia (algunos estudios indican que hasta un tercio de los niños menores de 5 años en áreas endémicas están infectados²²) el daño linfático inicial suele pasar desapercibido o ser de escasa intensidad (adenitis o adenopatías) y el daño linfático crónico empieza a aparecer durante la pubertad. En estas zonas de alta transmisión, sería lógico asumir que tras repetidas infecciones a lo largo del tiempo se conseguiría cierta inmunidad adquirida y se disminuiría la prevalen-

cia pasada la edad de la adolescencia, como se describió en un estudio realizado en la India en el que se demostró que la microfilaremia era más alta alrededor de los 20 años y luego decrecía²³. Sin embargo, estudios posteriores demostraron que la prevalencia de la microfilaremia por *W. bancrofti* no sólo no declinaba con la edad, sino que incluso mostraba un ligero incremento²⁴, confirmando el fenómeno de inmunotolerancia. Por el contrario, si la infección se adquiere de joven o de adulto suele haber una evidente sintomatología aguda inflamatoria inicial (linfangitis, orquitis, orquiepididimitis) de carácter recurrente y el daño linfático crónico se desarrollará muchos años después. Esta tendencia a desarrollar enfermedad aguda se ha interpretado como intolerancia a los antígenos filariales debido a que estas personas no nacieron de madres previamente infectadas por filarias o no se expusieron en la infancia.

Un cuadro de especial mención en área endémica es el de los jóvenes que presentan un cuadro de eosinofilia pulmonar tropical, con sintomatología pulmonar muy marcada, títulos muy altos de anticuerpos antifilariales pero con microfilaremia indetectable. Paralelamente, en la oncocercosis el cuadro clínico de la dermatitis liquenificada (*sowda*) se asocia a una reacción inflamatoria localizada en extremidad inferior, donde las microfilarias son extremadamente difíciles de encontrar.

Por tanto, hay 2 patrones inmunológicos opuestos:

– El del tolerante al parásito. Representado por la mayoría de los sujetos que viven en área endémica de alta transmisión que son in-

fectados en la infancia y que siguen recibiendo picaduras infectivas a lo largo del tiempo. Suelen permanecer asintomáticos hasta estadios avanzados de la enfermedad, cuando la carga parasitaria es muy elevada y la microfilaremia es muy evidente.

– El del intolerante al parásito. Representado por sujetos de mayor edad y expuestos ocasionalmente, como ocurre en los viajeros internacionales/expatriados o en los autóctonos que, viviendo en zonas urbanas o sin transmisión, visitan áreas de alta transmisión. Suelen presentar síntomas precoces y graves, y paradójicamente la microfilaremia es muy escasa o indetectable pero con títulos muy altos de anticuerpos circulantes^{11,25}.

Otro elemento importante es el factor vascular endotelial de crecimiento (VEGF), que se encuentra elevado en sujetos con filariasis linfática en los que la enfermedad ha evolucionado más agresivamente. Específicamente, y según algunos estudios, el VEGF-A está incrementado en pacientes con hidrocele y el VEGF-C en aquellos con linfedema. Todo ello sugiere una base genética en cuanto al riesgo de desarrollar manifestaciones más floridas en la filariasis²⁶⁻²⁸.

En los últimos años se ha estudiado el papel que juega la bacteria endosimbiótica obligada intracelular *Wolbachia*, presente en todas las filarias excepto en *Loa loa*. Su importancia radica en que esta bacteria es necesaria para el crecimiento, desarrollo, embriogénesis y supervivencia de las filarias. Además, tras la muerte del helminto adulto o de las microfilarias, se liberan los antígenos de *Wolbachia* a la sangre, lo que puede favorecer la linfangiogénesis, la proliferación endotelial linfática y la dilatación de los vasos linfáticos^{29,30}, por lo que su eliminación constituye una nueva diana terapéutica³¹.

Onchocerca volvulus

Tras la picadura de un *Simulium* infectado, las larvas infecciosas son depositadas en la piel del hombre, donde se transformarán en adultos pasados unos 6-12 meses. Los adultos vivirán ovillados hasta 15 años en nódulos subcutáneos liberando microfilarias microscópicas que migran a través del tejido subcutáneo, conjuntival e intraocular. Las microfilarias subcutáneas, que viven entre 6-24 meses, serán ingeridas por las moscas, completando así el ciclo.

La patogenia se caracteriza por la sustitución del colágeno y fibras elásticas por fibroblastos, con lo que la piel adquiere una característica apariencia envejecida.

Las macrofilarias viven encapsuladas en los nódulos (oncocercomas) sin producir sintomatología. Las microfilarias vivas jóvenes migran a través de la piel y del ojo sin que aparentemente se vean afectadas por la respuesta inmune o inflamatoria del hospedador, pero las microfilarias moribundas producen una marcada respuesta inflamatoria (no está claro qué es lo primero, si la muerte o la inflamación) cutánea y ocular. La severidad de la oncodermatitis está directamente relacionada con la actividad citoadherente y la proliferación celular del huésped, e inversamente correlacionada con la carga de microfilarias³² mediante un fenómeno de inmunointolerancia a los antígenos de *Onchocerca* y no a los de *Wolbachia*³³. Sin embargo, tanto los antígenos de *Onchocerca* como los de *Wolbachia* liberados durante la muerte de las microfilarias son los responsables de la inflamación corneal y de la eventual ceguera^{30,34}. La ceguera, característicamente, es mucho más frecuente en las áreas de sabana que en las de zona tropical.

Loa loa

Las larvas infecciosas se transmiten al hospedador tras la picadura infectiva del tábano *Chrysops*, cuyos hábitos alimenticios son exclusivamente diurnos¹⁶. Tras 6-12 meses las larvas van madurando hasta convertirse en adultos muy móviles que migran a través del tejido subcutáneo y de la conjuntiva. Los gusanos adultos pueden vivir hasta 17 años, liberando microfilarias al torrente sanguíneo,

desde el que pueden ser ingeridas por el vector al alimentarse con la sangre y así completar el ciclo.

Se postula que la mayoría de las manifestaciones clínicas están mediadas inmunológicamente. Así, los angioedemas subcutáneos se deben a la reacción de hipersensibilidad del adulto migrando a través del tejido subcutáneo y a la eliminación de las microfilarias. La afectación sistémica más grave deriva de la respuesta inmune del hospedador frente a los antígenos del parásito, en forma de miocardiopatía en pacientes con eosinofilia intensa, nefropatía por depósito de inmunocomplejos o encefalitis por presencia de microfilarias en el líquido cefalorraquídeo.

Mansonella spp.

Las larvas infectivas de *Mansonella* se transmiten al hospedador a través de la picadura de *Culicoides*. Tras un período de meses a años estas larvas se transformarán en helmintos adultos y liberarán microfilarias que residen en la capa dérmica superior y en capas colágenas de la piel.

Mansonella está bien adaptada al hospedador y provoca una mínima reacción inflamatoria en ausencia de tratamiento. Sin embargo, con la terapia filaricida aparecen reacciones inflamatorias alrededor del gusano adulto y microfilarias, lo que sugiere que el parásito está liberando antígenos a los que responde el sistema inflamatorio del hospedador.

Espectro clínico

Las filariasis pueden producir una amplia variedad de manifestaciones clínicas, que van desde casos aparentemente asintomáticos hasta manifestaciones más graves. En general, la importancia clínica de esta enfermedad viene dada por la elevada morbilidad a la que se asocia, sobre todo en zonas endémicas, donde producen gran discapacidad y deformidad, lo que conlleva un impacto socioeconómico muy importante.

De manera general, sospecharemos una filariasis en cualquier sujeto que provenga de área endémica y presente alguna de estas manifestaciones:

- Manifestaciones cutáneas (linfangitis, edema, prurito, presbidermia, etc.): *W. bancrofti*, *B. malayi/timori*, *O. volvulus*, *L. loa* y *Mansonella* spp.
- Manifestaciones oculares (epifora, conjuntivitis, queratitis, pérdida de visión): *O. volvulus* y *L. loa*.
- Afectación genitourinaria (adenopatías inguinales, hidrocele, orquitis, epididimitis, quilituria): *W. bancrofti*, *B. malayi/timori* y *O. volvulus*.
- Afectación respiratoria (asma, disnea): *W. bancrofti* y *B. malayi/timori*.
- Afectación del sistema nervioso central (SNC) (meningitis eosinofílica): *L. loa*.
- Afectación cardíaca (miocarditis, pericarditis): *Mansonella* spp.
- Afectación articular (artralgias): *Mansonella* spp.

Aunque es frecuente que cursen con eosinofilia, no es imprescindible. Una marcada eosinofilia en sangre periférica suele acompañar a las filariasis hemolinfáticas, por lo que se tendrá en cuenta a la hora del diagnóstico diferencial de una eosinofilia, incluso asintomática, especialmente en inmigrantes de África Subsahariana. También hay que recordar que en este tipo de pacientes, muy especialmente en los inmigrantes del golfo de Guinea, es muy frecuente la parasitación mixta por varias filarias.

Desde el punto de vista clínico, las filariasis se dividen en: a) linfáticas: *W. bancrofti*, *B. malayi/timori*; b) cutáneo-oculares: *O. volvulus* y *L. loa*, y c) inespecíficas: *M. perstans*, *M. ozzardi* y *M. streptocerca*. Las manifestaciones clínicas están resumidas en la tabla 2. Hay que re-

Tabla 2
Manifestaciones clínicas de las filarias humanas más importantes

Filaria	Afectación cutánea	Afectación ocular	Afectación sistémica
<i>Wuchereria bancrofti</i>	Adenolinfangitis, linfedema		Fiebre filarial (fase aguda) Genitourinaria (orquitis, funiculitis, epididimitis, hidrocele, quiluria, hematuria) Articular (monoartritis) Eosinofilia pulmonar tropical
<i>Brugia malayi/B. timori</i>	Igual que <i>W. bancrofti</i>		Igual que <i>W. bancrofti</i>
<i>Onchocerca volvulus</i>	Prurito Presbidermia Piel de leopardo Nódulos subcutáneos Sowda	Queratitis Iridociclitis Lesión del nervio óptico	
<i>Loa loa</i>	Edema de Calabar	Migración por conjuntiva Nódulos en conjuntiva Edema parpebral Ptosis	Cardíaca (miocarditis, fibrosis) Renal (depósito de inmunocomplejos) Sistema nervioso (meningitis)
<i>Mansonella perstans</i>	Angioedema		Articular (artalgias) Cardíaca (pericarditis)
<i>Mansonella streptocerca</i>	Despigmentación, dermatitis papulonodular		
<i>Mansonella ozzardi</i>	Urticaria		Articular (artralgias)

cordar que la sintomatología clásica descrita en los habitantes en zonas endémicas puede diferir de la sintomatología descrita en viajeros o en personas no inmunes.

Wuchereria bancrofti y *Brugia malayi/timori*

Pueden cursar con microfilaremia asintomática, con manifestaciones agudas como la fiebre filarial (episodios autolimitados de fiebre sin otros síntomas acompañantes) o la adenolinfangitis. Las manifestaciones crónicas son secundarias a la obstrucción de la circulación linfática. La más característica es el linfedema, habitualmente en miembros inferiores y escroto, que tiene gran tendencia a la sobreinfección bacteriana y puede evolucionar a elefantiasis. También puede producir patología testicular (hidrocele, epididimitis) o renal (quiluria y hematuria). Aunque todas las especies que producen filariasis linfática cursan de manera similar, las manifestaciones producidas por las especies de *Brugia* spp. suelen ser más leves, sin afectación escrotal y están limitadas a miembros inferiores.

La eosinofilia pulmonar tropical aparece en el 0,5% de las filariasis linfáticas y es más típica de varones jóvenes. Está causada por una reacción inmunológica desencadenada por las microfilarias presentes en los pulmones y cursa con tos no productiva, eosinofilia, febrícula y patrón intersticial en la radiografía de tórax. Característicamente no se encuentran microfilarias en sangre y los anticuerpos antifilaria están presentes a títulos altos.

En viajeros raramente se presentan como microfilaremia asintomática y son más susceptibles de cursar con hepatoesplenomegalia, linfadenitis y edema, que característicamente suele ser reversible³⁵.

Onchocerca volvulus

Produce clínica fundamentalmente cutánea, subcutánea y en estructuras oculares. Las microfilarias sobreviven en la piel de 12-18 meses, tras lo cual mueren produciendo una reacción local consistente en prurito, dermatitis papular y *sowda*.

Los pacientes crónicamente infectados pueden presentar afectación cutánea en forma de despigmentación de la piel (piel de leopar-

do), o pérdida de estructuras elásticas cutáneas y envejecimiento prematuro de ésta (presbidermia). También son típicos los nódulos subcutáneos (oncocercomas) donde viven los helmintos adultos, localizados típicamente sobre prominencias óseas y distribuidos característicamente en hemisferio superior en América y en hemisferio inferior en África. Las manifestaciones visuales en la oncocercosis incluyen la queratitis puntiforme o esclerosante, la iridociclitis, y las lesiones retinianas y del nervio óptico, que pueden producir pérdida de visión. Estas manifestaciones son el resultado de la migración de microfilarias a los tejidos oculares y de la posterior respuesta provocada por la muerte de éstas. Es obligada, por tanto, una valoración oftalmológica completa que incluya el examen con lámpara de hendidura para investigar la presencia de alteraciones oculares características.

En viajeros suele cursar fundamentalmente con prurito y dermatitis, pero es extremadamente infrecuente que presenten nódulos o afectación ocular³⁶.

Loa loa

Suele cursar de forma asintomática, presentando exclusivamente eosinofilia y microfilaremia. Cuando produce sintomatología, ésta se caracteriza por la presencia de angioedema en miembros superiores o cara y de carácter transitorio (edema de Calabar). La afectación ocular se produce por la migración del adulto a través de la conjuntiva ocular, causando inflamación y edema conjuntival transitorio.

En viajeros suele ser más frecuentemente sintomática y cursa, sobre todo, con síntomas relacionados con la respuesta inmune, fundamentalmente edema de Calabar, prurito, urticaria y asma³⁷, así como migración de la larva por el globo ocular³⁸. En este tipo de pacientes difícilmente se detectan microfilarias en sangre, ya que la carga de microfilarias es baja.

Mansonella spp.

M. perstans y *M. ozzardi* cursan de forma asintomática o con síntomas inespecíficos secundarios a la respuesta inmune (prurito, ar-

Tabla 3
Localización de las microfilarias para el diagnóstico parasitológico

Filaria	Sangre (sangre anticoagulada, técnicas de concentración)	Piel (pellizcos cutáneos, técnica de cámara húmeda)
<i>Wuchereria bancrofti</i> ^a	Sí	No
<i>Brugia malayi</i> ^b		
<i>Brugia timori</i> ^c		
<i>Onchocerca volvulus</i> ^d	No	Sí
<i>Mansonella streptocerca</i> ^d		
<i>Loa loa</i> ^e	Sí	No
<i>Mansonella ozzardi</i> ^d		
<i>Mansonella perstans</i> ^d		

^aExtracción nocturna (de 21-03 h) (ciclo periódico nocturno). Extracción diurna (ciclo subperiódico diurno) si el paciente proviene del Pacífico sur y en las islas de Andamán y Nicobar (India).

^bExtracción nocturna y diurna (ciclo periódico nocturno y subperiódico nocturno).

^cExtracción nocturna (ciclo periódico nocturno).

^dExtracción a cualquier hora del día (sin ciclo periódico).

^eExtracción diurna (ciclo periódico diurno con pico a mediodía).

tralgias, fiebre) y raramente con síntomas más específicos (edemas tipo Calabar o pericarditis en *M. perstans*). *M. streptocerca* puede producir alteraciones cutáneas similares a las de la oncocercosis que dificultan el diagnóstico.

Aunque hay pocos casos descritos en la literatura en viajeros, en general cursan más frecuentemente con edemas y afectación sistémica que en sujetos inmunes^{39,40}.

Diagnóstico parasitológico

Hay varias técnicas de laboratorio que se utilizan en el diagnóstico. La visualización de microfilarias en sangre o en piel es la manera más frecuente de diagnóstico y permite la identificación de las distintas especies⁴¹ (tabla 3).

Identificación morfológica

Para la correcta detección de las microfilarias en sangre es necesario tener en cuenta la periodicidad y, ante la duda, extraer siempre sangre por la mañana y por la noche. En el caso de *W. bancrofti* la muestra de sangre debe recogerse entre las 21 h de la noche y las 3 de la madrugada, y a mediodía para *L. loa*. *Mansonella* spp. no tiene periodicidad, por lo que la extracción sanguínea puede realizarse a cualquier hora (tabla 3). Se deben extraer al menos 5-10 ml de sangre anticoagulada. La sangre se somete a un proceso de concentración, bien por microfiltrado o bien por lisis-centrifugación y posteriormente se tiñen los frotis realizados con colorante de Giemsa. Es muy importante cuantificar el número de microfilarias por mililitro de sangre.

Para identificar microfilarias en la epidermis se realizan pellizcos cutáneos (*skin snips*), generalmente de 4 a 6, restringidos a las capas superiores y evitando el sangrado, en varias zonas corporales según sea el origen del paciente (escápulas y lóbulos auriculares en pacientes del continente americano, y glúteos y gemelos en africanos)⁴². Las muestras se depositan en un portaobjetos con una gota de suero salino y se observan al microscopio pasados unos minutos. Se recomienda reobservar las muestras pasadas 8-12 h (mantenidas en cámara húmeda) si la primera observación hubiera sido negativa. Posteriormente se tiñen las muestras con colorante de Giemsa. Es muy importante cuantificar el número de microfilarias por pellizco cutáneo. Aunque es una técnica de alta especificidad, es inadecuada para detectar infecciones precoces o en situaciones de escasa micro-

filaremia (incluidos viajeros/expatriados), ya que se precisan al menos 1,5 años para que se produzcan el suficiente número de microfilarias para ser detectadas al microscopio en una muestra de piel^{35,43}. La exploración intraocular mediante lámpara de hendidura puede revelar la presencia de microfilarias móviles en el humor acuoso o vítreo.

Ocasionalmente se puede identificar el helminto adulto, en el caso de *L. loa* migrando por la conjuntiva o en el caso de *O. volvulus* si ha sido extirpado un oncocercoma. Una ecografía escrotal puede poner de manifiesto la existencia de filarias adultas en el epidídimo. La radiografía simple de partes blandas o la mamografía puede revelar la existencia de microfilarias calcificadas. Una tomografía computarizada, o una resonancia magnética, o una linfangiografía valoran el grado de obstrucción linfática.

Detección antigénica

Es de elección para el diagnóstico de las filariasis linfáticas, ya que es una técnica muy sensible y específica que permite identificar infecciones latentes. Se realiza mediante técnicas de inmunocromatografía en tarjeta y, por ello, es una herramienta muy útil para realizar mapeos de la enfermedad y calcular prevalencias antes y después de llevar a cabo el control en masa⁴⁴. La cantidad de antígeno Og4C3 se correlaciona con la intensidad de la parasitación y con la respuesta al tratamiento efectivo⁴⁵.

Para la oncocercosis se está probando un prometedor test antigénico que es capaz de detectar no sólo el 100% de todos los pacientes con *skin snips* positivos, sino también un altísimo porcentaje de sujetos con antígeno filarial en orina que tienen *skin snips* negativos. Este test ha demostrado una especificidad del 100% entre la población no endémica y no tiene reacciones cruzadas con otros parásitos, por lo que sería de extrema utilidad en viajeros⁴⁶.

Los test para detectar antígenos circulantes de *L. loa* están en desarrollo, aunque los resultados preliminares no han ofrecido elevada sensibilidad y especificidad⁴⁷.

Detección de anticuerpos

La serología para las filariasis tiene un valor limitado, ya que puede presentar reactividad cruzada con *Strongyloides stercoralis* y otros helmintos tisulares. Permanecen positivos tiempo después de la infección y no es una técnica que diferencie una infección actual de una infección pasada, lo que hace que para poblaciones endémicas ofrezca muy poca información. Sin embargo, son muy útiles para descartar una infección en viajeros y expatriados.

En los últimos años se ha desarrollado la cuantificación de subclases de IgG (IgG4 específica) como un marcador sensible de infección activa por *W. bancrofti*^{48,49}. Los resultados iniciales en la detección de anticuerpos frente a *O. volvulus* mediante inmunocromatografía en tarjeta han sido muy prometedores⁵⁰.

Para *L. loa* se han desarrollado varias pruebas serológicas utilizando técnicas de ELISA⁵¹ de inmunoblot⁵² o de inmunoprecipitación de luciferasa⁵³.

Técnicas moleculares

El diagnóstico de filariasis en viajeros procedentes de áreas endémicas puede ser particularmente complicado debido a la baja carga parasitaria y a la presentación clínica atípica. En los últimos años se han desarrollado técnicas moleculares como la PCR a tiempo real, que han demostrado ser igual de sensibles (PCR en sangre) en la detección de microfilaremia por *W. bancrofti* y *L. loa* comparado con el filtrado de sangre y superior (PCR en piel) para la detección de microfilarias en la detección de *O. volvulus* comparado con el examen de piel al microscopio. Estos datos son muy prometedores porque precisan de menor cantidad de sangre o tejido que en los análisis

Tabla 4
Tratamiento individual de las filarias humanas más importantes

Filarias	Fármaco elección	Alternativa	Consideraciones
<i>Wuchereria bancrofti</i>	DEC 6 mg/kg/día en 3 dosis × 12 días ± doxiciclina 100-200 mg/día × 6-8 semanas	Albendazol en du (400 mg) + ivermectina en du (150-200 µg/kg)	Valorar DEC en dosis creciente DEC contraindicada en embarazo Doxiciclina contraindicada en niños y embarazadas
<i>Brugia malayi</i> / <i>B. timori</i>	Igual que <i>W. bancrofti</i>		
<i>Onchocerca volvulus</i>	Ivermectina 150 µg/kg du, repetir cada 6-12 meses hasta asintomático	Doxiciclina 100-200 mg/día × 6 semanas seguido de ivermectina 150 µg/kg du (valorar necesidad de repetir pauta)	Ivermectina contraindicada en el 1.º trimestre de embarazo
<i>Loa loa</i>	DEC 9 mg/kg/día en 3 dosis × 12 días (valorar necesidad de repetir pauta)	Albendazol 400 mg/día × 3 semanas seguido de DEC 6-9 mg/kg/día en 3 dosis × 12 días si alta carga de microfilarias en sangre	Considerar DEC en dosis creciente DEC contraindicada en embarazo
<i>Mansonella perstans</i>	Albendazol 400 mg/12 h × 10 días	Doxiciclina 200 mg/día × 6 semanas Mebendazol 100 mg/12 h × 30 días	Doxiciclina contraindicada en niños y embarazadas
<i>Mansonella streptocerca</i>	DEC 6 mg/kg/día en 3 dosis × 12 días		DEC contraindicada en embarazo
<i>Mansonella ozzardi</i>	Ivermectina 200 µg/kg du		

DEC: dietilcarbamacina; du: dosis única.

convencionales y además no requieren personal con experiencia en parasitología para su realización⁵⁴, lo que facilitaría el diagnóstico en zonas no endémicas. En los últimos años se ha desarrollado una técnica de PCR anidada que es capaz de distinguir entre distintas especies de filarias (*O. volvulus*, *M. ozzardi* y *M. perstans*), altamente sensible y específica, y particularmente útil en casos de baja carga parasitaria y en lugares donde las especies coexisten⁵⁵.

Test de provocación

La administración de dietilcarbamacina (DEC) (50-100 mg) por vía oral o en parche dérmico es un método alternativo no invasivo para el diagnóstico de oncocercosis que se puede utilizar cuando los pellizcos cutáneos son negativos y si no hay afectación ocular (ya que podría producirse un empeoramiento súbito). Este test muestra si se desencadena una respuesta inflamatoria tras la muerte de las microfilarias: el paciente refiere aumento de los síntomas cutáneos en las 24-48 h siguientes a la administración de la DEC (test de Mazzotti). Es de utilidad en expatriados y tiene una sensibilidad mayor al 90%^{56,57}.

Tratamiento

Para la correcta elección del tratamiento es importante valorar: a) la presencia de coinfecciones por distintas filarias; b) la carga parasitaria (cantidad de microfilarias por mililitro de sangre o por pellizco cutáneo); c) la afectación linfática u ocular avanzada; d) si la filaria posee la bacteria endosimbótica *Wolbachia*, y e) si se trata de un enfermo residente de manera permanente en área endémica o se trata de un inmigrante o un viajero (que, en general, no sufrirá reinfecciones).

El tratamiento general de las filariasis puede requerir el uso de antihistamínicos y corticoides para reducir las reacciones alérgicas a los componentes de las microfilarias que mueren, especialmente en las infecciones causadas por *L. loa*. La bacteria endosimbótica *Wolbachia* es una diana terapéutica potencial: la adición de doxiciclina 100 o 200 mg/día durante 6-8 semanas en las filariasis linfáticas y en la oncocercosis produce una reducción tanto de los adultos como de las microfilarias^{58,59}. El uso de tetraciclinas está contraindicado en emba-

Tabla 5
Tratamiento de masas de las filariasis humanas más importantes

	África	Resto del mundo
Filariasis linfática	Ivermectina 150 µg/kg du + albendazol 200 mg du anual al menos durante 5 años	DEC 6 mg/kg du + albendazol 200 mg du anual al menos durante 5 años
Oncocercosis	Ivermectina 150 µg/kg du anual al menos durante 15 años	Ivermectina 150 µg/kg du anual hasta que la transmisión esté interrumpida

du: dosis única.

razadas y niños menores de 8 años, habiéndose probado con éxito en estos grupos como alternativa a la rifampicina y la clofazimina⁶⁰ (tablas 4 y 5).

Wuchereria bancrofti y *Brugia malayi/timori*

El tratamiento de elección de un caso importado es la DEC: 6 mg/kg/día, repartido en 3 tomas al día durante 12 días. Para pacientes con elevada carga parasitaria se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis baja e ir aumentando progresivamente: 1.º día 50 mg, 2.º día 50 mg 3 veces al día, 3.º día 100 mg 3 veces al día y del 4-14.º día 6 mg/kg/día, repartido en 3 tomas al día⁶⁰.

En los pacientes muy sintomáticos se puede asociar a la DEC la toma de doxiciclina (100-200 mg/día) durante 4-6 semanas⁶¹.

En la población residente en área endémica se han realizado múltiples estudios comparando la administración de DEC en dosis única (6 mg/kg) con la clásica de 12-14 días en dosis ascendente y, aunque parece que los cursos de 12-14 días aclaran más rápidamente la microfilaremia, a la larga tienden a igualarse^{62,63}. Teniendo en cuenta otros factores, como el coste, la presencia de efectos secundarios o el cumplimiento, se tiende a recomendar la pauta en dosis única. Esta dosis única de DEC puede repetirse cada 6-12 meses en los sujetos que continúen infectados. La asociación con una dosis única de albendazol (400 mg) potencia el efecto macrofilaricida. La pauta de dosis única de DEC asociada o no a dosis única de albendazol (400

mg) se recomienda siempre que el paciente viva en área endémica, no exista coinfección con *O. volvulus* ni *L. loa* y no presente mucha sintomatología⁵⁵. En estos supuestos se recomienda la combinación de una dosis única de albendazol (400 mg) con dosis única de ivermectina (150-200 µg/kg), pero no es tan eficaz contra los helmintos adultos⁶⁴.

Para el tratamiento de la eosinofilia pulmonar tropical, el fármaco de elección es DEC: 6 mg/kg/día repartido en 3 tomas al día, durante 12-21 días, no aceptándose en este caso la dosis única. Las recidivas se tratan con un segundo curso de DEC, a la que se le puede asociar albendazol (400 mg/12 h, durante 3 semanas)⁶⁵.

Onchocerca volvulus

El tratamiento de elección es la ivermectina: dosis única de 150 µg/kg repetida cada 6-12 meses hasta la curación (hasta quedar asintomático, generalmente durante varios años, hasta 10). Incluso la ivermectina, que es un microfilaricida muy lento (lo que evita la muerte masiva de las microfilarias y la consiguiente suelta antigénica), puede producir reacciones cutáneas en sujetos con alta carga parasitaria.

La DEC no debe utilizarse en *O. volvulus* debido al riesgo de efectos oculares secundarios a la rápida muerte de las microfilarias. La suramina, que inicialmente se utilizó como macrofilaricida, hoy día no se utiliza por su alta toxicidad.

El tratamiento con doxiciclina 100-200 mg/día durante 6 semanas seguido de una dosis única de 150 µg/kg de ivermectina se ha asociado con la ausencia de microfilarias en piel durante 19 meses y la eliminación total de *Wolbachia*, lo que evitaría la necesidad de dosis repetidas durante años⁶⁶.

La moxidectina podría convertirse en el tratamiento de elección en el futuro, por su mayor eficacia y menor toxicidad en comparación con la ivermectina⁶⁷.

Loa loa

El tratamiento de elección de un caso con muy baja carga parasitaria es la DEC: 6 mg/kg/día, repartido en 3 tomas al día durante 12 días. Al igual que en el caso de las filariasis linfáticas, en sujetos con moderada carga parasitaria se recomienda la pauta escalonada de DEC: 1.º día 50 mg, 2.º día 50 mg 3 veces al día, 3.º día 100 mg 3 veces al día y del 4-14.º día 9 mg/kg/día repartido en 3 tomas al día. Los corticoides (prednisolona 20 mg/día desde 3 días antes de iniciar el tratamiento hasta 3 días después de iniciarlo) se suelen asociar para evitar la aparición de efectos secundarios⁶⁰. Con relativa frecuencia se precisa de la repetición de ciclos para conseguir la curación. La ivermectina a dosis altas (400 µg/kg) tiene un alto poder filaricida, pero se asocia a un mayor riesgo de encefalopatía.

En pacientes con una alta carga parasitaria (> 2.500-3.000 microfilarias/ml) existe un riesgo importante de reacciones adversas severas (por la rápida muerte de las microfilarias) y de meningoencefalitis (por la migración ectópica al SNC). En estos casos se recomienda disminuir primero la carga parasitaria con albendazol (400 mg/día durante 3 semanas) para después administrar DEC^{68,69}. También se ha utilizado ivermectina seguida de DEC, pero se prefiere albendazol debido a su efecto más lento y menor riesgo de provocar encefalopatía^{70,71}. En casos excepcionales se puede disminuir la microfilaremia mediante aféresis de sangre periférica⁷².

Se puede realizar la extracción quirúrgica del gusano adulto cuando pasa por la conjuntiva ocular, pero no es imprescindible, ya que el gusano migrando por el ojo no produce daño ocular.

Hay que tener muy en cuenta que en la mayoría de los países donde *L. loa* es endémica coexiste *O. volvulus*, por lo que se descartará sistemáticamente la presencia de esta segunda filaria antes de iniciar el tratamiento. Hay que tener en cuenta que la DEC puede provocar una reacción de Mazzoti e incluso ceguera en los pacientes

con oncocercosis. Por otra parte, el tratamiento con ivermectina se asocia a mayor riesgo de encefalopatía en los pacientes con loasis. Por tanto, el tratamiento de esta coinfección es complejo: se recomienda disminuir lo máximo posible la carga parasitaria de *L. loa* con albendazol 400 mg/día durante 3 semanas, para después tratar *O. volvulus* con ivermectina asociado o no a doxiciclina.

Mansonella spp.

– *Mansonella perstans*. No hay un tratamiento óptimo aprobado, aunque en general se recomienda albendazol (400 mg/12 h durante 10 días) o mebendazol (100 mg/12 h durante 30 días). La ivermectina ha demostrado poca eficacia, aunque dosis repetidas pueden reducir la microfilaremia. La DEC es de eficacia variable y rara vez conduce a la eliminación de las microfilarias mantenida en el tiempo. En los últimos años se ha probado con éxito la doxiciclina (200 mg/día durante 6 semanas), por lo que es posible que en un futuro sea el tratamiento de elección^{31,61}.

– *Mansonella ozzardi*. DEC no tiene efecto. Una dosis única de 200 µg de ivermectina reduce la densidad de microfilarias y produce reducción de micro y macrofilaremia a corto y largo plazo⁷³.

– *Mansonella streptocerca*. DEC (6 mg/kg/día durante 12 días) es el fármaco de elección al ser potencialmente curativa frente al gusano adulto y las microfilarias. La ivermectina es activa sólo frente a las microfilarias⁶⁰.

Prevención y control

En el año 2000, la OMS estableció el "Programa para la eliminación de las filariasis linfáticas", cuyo objetivo era erradicar la enfermedad para el año 2020 (fig. 2)⁵⁸. De los 72 países en los que la filariasis linfática está considerada endémica, 53 han implementado la administración en masa de fármacos para parar la transmisión¹⁰. La administración en masa de fármacos en áreas endémicas demostró ser más coste-efectiva que la detección y tratamiento de los individuos infectados. El programa de la OMS tiene 2 objetivos fundamentales: a) la interrupción de la transmisión mediante la administración de medicamentos eficaces a toda la población en riesgo de padecer la enfermedad, conocida como *administración de fármaco en masa*, y por otro lado, b) la mejora de las condiciones y prevención de las complicaciones en los sujetos que ya padecen la enfermedad (fomentando la higiene de la piel en caso de linfedema, o facilitando la cirugía a los hombres con hidrocele). La interrupción de la transmisión de la filariasis linfática sólo puede conseguirse si toda la población en riesgo es tratada en masa por un período lo suficientemente largo como para asegurar la reducción en el nivel de la microfilaremia hasta un punto tal en el que la transmisión ya no sea factible. Para ello, debe administrarse 1 vez al año durante al menos 5 años, con una cobertura de al menos el 50% de la población en riesgo. Se utiliza una dosis de la combinación de DEC 6 mg/kg + albendazol 400 mg o en áreas de coendemicidad con *O. volvulus* se utiliza la combinación de 1 dosis de ivermectina 150 µg/g + albendazol 400 mg (tabla 4). Se han utilizado con mucho éxito las campañas que proporcionan a la población sal enriquecida con DEC (1-3 g de DEC por kg de sal). La terapia con doxiciclina frente a *Wolbachia* para el control de la filariasis en el ámbito comunitario se ve comprometida por la duración prolongada del tratamiento y por sus efectos secundarios en niños y embarazadas⁷⁴.

Los programas APOC (African Programme for Onchocerciasis Control, creado en 1995) y OEPA (Onchocerciasis Elimination Programme for Americas, creado en 1991) se basan en la administración de ivermectina para el control de la oncocercosis, aunque con desiguales resultados. El éxito ha sido mayor en América que en África, debido a la menor eficacia del vector, a la menor proporción de población en riesgo y al tratamiento más corto en América⁷⁵. En cualquier caso, ambos programas llevan más de 20 años funcionando y, por ello, han

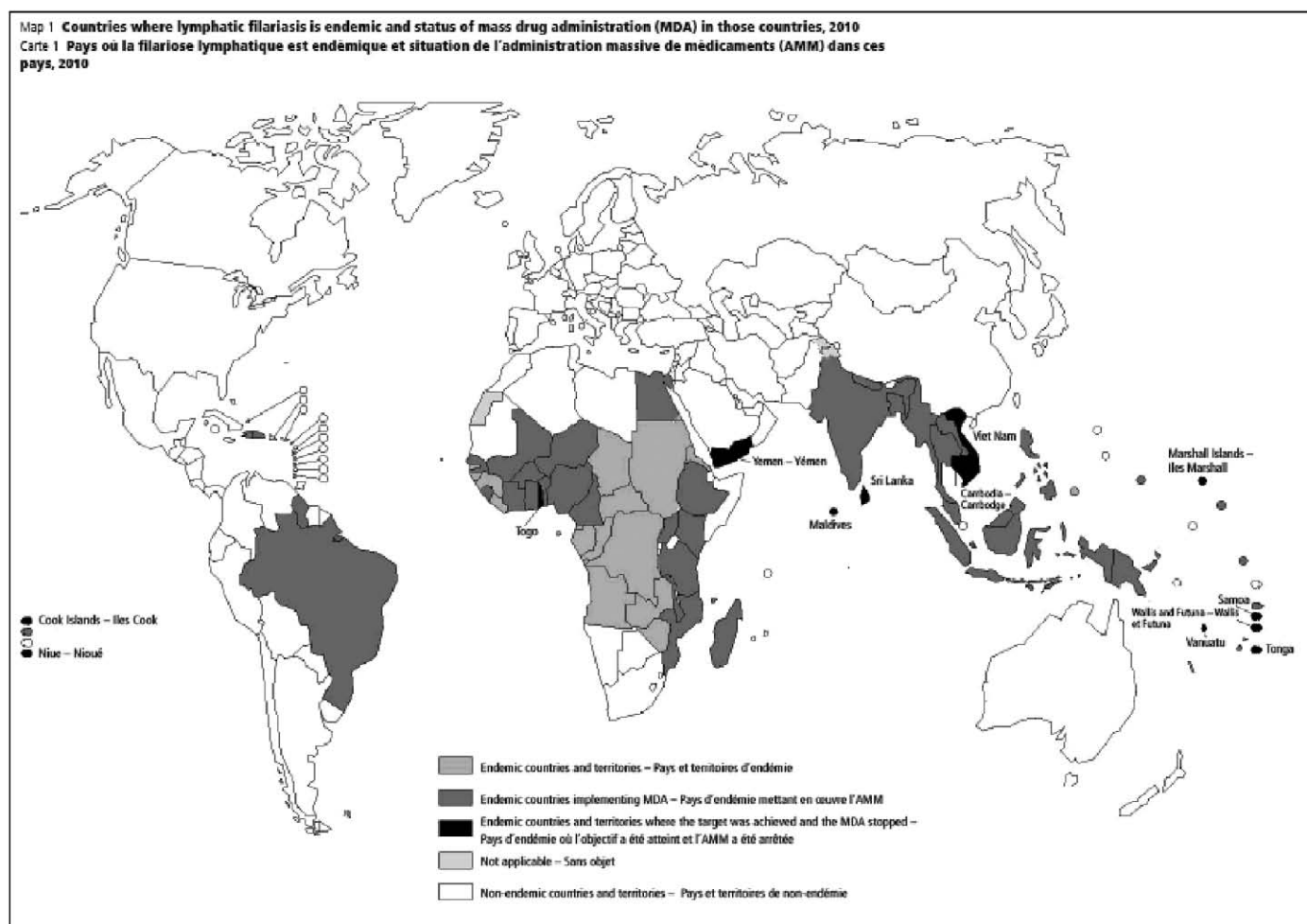


Figura 2. Estado del tratamiento en masa para la filarioris linfática (2010). Fuente: WHO.

disminuido los casos en inmigrantes provenientes de zona endémica en las consultas de medicina tropical en España². No obstante, han aparecido resistencias a la ivermectina que explican las bajas tasas de éxito documentadas en Ghana y Sudán⁷⁶. A estos programas se ha añadido el programa OCP (Onchocerciasis Control Programme) de eliminación de vectores⁷⁷.

Un problema importante que hay en algunas zonas forestales de África Central y Sudán, en las que la oncocercosis coexiste con loasis, es el riesgo de reacciones adversas neurológicas relacionadas con la ivermectina. En estos casos, la terapia anti-*Wolbachia* tiene su beneficio, aunque es inactiva frente a *L. loa* debido a la ausencia de *Wolbachia* en esta filarioris⁷⁸. De esta manera se ha establecido un consorcio específico (A-WOL, antiwolbachia consortium) para intentar resolver ambos problemas y para desarrollar nuevas terapias frente a *Wolbachia* que puedan ser útiles en cuanto a administración masiva^{79,80}.

Debido a los tratamientos prolongados necesarios para el control de masas y el aumento de resistencias, se están produciendo importantes avances en el desarrollo de vacunas frente a las filarias que pudieran ayudar a mantener el control. En los últimos años se han conseguido progresos en vacunas, tanto in vitro como en animales de experimentación, con resultados prometedores, aunque actualmente no se dispone de su uso en humanos. Es el caso de la vacuna frente a *O. ochengi* (filaria relativamente cercana a *O. volvulus*) en ovejas⁸¹ o frente a *B. malayi* en roedores⁸². La esperanza es que este grupo de enfermedades sea capaz de provocar el interés farmacéutico suficiente como para que dejen de ser enfermedades desatendidas en un futuro próximo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Hotez PJ, Molyneux DH, Fenwick A, Kumaresan J, Sachs SE, Sachs JD, et al. Control of neglected tropical diseases. *N Engl J Med.* 2007;357:1018-27.
- Norman FF, Pérez de Ayala A, Pérez-Molina JA, Monge-Maillou B, Zamarron P, López-Vélez R. Neglected tropical diseases outside the tropics. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4:e762.
- Tan LH, Fong MY, Mahmud R, Muslim A, Lau YL, Kamarulzaman A. Zoonotic *Brugia pahangi* filarioris in a suburbia of Kuala Lumpur City, Malaysia. *Parasitol Int.* 2010;60:111-3.
- Bain O, Otranto D, Diniz DG, Dos Santos JN, De Oliveira NP, Frota de Almeida IN, et al. Human intraocular filarioris caused by *Pelecitus* sp. nematode, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2011;17:867-9.
- Koehsler M, Soleiman A, Aspöck H, Auer H, Walochnik J. *Onchocerca jakutensis* filarioris in humans. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:1749-52.
- Uni S, Boda T, Daisaku K, Ikura Y, Maruyama H, Hasegawa H, et al. Zoonotic filarioris caused by *Onchocerca dewittei japonica* in a resident of Hiroshima Prefecture, Honshu, Japan. *Parasitol Int.* 2010;59:477-80.
- Orihel TC, Eberhard ML. Zoonotic filarioris. *Clinical Microbiology Reviews.* 1998;11:366-81.
- Otranto D, Sakru N, Testini G, Gurlu VP, Yakar K, Lia RP, et al. Case report: first evidence of human zoonotic infection by *Onchocerca lupi* (Spirurida, Onchocercidae). *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* 2011;84:55-8.
- Montoya-Alonso JA, Mellado I, Carreón E, Cabrera-Pedrero ED, Morchon R, Simon F. Canine dirofilarioris caused by *Dirofilaria immitis* is a risk factor for the human population on the island of Gran Canaria, Canary Islands, Spain. *Parasitol Res.* 2010;107:1265-9.
- WHO. Global Programme to Eliminate Lymphatic Filariasis: progress report on mass drug administration, 2010. *Wkly Epidemiol Rep.* 2011;86:377-88. Disponible en: <http://www.who.int/wer>

11. Nutman TB, Miller KD, Mulligan M, Ottesen EA. *Loa loa* infection in temporary residents of endemic regions: recognition of a hyperresponsive syndrome with characteristic clinical manifestations. *J Infect Dis.* 1986;154:10-8.
12. Van Dellen RG, Ottesen EA, Gocke TM, Neafie RC. *Loa loa*. An unusual case of chronic urticaria and angioedema in the United States. *Jama.* 1985;253:1924-5.
13. Lipner EM, Law MA, Barnett E, Keystone JS, Von Sonnenburg F, Loutan L, et al. Filariasis in travelers presenting to the GeoSentinel Surveillance Network. *PLoS Negl Trop Dis.* 2007;1:e88.
14. Hoerauf A, Buttner DW, Adjei O, Pearlman E. Onchocerciasis. *BMJ.* 2003;326:207-10.
15. Encarnación CF, Giordano MF, Murray HW. Onchocerciasis in New York City. The Moa-Manhattan connection. *Arch Intern Med.* 1994;154:1749-51.
16. Padgett JJ, Jacobsen KH. Loiasis: African eye worm. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008;102:983-9.
17. Melrose WD. Lymphatic filariasis: new insights into an old disease. *Int J Parasitol.* 2002;32:947-60.
18. King CL. Transmission intensity and human immune responses to lymphatic filariasis. *Parasite Immunology.* 2001;23:363-71.
19. Lamb TJ, Le Goff L, Kurniawan A, Guiliano DB, Fenn K, Blaxter ML, et al. Most of the response elicited against *Wolbachia* surface protein in filarial nematode infection is due to the infective larval stage. *J Infect Dis.* 2004;189:120-7.
20. Baird JB, Charles JL, Streit TG, Roberts JM, Addiss DG, Lammie PJ. Reactivity to bacterial, fungal, and parasite antigens in patients with lymphedema and elephantiasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2002;66:163-9.
21. Ottesen EA. The Wellcome Trust Lecture. Infection and disease in lymphatic filariasis: an immunological perspective. *Parasitology.* 1992;104 Suppl:S71-9.
22. Witt C, Ottesen EA. Lymphatic filariasis: an infection of childhood. *Trop Med Int Health.* 2001;6:582-606.
23. Manoharan A, Das PK, Keerthiseelan VB, Ramaiah KD. Trend of *Wuchereria bancrofti* infection in Pondicherry urban agglomeration after the withdrawal of a five year vector control programme. *J Commun Dis.* 1997;29:255-61.
24. Stolk WA, Ramaiah KD, Van Oortmarssen GJ, Das PK, Habbema JD, De Vlas SJ. Meta-analysis of age-prevalence patterns in lymphatic filariasis: no decline in microfilaraemia prevalence in older age groups as predicted by models with acquired immunity. *Parasitology.* 2004;129:605-12.
25. Partono F, Pribadi PW, Soewarta A. Epidemiological and clinical features of *Brugia timori* in a newly established village. Karakuak, West Flores, Indonesia. *Am J Trop Med Hyg.* 1978;27:910-5.
26. Dreyer G, Medeiros Z, Netto MJ, Leal NC, De Castro LG, Piessens WF. Acute attacks in the extremities of persons living in an area endemic for bancroftian filariasis: differentiation of two syndromes. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1999;93:413-7.
27. Debrah AY, Mand S, Specht S, Marfo-Debrekwei Y, Batsa L, Pfarr K, et al. Doxycycline reduces plasma VEGF-C/SVEGFR-3 and improves pathology in lymphatic filariasis. *PLoS Pathog.* 2006;2:e92.
28. Debrah AY, Mand S, Marfo-Debrekwei Y, Batsa L, Pfarr K, Lawson B, et al. Reduction in levels of plasma vascular endothelial growth factor-A and improvement in hydrocele patients by targeting endosymbiotic *Wolbachia* sp. in *Wuchereria bancrofti* with doxycycline. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;80:956-63.
29. Taylor MJ, Bandi C, Hoerauf A. *Wolbachia* bacterial endosymbionts of filarial nematodes. *Adv Parasitol.* 2005;60:245-84.
30. Saint Andre A, Blackwell NM, Hall LR, Hoerauf A, Brattig NW, Volkmann L, et al. The role of endosymbiotic *Wolbachia* bacteria in the pathogenesis of river blindness. *Science.* 2002;295:1892-5.
31. Coulibaly YI, Dembele B, Diallo AA, Lipner EM, Doumbia SS, Coulibaly SY, et al. A randomized trial of doxycycline for *Mansonella perstans* infection. *N Engl J Med.* 2009;361:1448-58.
32. Ali MM, Baraka OZ, Abdel Rahman SI, Sulaiman SM, Williams JF, Homeida MM, et al. Immune responses directed against microfilariae correlate with severity of clinical onchodermatitis and treatment history. *J Infect Dis.* 2003;187:714-7.
33. Timmann C, Abrahams RS, Hamelmann C, Buttner DW, Lepping B, Marfo Y, et al. Cutaneous pathology in onchocerciasis associated with pronounced systemic T-helper 2-type responses to *Onchocerca volvulus*. *Br J Dermatol.* 2003;149:782-7.
34. Pearlman E. Immunopathogenesis of *Onchocerca volvulus* keratitis (river blindness): a novel role for endosymbiotic *Wolbachia* bacteria. *Med Microbiol Immunol.* 2003;192:57-60.
35. Nguyen JC, Murphy ME, Nutman TB, Neafie RC, Maturo S, Burke DS, et al. Cutaneous onchocerciasis in an American traveler. *Int J Dermatol.* 2005;44:125-8.
36. McCarthy JS, Ottesen EA, Nutman TB. Onchocerciasis in endemic and nonendemic populations: differences in clinical presentation and immunologic findings. *J Infect Dis.* 1994;170:736-41.
37. Caraballo A, Alvarado J. Report of imported cases of *Loa loa* in Venezuela. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz.* 1990;85:485.
38. Carbonez G, Van de Sompel W, Zeyen T. Subconjunctival *Loa loa* worm: case report. *Bull Soc Belge Ophthalmol.* 2002;283:45-8.
39. Bourgeade A, Nosny Y, Olivier-Paufique M, Faugere B. 32 cases of recurrent localized edema on return from the Tropics. *Bull Soc Pathol Exot Filiales.* 1989;82:21-8.
40. Kiefer G, Battégay M, Gyr N, Hatz C. *Mansonella perstans* filariasis after stay in Cameroon. A 19-year-old patient born in Cameroon, in Switzerland for the last 10 years. *Praxis (Bern 1994).* 2002;91:61-6.
41. Nutman TB, Kazura J. Filariasis. En: Guerrant R, Walker DH, Weller PF, editors. *Tropical infectious diseases: principles, pathogens and practice.* Vol. 2. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006. p. 1152.
42. Udall DN. Recent updates on onchocerciasis: diagnosis and treatment. *Clin Infect Dis.* 2007;44:53-60.
43. Libman MD, MacLean JD, Gyorkos TW. Screening for schistosomiasis, filariasis and strongyloidiasis among expatriates returning from the tropics. *Clin Infect Dis.* 1993;17:353-9.
44. Weil GJ, Lammie PJ, Weiss N. The ICT Filariasis Test: a rapid-format antigen test for diagnosis of bancroftian filariasis. *Parasitol Today.* 1997;13:401-4.
45. Braga C, Dourado MI, Ximenes RA, Alves L, Brayner F, Rocha A, et al. Field evaluation of the whole blood immunochromatographic test for rapid bancroftian filariasis diagnosis in the northeast of Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2003;45:125-9.
46. Ayong LS, Tume CB, Wembe FE, Simo G, Asonganyi T, Lando G, et al. Development and evaluation of an antigen detection dipstick assay for the diagnosis of human onchocerciasis. *Trop Med Int Health.* 2005;10:228-33.
47. Jaoko WG. *Loa loa* antigen detection by ELISA: a new approach to diagnosis. *East Afr Med J.* 1995;72:176-9.
48. Kwan-Lim GE, Forsyth KP, Maizels RM. Filarial-specific IgG4 response correlates with active *Wuchereria bancrofti* infection. *J Immunol.* 1990;145:4298-305.
49. Pérez-Arellano LJ, Carranza-Rodríguez C, Vieira-Lista C, Muro A. Nematodosis I: filariosis. *Medicine.* 2010;10:3729-38.
50. Rodríguez-Pérez MA, Domínguez-Vázquez A, Méndez-Galván J, Sifuentes-Rincón AM, Larralde-Corona P, Barrera-Saldana HA, et al. Antibody detection tests for *Onchocerca volvulus*: comparison of the sensitivity of a cocktail of recombinant antigens used in the indirect enzyme-linked immunosorbent assay with a rapid-format antibody card test. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2003;97:539-41.
51. Akue JP, Hommel M, Devaney E. IgG subclass recognition of *Loa loa* antigens and their correlation with clinical status in individuals from Gabon. *Parasite Immunology.* 1998;8:387-93.
52. Egwang TG, Dupont A, Leclerc A, Akue JP, Pinder M. Differential recognition of *Loa loa* antigens by sera of human subjects from a loiasis endemic zone. *Am J Trop Med Hyg.* 1989;41:664-73.
53. Burbelo PD, Ramanathan R, Klion AD, Iadarola MJ, Nutman TB. Rapid, novel, specific, high-throughput assay for diagnosis of *Loa loa* infection. *J Clin Microbiol.* 2008;46:2298-304.
54. 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;49:42-7.
55. Tang TH, López-Vélez R, Lanza M, Shelley AJ, Rubio JM, Luz SL. Nested PCR to detect and distinguish the sympatric filarial species *Onchocerca volvulus*, *Mansonella ozzardi* and *Mansonella perstans* in the Amazon Region. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz.* 2010;105:823-8.
56. Stingl P, Ross M, Gibson DW, Ribas J, Connor DH. A diagnostic "patch test" for onchocerciasis using topical diethylcarbamazine. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1984;78:254-8.
57. Ozoh G, Boussinesq M, Bissek AC, Kobangue L, Kombila M, Mbina JR, et al. Evaluation of the diethylcarbamazine patch to evaluate onchocerciasis endemicity in Central Africa. *Trop Med Int Health.* 2007;12:123-9.
58. Taylor MJ, Makunde WH, McGarry HF, Turner JD, Mand S, Hoerauf A. Macrofilaricidal activity after doxycycline treatment of *Wuchereria bancrofti*: a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;365:2116-21.
59. Debrah AY, Mand S, Marfo-Debrekwei Y, Larbi J, Adjei O, Hoerauf A. Assessment of microfilarial loads in the skin of onchocerciasis patients after treatment with different regimens of doxycycline plus ivermectin. *Filaria Journal.* 2006;5:1.
60. Drugs for Parasitic Infections. Treatment Guidelines from The Medical Letter. 2007;5 Suppl. Disponible en: www.medicalletter.org
61. Pérez-Molina JA, Díaz-Menéndez M, Pérez-Ayala A, Ferrere F, Monje B, Norman F, et al. Treatment of diseases caused by parasites. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:44-59.
62. Ramzy RM, El-Setouhy M, Helmy H, Kandil AM, Ahmed ES, Farid HA, et al. The impact of single-dose diethylcarbamazine treatment of bancroftian filariasis in a low-endemicity setting in Egypt. *Am J Trop Med Hyg.* 2002;67:196-200.
63. Pani S, Subramanyam Reddy G, Das L, Vanamail P, Hoti S, Ramesh J, et al. Tolerability and efficacy of single dose albendazole, diethylcarbamazine citrate (DEC) or co-administration of albendazole with DEC in the clearance of *Wuchereria bancrofti* in asymptomatic microfilaraemic volunteers in Pondicherry, South India: a hospital-based study. *Filaria Journal.* 2002;1:1.
64. Addiss D, Critchley J, Ejere H, Garner P, Gelband H, Gamble C. Albendazole for lymphatic filariasis. *Cochrane database of systematic reviews (Online).* 2004(1):CD003753.
65. Boggild AK, Keystone JS, Kain KC. Tropical pulmonary eosinophilia: a case series in a setting of nonendemicity. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1123-8.
66. Hoerauf A. Filariasis: new drugs and new opportunities for lymphatic filariasis and onchocerciasis. *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21:673-81.
67. Study evaluating orally administered moxidectin in subjects with *Onchocerca volvulus* infection [consultado 5-2011]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00300768>
68. Klion AD, Horton J, Nutman TB. Albendazole therapy for loiasis refractory to diethylcarbamazine treatment. *Clin Infect Dis.* 1999;29:680-2.
69. Tabi TE, Befidi-Mengue R, Nutman TB, Horton J, Folefack A, Pensia E, et al. Human loiasis in a Cameroonian village: a double-blind, placebo-controlled, crossover clinical trial of a three-day albendazole regimen. *Am J Trop Med Hyg.* 2004;71:211-5.
70. Kombila M, Duong TH, Ferrer A, Perret JL, Marion MC, Nguiri C, et al. Short- and long-term action of multiple doses of ivermectin on loiasis microfilaraemia. *Am J Trop Med Hyg.* 1998;58:458-60.
71. Klion AD, Massougbdji A, Horton J, Ekoue S, Lanmasso T, Ahouissou NL, et al. Albendazole in human loiasis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *J Infect Dis.* 1993;168:202-6.
72. Ottesen EA. Filarial infections. *Infect Dis Clin North Am.* 1993;7:619-33.

73. González AA, Chadee DD, Rawlins SC. Ivermectin treatment of mansoniellosis in Trinidad. *West Indian Med J.* 1999;48:231-4.
74. Ottesen EA, Hooper PJ, Bradley M, Biswas G. The global programme to eliminate lymphatic filariasis: health impact after 8 years. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008;2:e317.
75. Kyelem D, Biswas G, Bockarie MJ, Bradley MH, El-Setouhy M, Fischer PU, et al. Determinants of success in national programs to eliminate lymphatic filariasis: a perspective identifying essential elements and research needs. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* 2008;79:480-4.
76. Osei-Atweneboana MY, Eng JK, Boakye DA, Gyapong JO, Prichard RK. Prevalence and intensity of *Onchocerca volvulus* infection and efficacy of ivermectin in endemic communities in Ghana: a two-phase epidemiological study. *Lancet.* 2007;369:2021-9.
77. Bockarie MJ, Pedersen EM, White GB, Michael E. Role of vector control in the global program to eliminate lymphatic filariasis. *Annu Rev Entomol.* 2009;54:469-87.
78. Turner JD, Tendongfor N, Esum M, Johnston KL, Langley RS, Ford L, et al. Macrofilaricidal activity after doxycycline only treatment of *Onchocerca volvulus* in an area of *Loa loa* co-endemicity: a randomized controlled trial. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4:e660.
79. Stolk WA, De Vlas SJ, Habbema JD. Anti-*Wolbachia* treatment for lymphatic filariasis. *Lancet.* 2005;365:2067-8.
80. Taylor MJ, Hoerauf A, Bockarie M. Lymphatic filariasis and onchocerciasis. *Lancet.* 2010;376:1175-85.
81. Makepeace BL, Jensen SA, Laney SJ, Nfon CK, Njongmeta LM, Tanya VN, 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.
82. Madhumathi J, Prince PR, Anugraha G, Kiran P, Rao DN, Reddy MV, et al. Identification and characterization of nematode specific protective epitopes of *Brugia malayi* TRX towards development of synthetic vaccine construct for lymphatic filariasis. *Vaccine.* 2010;28:5038-48.