

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA ANIMAL, ECOLOGÍA,
PARASITOLOGÍA, EDAFOLOGÍA Y QUÍMICA AGRÍCOLA



Tesis Doctoral

**FILARIOSIS POR *ONCHOCERCA VOLVULUS*, *LOA LOA*
Y *MANSONELLA PERSTANS*. ANALISIS EPIDEMIOLÓGICO,
CLÍNICO, ANALÍTICO Y PARASITOLÓGICO**

Sabino Puente Puente

2013

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

Facultad de Farmacia
Departamento de Parasitología

**FILARIOSIS POR *ONCHOCERCA VOLVULUS*, *LOA LOA*
Y *MANSONELLA PERSTANS*. ANALISIS EPIDEMIOLÓGICO,
CLÍNICO, ANALÍTICO Y PARASITOLÓGICO**

Memoria presentada para optar al grado de Doctor en Medicina por
Sabino Puente Puente
Salamanca 2012

Tesis Doctoral
**FILARIOSIS POR *ONCHOCERCA VOLVULUS*, *LOA LOA*
Y *MANSONELLA PERSTANS*. ANALISIS EPIDEMIOLÓGICO,
CLÍNICO, ANALÍTICO Y PARASITOLÓGICO**

Esta memoria ha sido presentada para optar al grado de Doctor en Medicina por el licenciado
Sabino Puente Puente

Director de la Tesis

Antonio Muro Álvarez

Doctor en Medicina y Catedrático de Parasitología de la Facultad
de Farmacia de la Universidad de Salamanca.

Vº Bº el Director

Agradecimientos

Siempre me he rebelado contra la creencia de que muchos años son sinónimos de vejez, si no que debería emplearse el término “antiguo”. Como ejemplo pongo los zapatos. Unos muy baratos, en poco tiempo estarán viejos, mientras que unos buenos, al cabo de varios años serán antiguos pero no viejos.

Espero que esta reflexión pueda servir de ayuda a personas de cierta edad y que no se cohíban por ello, pues pueden seguir realizando labores estupendas.

Por todo esto agradezco enormemente a muchas personas, en especial a los Profesores Antonio Muro Álvarez y José Luis Pérez Arellano, sus continuos estímulos para que no cesara en hacer la Tesis Doctoral.

Desgraciadamente, hay mucho “viejo prematuro”. Espero que este Proyecto de Tesis Doctoral sirva de ejemplo para los “menos jóvenes” y de que pueden seguir haciendo cosas útiles para la sociedad.

Siempre se encuentran personas estupendas y desinteresadas, sin cuya colaboración no podríamos haber hecho muchas cosas y, por supuesto, los estudios realizados no habrían podido ser posibles.

Por todo esto esta tesis podría estar inacabada si no quedara plasmado mi sincero agradecimiento a aquellos que la han hecho posible. **Gracias a:**

Mis PADRES, in memoriam, a los que debo todo. A **mi MUJER**, Loli, **mis HIJOS**, Ana y Luis, y **mis NIETOS**, Lucas y Mateo, a los que he dejado de dedicar un “montón de tiempo” por mi trabajo asistencial diario. Gracias por vuestra comprensión y ayuda.

Agustín Benito Llanes y a todo su equipo, Director de la Unidad de Medicina Tropical del Instituto de Salud Carlos III, por todas las cosas que hemos hecho juntos y su gran colaboración y estímulos en todo momento.

Antonio Muro Álvarez, Catedrático de Parasitología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca, por su estímulo para que me embarcara en este “Proyecto de Tesis”, que me ha servido, además, para ampliar mis conocimientos sobre las filariosis. También a todos los miembros de su Cátedra, en especial a **Belén Vicente**, por su inestimable ayuda en el Proyecto de Tesis.

Eugenio Pérez Blázquez, oftalmólogo del Hospital 12 de Octubre, que tantísima ayuda nos ha proporcionado, no solo en las filariosis, si no en todos los problemas oftalmológicos en general.

Francisco Javier Bru Gorráiz y a las personas de su equipo, dermatólogo del Ayuntamiento de Madrid, que tantísimos problemas nos ha resuelto.

Gerentes y Directores Médicos que ha habido en el Hospital Carlos III, por su visión de la importancia de la Medicina Tropical y del Viajero y el apoyo que nos han prestado, especialmente al actual Gerente, **Dr. Fernando Carrillo Arias**, y a la actual Directora Médica, **Dra. Carmen Yolanda Fuentes Rodríguez**.

Jorge Alvar Ezquerro, compañero y amigo, que tanto me ayudó en los inicios. Le estoy muy agradecido por sus críticas constructivas. Antiguo Jefe de Servicio de Parasitología del Centro Nacional de Microbiología y también antiguo Director de la Unidad de Medicina Tropical del Instituto de Salud Carlos III, actualmente, “Experto en Leishmaniosis” de la Organización Mundial de la Salud.

José Luis Pérez Arellano, Profesor de Medicina de la Universidad de Las Palmas, con el que he pasado muchos y estupendos ratos de debate. Gracias por tu apoyo incondicional, estímulo en momentos en los que los ánimos decaen y, sobre todo, por tus sabios consejos.

A todos los **PACIENTES** a los que hemos atendido, tanto inmigrantes como viajeros a zonas tropicales. Constituyen un grupo de personas formidables. De los **“AFRICANOS”** he aprendido el gran respeto que profesan a sus **“VIEJOS”** y a sus conocimientos, cosa que espero no pierdan nunca. Los **“VIAJEROS CRÓNICOS”** son un grupo muy especial de personas, formidables, de los que siempre me he preguntado si son como son porque viajan mucho o si viajan mucho porque son como son.

“Publicaciones Permanyer”, por habernos permitido la reproducción de once fotografías, sobre las que tiene los derechos, publicadas en el “Atlas Dermatológico de Medicina Tropical”.

A todos los compañeros del **Servicio de Enfermedades Infecciosas** del que ha sido Jefe el Dr. **Juan M^a González Lahoz**, en general, y a los de la **Sección de Medicina Tropical** en particular. Sin vuestra colaboración, en algunos momentos, no podríamos haber llevado a término nuestra labor asistencial diaria

A todo el **Servicio de Microbiología** y, en especial, a la Dra. **Mercedes Subirats**, parasitóloga sin quien no hubiera sido posible todos los estudios parasitológicos que hemos realizado.

Teresa Garate y todo su equipo, por su gran colaboración e inmejorable disposición en todo momento. En la actualidad es Jefe de Servicio de Parasitología del Instituto de Salud Carlos III. Gracias por toda tu colaboración, que no ha sido poca.

Abreviaturas

- **ABTS:** 2,2'-azino-bis (ácido 3-etilbenziazol-6 -sulfónico)
- **APOC:** The African Programme for Onchocerciasis Control
- **ATR:** Atrofia
- **DEC:** Dietilcarbamacina
- **DPM:** Despigmentación
- **DS.:** desviación estándar
- **EDTA:** Ácido etilendiaminotetraacético
- **EGTA:** Ácido tetra-acético del glicol de etileno
- **ELISA:** Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
- **FAO:** Organización para la Agricultura y la Alimentación
- **IgA:** Inmunoglobulina A
- **IgE:** Inmunoglobulina E
- **IgG:** Inmunoglobulina G
- **IgM:** Inmunoglobulina M
- **Kg.:** Kilogramo
- **L.:** *Loa*
- **L1:** Larvas estadio 1
- **L3:** Larvas estadio 3
- **LIQ:** Liquefacción
- **M.:** *Mansonella*
- **mg.:** miligramo
- **mm³.:** milímetro cúbico
- **MMII:** Miembros inferiores
- **MMSS:** Miembros superiores
- **NV:** Nativos de zonas endémicas, pero que se consideran viajeros por residir en España desde hacía más de 20 años. Adquirieron la enfermedad en viajes realizados posteriormente a su llegada a España.
- **NZE:** Nativos de zona endémica

- **O.:** *Onchocerca*
- **OCP:** Onchocerciasis Control Programme
- **ODPA:** Oncodermatitis papular aguda
- **ODPC:** Oncodermatitis papular crónica
- **OEPA:** The Onchocerciasis Elimination Programme for the Americas
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **ONG:** Organización No Gubernamental
- **ONU:** Organización de las Naciones Unidas
- **PAAF:** Punción-aspiración con aguja fina
- **PBS:** Tampón fosfato salino
- **PCR:** Reacción en cadena de la polimerasa
- **R. C. Africana:** República Centro Africana
- **R. D. Congo:** República Democrática de Congo
- **rpm.:** revoluciones por minuto
- **S.:** *Simulium*
- **SNC:** Sistema nervioso central
- **sow:** “sowda”
- **spp:** especie
- **UI:** unidades internacionales
- **UNDP:** Programa de Desarrollo de Naciones Unidas
- **VIAJ:** Viajeros
- **V.O.:** Vía oral
- **W:** *Wuchereria*
- **WB:** Banco Mundial
- **W.H.O.:** World Health Organization
- **ZEF:** Zona endémica de filariosis
- **µf:** Microfilarias

INTRODUCCIÓN	15
I. Filariosis: generalidades	18
II. Oncocercosis (filariosis por <i>Onchocerca volvulus</i>)	21
A. Historia	21
B. Ciclo vital	22
C. Distribución geográfica	23
i. África	23
ii. América	24
iii. Península Arábiga	24
D. Patogénesis	26
E. Manifestaciones clínicas	27
i. Cutáneas	27
ii. Oftalmológicas	30
F. Diagnóstico	31
G. Tratamiento	33
H. Programas de lucha contra la oncocercosis	35
III. Loaosis (filariosis por <i>Loa loa</i>)	37
A. Historia	37
B. Ciclo vital	38
C. Distribución geográfica	39
D. Patogénesis	41
E. Manifestaciones clínicas	42
F. Diagnóstico	44
G. Tratamiento	46
H. Control	47
IV. Filariosis por <i>Mansonella perstans</i>	48
A. Historia	48

B. Ciclo vital	48
C. Distribución geográfica	49
i. África	49
ii. América	49
D. Patogénesis	49
E. Manifestaciones clínicas	49
F. Diagnóstico	50
G. Tratamiento	51
H. Control	51
V. Eosinofilia: definición	52
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	53
MÉTODOS Y PACIENTES	59
I. Tipo de estudio	61
II. Ámbito de estudio	61
III. Pacientes	61
A. Criterios de inclusión	61
B. Criterios de exclusión	61
C. Definición de los pacientes	62
IV. Definición de Zona Endémica y País de contagio	62
V. Criterios diagnósticos	62
A. <i>Onchocerca volvulus</i>	62
B. <i>Loa loa</i>	63
C. <i>Mansonella perstans</i>	63
VI. Métodos y Técnicas	63
VII. Análisis estadístico	68
VIII. Valoración de datos clínicos	68
RESULTADOS	71
I. Oncocercosis	73
A. Datos epidemiológicos	73
B. Forma de diagnóstico	76
C. Hallazgos clínicos	79
D. Eosinófilos	86
E. IgE sérica	91

F. Serología de oncocercosis	92
II. Filariosis <i>Loa loa</i>	104
A. Datos epidemiológicos	104
B. Forma de diagnóstico	107
C. Hallazgos clínicos	110
D. Eosinófilos	112
E. IgE sérica	120
III. Filariosis por <i>Mansonella perstans</i>	124
A. Datos epidemiológicos	124
B. Forma de diagnóstico	128
C. Hallazgos clínicos	129
D. Eosinófilos	132
E. IgE sérica	138
DISCUSION	139
CONCLUSIONES	157
BIBLIOGRAFÍA	161

Introducción

Hacemos una revisión de las filariosis, especialmente de las que analizamos en el Proyecto de la Tesis, que son:

- I. Filariosis por *Onchocerca volvulus* (*O. volvulus*)
- II. Filariosis por *Loa loa* (*L. loa*)
- III. Filariosis por *Mansonella perstans* (*M. perstans*)

En cada una de estas filariosis revisamos diversos aspectos de cada una, como son:

- A. Historia
- B. Ciclo vital
- C. Distribución geográfica
- D. Patogénesis
- E. Manifestaciones clínicas
- F. Diagnóstico
- G. Tratamiento
- H. Control

A continuación hacemos varias consideraciones sobre la eosinofilia, debido a la estrecha relación que tiene con las enfermedades por nematodos. Además, no hay una definición de eosinofilia admitida de forma general, si no que hay diferentes criterios según los diversos autores.

I. Filariosis. Generalidades

Las filariosis constituyen un grupo de enfermedades parasitarias transmitidas por artrópodos y causadas por nemátodos filiformes, de gran longitud, que pueden tener una vida muy prolongada. Poseen los dos sexos, machos y hembras. Desde el punto de vista taxonómico las filarias se encuadran en:

- Orden Spirurida
- Superfamilia Filarioidea
- Familia Onchocercidae

Las filariosis son enfermedades que tienen gran prevalencia en las zonas tropicales. Las filariosis humanas incluyen las diferentes formas de filariosis linfáticas (*Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* y *Brugia timori*), la oncocercosis (*O. volvulus*), la loaosis (*L. loa*) y las mansonellosis (*M. perstans*, *Mansonella streptocerca* y *Mansonella ozzardi*).

Las filariosis linfáticas son las que tienen una distribución más amplia, encontrándose en unos 80 países, y las que afectan a mayor número de personas. Se estima que unos mil millones de personas viven en zonas de riesgo, con más de 120 millones de infectados (WHO 2000; Klion 2008; Michael & Bundy 1997; Lammie *et al* 2009). De estos, unos 115 millones lo están por *Wuchereria bancrofti* y el resto por *Brugia spp.* Se encuentran en todos los continentes tropicales, excepto Australia. Mucho menos frecuentes son *Mansonella streptocerca* y *Mansonella ozzardi*.

Hay que tener en consideración que en una misma zona pueden coexistir varias especies de filarias, como en zonas de África, en las que coexisten *O. volvulus*, *L. loa*, *M. perstans*, *Mansonella streptocerca* y *Wuchereria bancrofti*.

Este hecho tiene muchísima importancia, tanto desde el punto de vista del tratamiento como desde el punto de vista de los Programas de Lucha contra la Oncocercosis, en los que se administra ivermectina a gran parte de la población. En estos Programas se han producido graves efectos secundarios, con encefalitis y fallecimientos, al suministrar a la población en masa ivermectina en zonas en que coexisten oncocercosis y loaosis.

Mansonella streptocerca es endémica únicamente en África Central y Oeste, mientras que *Mansonella ozzardi* lo es en América del Sur y Central. La distribución de la oncocercosis, la loaosis y la mansonellosis por *M. perstans* será comentada posteriormente.

A diferencia de las filariosis linfáticas, de la oncocercosis y de la loaosis, que causan sintomatología en una importante proporción de personas infectadas, las mansonellosis suelen provocar síntomas leves y en una proporción baja de infectados, probablemente por una buena adaptación a los huéspedes.

Todas las especies de filarias humanas, con la excepción de *L. loa*, albergan bacterias del género *Wolbachia*, orden Rickettsiales, que se localizan tanto en las filarias adultas como en las microfilarias, con las que conviven en simbiosis. La eliminación de estas bacterias de las fi-

larías, mediante la administración de antibióticos, interrumpe la embriogénesis de las filarias hembras y las esteriliza. A dosis más altas, los antibióticos pueden ocasionar la muerte de las filarias. Esta simbiosis entre filarias y bacterias permite la fertilidad y supervivencia de ambas, ya que *Wolbachia* se transmite verticalmente, mediante ooquistes, a la siguiente generación de filarias, perpetuándose su presencia en ellas. *Wolbachia* influye en la patogénesis de las filariosis y en las reacciones adversas tras el tratamiento mediante la producción de endotoxinas (Hoerauf *et al* 2000; Hoerauf *et al* 2003a; Taylor *et al* 2005a). Este hecho es de suma importancia en cuanto a la valoración del tratamiento de las filariosis con antibióticos, como la doxiciclina y, probablemente, rifampicina.

Dependiendo de las especies, las filarias adultas pueden vivir en el sistema linfático, la piel, el tejido conectivo o las membranas serosas.

Las hembras adultas grávidas producen un gran número de larvas, llamadas microfilarias, que viven en sangre y/o piel, según las especies, y en algunos tipos de filariosis pueden producir enfermedad grave y crónica.

Las manifestaciones clínicas varían según las diferentes especies de filarias. Sin embargo, un hecho común es que las personas que viajan a zonas endémicas y adquieren la infección, habitualmente tienen una sintomatología aguda mucho más intensa que los nativos de zonas endémicas.

Se han sugerido, tras el análisis de la bibliografía, una serie de hechos que exponemos a continuación (Pérez-Arellano *et al* 2010):

- Que la infección por los diferentes tipos de filarias requiere una exposición repetida.
- El patrón de respuesta a la infección persistente (áreas endémicas o exposición continuada en personas procedentes de áreas no endémicas) es muy variable y depende de múltiples aspectos. Uno de los factores de gran importancia es la exposición en el periodo neonatal y la infección previa materna, que condicionan una tolerancia al parásito. En este contexto, parece bien establecido que, en áreas endémicas, la infección tiene lugar en la infancia, mientras que las manifestaciones clínicas aparecen en la edad adulta.
- La expresión clínica y los datos complementarios en las filariosis clásicas permiten establecer cinco patrones atendiendo a los mecanismos de la enfermedad:
 - Respuesta inmune adecuada caracterizada por una respuesta celular y humoral a la infección y por ello con microfilarias transitorias en piel y/o sangre, generación de anticuerpos y formación de granulomas en torno a microfilarias. Corresponde clínicamente a formas agudas de las filariosis linfáticas y al edema de Calabar en la loaosis.
 - Respuesta inmune excesiva caracterizada por una reacción inmunológica (habitualmente T *helper* 2) muy intensa a antígenos parasitarios. Son ejemplos de esta forma la eosinofilia pulmonar tropical y el “*sowda*”. Habitualmente la carga parasitaria está ausente (eosinofilia pulmonar tropical) o es escasa (“*sowda*”).

- “Tolerancia antigénica”, caracterizada por la ausencia de manifestaciones clínicas en presencia de microfilarias en piel y/o sangre. Clínicamente correspondería a los pacientes “microfilarémicos asintomáticos”.

La transmisión de las filariosis humanas se produce en zonas con climas cálidos, ya que son necesarias temperaturas altas para que los parásitos se desarrollen en los vectores.

El mecanismo de transmisión, resumiendo, es el siguiente:

- El vector, en el momento de una picadura para alimentarse, ingiere las microfilarias (larvas 1: L1) de la sangre o la piel del hombre infectado.
- Las microfilarias se desarrollan en el vector y evolucionan a larvas infecciosas (L3), que en el momento de otra picadura pasan al hombre.
- Las L3, en el hombre, se desarrollan en filarias adultas. Estas, tras aparearse el macho y la hembra, producirán nuevas microfilarias. Si no se llegan a encontrar el macho y la hembra, para aparearse, no se producirán microfilarias y estaríamos ante una filariosis amicrofilarémica.

Algunas especies de filarias animales pueden, ocasionalmente, infectar al hombre.

Las diferentes especies de filarias se muestran en la **Tabla 1**, así como la distribución geográfica, los diversos vectores transmisores y la localización de las filarias adultas y de las microfilarias.

Tabla 1. Características de las diferentes especies de filariosis humanas

Especie	Distribución	Vector	Localización de adultos	Localización de μ f
<i>Wuchereria bancrofti</i>	Muy amplia en trópicos	Mosquitos <i>Culex</i> , <i>Aedes</i> y <i>Anopheles</i>	Linfáticos	Sangre
<i>Brugia malayi</i>	Asia SE, India, Indonesia	Mosquitos <i>Mansonia</i> y <i>Anopheles</i>	Linfáticos	Sangre
<i>Brugia timori</i>	Indonesia	<i>Mansonia</i> y otros	Linfáticos	Sangre
<i>Mansonella perstans</i>	África y América S y C	Mosquitos <i>Culicoides</i>	Cavidades corporales y membranas serosas	Sangre
<i>Mansonella streptocerca</i>	África C y O	Mosquitos <i>Culicoides</i>	Subcutánea	Piel
<i>Mansonella ozzardi</i>	América C y S Caribe	Mosquitos <i>Culicoides</i>	Cavidad peritoneal y serosas	Sangre y Piel
<i>Loa loa</i>	África C y O	Mosca <i>Chrysops</i>	Tejido conectivo	Sangre
<i>Onchocerca volvulus</i>	África y América C y S	Mosca <i>Simulium</i>	Subcutánea	Piel

La dracunculosis, gusano de Guinea o filariosis de Medina, aunque se suele estudiar conjuntamente con las filariosis, realmente, no lo es (Simonsen 2009).

II. Oncocercosis

II. A. Oncocercosis. Historia

La oncocercosis es una enfermedad parasitaria producida por el nematodo *O. volvulus*. Se conoce también como “ceguera de los ríos”, porque el hábitat del vector está cerca de ríos de corriente rápida y la ceguera es frecuente. Puede tener importantes consecuencias socioeconómicas en las zonas endémicas.

En su historia son de reseñar los siguientes momentos:

En **1875**, O’Neill describió, en la antiguamente llamada Costa del Oro, actualmente Ghana, microfilarias en muestras de piel de pacientes africanos que tenían “craw-craw”, nombre indígena con que se designa una serie de procesos, incluyendo la sarna, y atribuyó la dermatosis a las microfilarias (O’Neill 1875).

En **1893**, Rudolf Leuckart describió, también en la Costa del Oro, el parásito adulto en tumoraciones subcutáneas extirpadas a nativos y lo denominó *Filaria volvulus* (Raillet & Henry 1910).

En **1910**, Raillet & Henry hicieron una revisión y definieron de nuevo el género *Onchocerca*, en el cual incluyeron la especie *volvulus* (Raillet & Henry 1910). Desde este momento, al parásito causante de la oncocercosis humana se le conoce como *Onchocerca volvulus*. El nombre del género *Onchocerca* había sido acuñado por Diesing en 1841 para *Onchocerca reticulata*, una filaria del caballo (González-Barranco & Salazar Mallén 1968).

En **1913**, Ouzilleau advirtió sobre el papel patógeno de la *Onchocerca* tras la observación de algunos casos de oncocercosis humana (Ouzilleau 1913) y, dos años después, en 1915, se confirmó dicho papel patógeno (Rodhain 1915).

También en **1915**, Robles, en Guatemala, sospechó que las alteraciones cutáneas que presentaba una niña de la zona de Yepocapa, enrojecimiento e hinchazón persistentes de la piel de la cara (erisipela de la costa), tenían origen parasitario, aunque no encontró el agente causal. Ante la sospecha parasitaria examinó a un primo de la paciente, el cual presentaba intensa fotofobia y disminución de la agudeza visual y, además, tenía una tumoración cutánea, en la que encontró una filaria. Se desplazó a la zona en que residían los pacientes y encontró más casos, lo que le permitió confirmar la etiología parasitaria de la enfermedad. En marzo de 1917 dio una conferencia sobre su descubrimiento (Robles 1917).

Las lesiones oculares de la oncocercosis fueron estudiadas por el Dr. Rafael Pacheco Luna en **1918**, encontrando queratitis punctata e iritis (González-Barranco & Salazar Mallén 1968).

Robles y sus colaboradores demostraron que la oncocercosis humana no solo se manifiesta con nódulos, en los que se encuentra el parásito adulto, sino que también produce alteraciones dermatológicas y lesiones oculares que pueden ser causa de ceguera (Robles 1917).

II. B. Oncocercosis. Ciclo vital

El parásito, *O. volvulus*, es transmitido por pequeñas moscas negras, del género *Simulium*, que se crían en ríos y arroyos de aguas rápidas y muy oxigenadas (Blacklock 1926). La mosca negra ingiere las microfilarias (L1) de la piel de un paciente con oncocercosis en el momento de una picadura para alimentarse y en ellas se transforman en formas infecciosas (L3). La mosca negra infectada inocula una o más L3 de *Onchocerca volvulus* al huésped humano cuando pica para ingerir sangre y alimentarse.

La L3 se desarrolla en filaria adulta en, aproximadamente, un año y se localizan, sobre todo, en nódulos fibrosos que se encuentran debajo de la piel, habitualmente sobre prominencias óseas, llamados oncocercomas.

La vida de las hembras adultas se ha evaluado en 12-15 años con una vida reproductiva de 9-11 años (Habbema *et al* 1992). Cuando es fertilizada por un macho, la hembra, que es vivípara, libera millones de embriones llamados microfilarias, que tienen una vida de unos 2 años. Las microfilarias liberadas por el gusano adulto migran por todo el cuerpo desde los nódulos a la dermis, de donde pueden ser ingeridas por las moscas negras en el momento de otra picadura para alimentarse. Estas microfilarias se desarrollan en larvas infecciosas en la mosca negra y esta las transmite a otra persona en el momento de otra picadura, completando así el ciclo vital del parásito.

Las manifestaciones clínicas de la oncocercosis ocurren 1-3 años después de la infección, cuando las filarias adultas comienzan a producir microfilarias (Boatin & Richards 2006).

O. volvulus se desarrolla solamente en el hombre y no hay reservorio animal, aunque hay otras especies de *Onchocerca* que infectan a los animales. Se ha considerado que en el oeste de África hay dos tipos diferentes de *O. volvulus*, el de sabana y el de foresta, cada uno asociado con especies diferentes de vectores del complejo *Simulium dammosum* (Crosskey 1990). Duke ha demostrado que los tipos de sabana no se desarrollan en los vectores de foresta (*Naevei* complex) y los de foresta no lo hacen en los vectores de sabana (*Damnosum* complex) (Duke 1990).

Actualmente se considera que en África existen estas dos especies diferentes de *O. volvulus*, la de sabana y la de foresta, con diferente capacidad para producir patología ocular (Zimmerman *et al* 1992; Higazi *et al* 2005). Aunque disponemos de técnicas de “reacción en cadena de la polimerasa” (PCR) para diferenciar las dos especies no se ha podido corroborar esta hipótesis (Toé *et al* 1997).

Sin embargo, cuando se consideran las diferentes lesiones oculares de la oncocercosis, así como las posibles diferencias de los parásitos de sabana y de foresta, hay que tener en cuenta los diversos factores medioambientales y alimenticios que existen en las dos zonas y que pueden tener influencia en las manifestaciones oculares. En la sabana son mayores la sequedad de la atmósfera, el polvo del ambiente y la exposición a los rayos ultravioleta, siendo menor la ingesta de carotenos, precursores de la vitamina A. Todos estos factores, individualmente o en combinación, pueden tener influencia en las lesiones de la córnea. Las dos diferentes especies de *O. volvulus* son indistinguibles morfológicamente.

II. C. Oncocercosis. Distribución geográfica de la oncocercosis

La oncocercosis fue introducida en América con el tráfico de esclavos del oeste de África en los inicios del siglo XVI, afectando a la población nativa americana. Esto fue posible porque en América existen diversas especies de moscas del género *Simulium* que pueden transmitir la enfermedad. *S. damnosum*, el vector más frecuente en África del oeste, no se encuentra en América. En Guatemala y México la oncocercosis es transmitida por *S. ochraceum*, menos eficaz para la transmisión de la enfermedad que *S. damnosum*. En Brasil, Colombia, Ecuador y Venezuela la transmisión se efectúa por *S. exiguum* y *S. guianense*, considerados tan eficaces como *S. damnosum* en la transmisión de la oncocercosis. Las especies de *Simulium* existentes en América están localizadas en zonas geográficas relativamente poco extensas, lo que hace que la distribución de la oncocercosis se circunscriba a áreas relativamente pequeñas y aisladas (Gustavsen 2011).

Estudios genéticos han demostrado la vinculación existente entre *O. volvulus* americana y la africana, lo que sustenta que fue introducida en América desde África (Zimmerman *et al* 1994).

La enfermedad ocurre en 37 países, de los que 30 están en África, seis en América y uno en la Península Arábiga (**Figura 1**; página 25). África es, con mucho, el continente más afectado, tanto en cuanto al número de casos, como en cuanto a la gravedad de las manifestaciones clínicas (Boatin & Richards 2006).

El último Comité de Expertos en oncocercosis de la OMS estimó que en 1995 había unos 17,7 millones de personas infectadas, unos 270.000 ciegos y 500.000 con alteraciones graves de la visión (WHO 1995a). Estimaciones más recientes consideran que el número de personas afectadas es de 37 millones (Basanez *et al* 2006; WHO 2007a), más del 99% en África, con 87 millones en riesgo de contraer la enfermedad en dicho continente.

II. C. i. Distribución en África

La oncocercosis está ampliamente distribuida en África entre las latitudes 15° N y 14° S, extendiéndose desde Senegal en el oeste a Etiopía en el este y desde Mali en el norte a Malawi en el sur, afectando a 30 países (Boatin & Richards 2006). Estos son:

1. Angola	11. Ghana	21. Nigeria
2. Benín	12. Guinea Bissau	22. R. C. Africana
3. Burkina Faso	13. Guinea Conakry	23. R. D. Congo
4. Burundi	14. Guinea Ecuatorial	24. Ruanda
5. Camerún	15. Kenia	25. Senegal
6. Congo	16. Liberia	26. Sierra Leona
7. Costa de Marfil	17. Malawi	27. Sudán
8. Chad	18. Mali	28. Tanzania
9. Etiopía	19. Mozambique	29. Togo
10. Gabón	20. Níger	30. Uganda

R. C. Africana: República Centro Africana. *R.D. Congo*: República Democrática de Congo.
En Guinea Ecuatorial es hiperendémica en la isla de Bioko, antigua Fernando Poo.

Más del 99% de los casos mundiales de oncocercosis se encuentran localizados en África, donde hay dos amplios patrones clínico-epidemiológicos de la enfermedad: ceguera (sabana) y no ceguera (foresta). En general, las manifestaciones iniciales de la oncocercosis en las zonas de foresta son de enfermedad cutánea.

En el oeste de África el número de cegueras es significativamente superior en las comunidades de sabana que tienen una prevalencia de microfilarias superior al 60% (hiperendémica) comparado con las comunidades de foresta con similar prevalencia (Anderson *et al* 1976; Dadzie *et al* 1989; Dadzie *et al* 1990). En las aldeas más hiperendémicas de sabana más del 10% de la población puede estar ciega debido a la oncocercosis.

En África Central el patrón es menos claro, encontrándose alteraciones de la visión, graves y menos graves, tanto en la sabana como en la foresta. Las alteraciones cutáneas de la oncocercosis son más frecuentes en el este de África, siendo rara la ceguera (WHO 1995b; Brieger *et al* 1998).

Las regiones hiperendémicas se encuentran despobladas, con frecuencia, por los altos porcentajes de complicaciones oculares.

II. C. ii. Distribución en América

En las Américas, la oncocercosis se encuentra en seis países, localizados en 13 pequeños focos. Están afectadas unas 140.000 personas (Boatin & Richards 2006; WHO 2009b):

1. Brasil	4. Guatemala
2. Colombia	5. México
3. Ecuador	6. Venezuela

La enfermedad fue introducida con el comercio de esclavos. Estudios moleculares indican que fue el tipo de sabana, causante de la ceguera, el que se estableció en las Américas (Boatin & Richards 2006).

De hecho, la relación entre las alteraciones oculares y la oncocercosis no fue reconocida inicialmente en África, sino en Guatemala, por Rodolfo Robles (Robles 1917). La patología ocular atribuible a oncocercosis aún ocurre en algunos de los focos americanos, especialmente en el sur de Venezuela y Brasil (Botto *et al* 1997), pero la ceguera es muy rara. La enfermedad cutánea y el prurito son las principales manifestaciones clínicas en esta zona.

II. C. iii. Distribución en la Península Arábiga

Hay ocho países que tienen todo su territorio en la Península Arábiga y dos países en que solo parte de su territorio está localizado en ella. De estos diez países, solamente existe oncocercosis en Yemen (Boatin & Richards 2006), en el que la enfermedad se manifiesta,

característicamente, como una alteración dermatológica muy pruriginosa y que causa ennegrecimiento de la piel (*sowda*), que parece ser una respuesta inmunológica hiper-inmune a la infección.

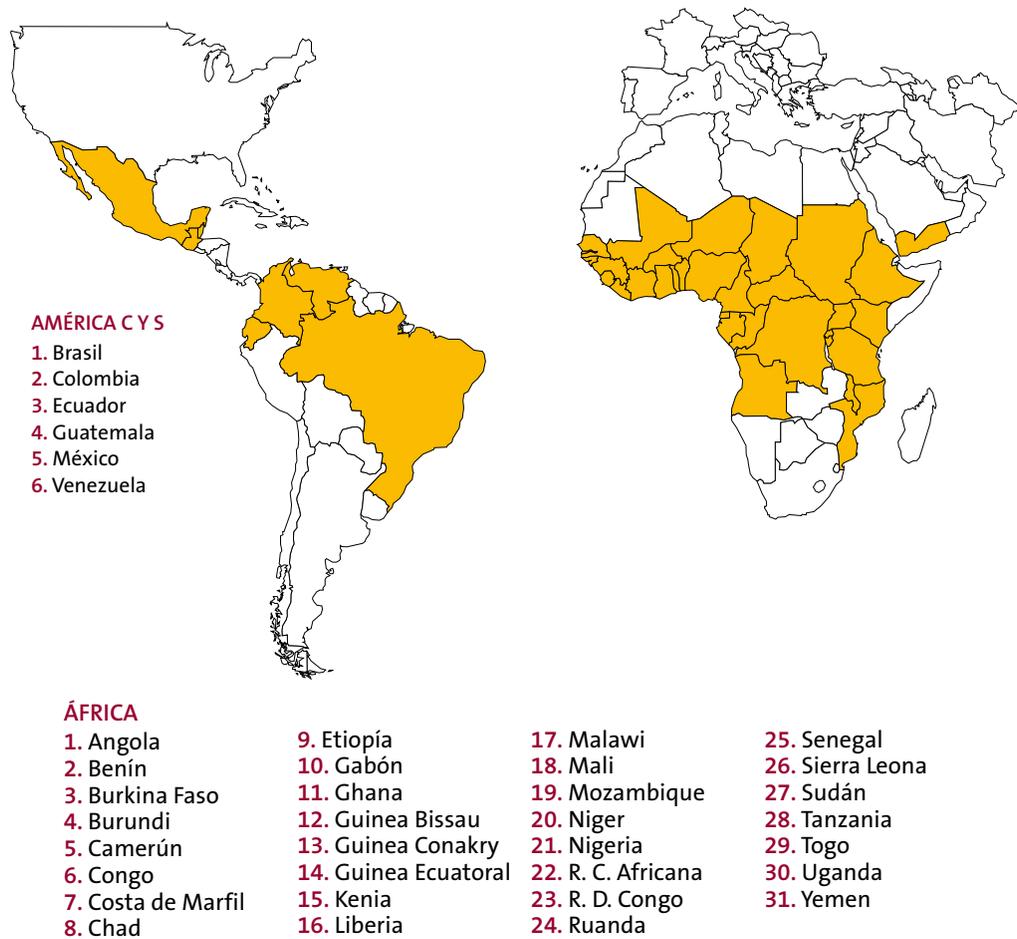


Figura 1. Países con oncocercosis. Distribución geográfica de la oncocercosis

II. D. Oncocercosis. Patogénesis

Los adultos de *O. volvulus* viven, habitualmente, en el interior de tejidos fibrosos, los oncocercomas, desde donde se liberan microfilarias que pasan a la piel y, desde esta, pueden llegar a los ojos. Es en estos dos “órganos diana”, piel y ojos, en los que induce reacciones inflamatorias que se manifiesta con alteraciones dermatológicas (oncodermatitis) y/o alteraciones oculares, que puede llegar a ocasionar ceguera, uni o bilateral (Hall & Pearlman 1999; Pearlman & Hall 2000).

Se puede producir pérdida de visión por enfermedad ocular aguda y crónica tanto del segmento anterior (queratitis esclerosante, iridociclitis) como del posterior (atrofia óptica, coriorretinitis).

Los adultos de *O. volvulus* y sus microfilarias albergan bacterias simbióticas intracelulares, *Wolbachia*, que son necesarias para su normal desarrollo y fertilidad. Se encuentran en todas las fases del ciclo vital del nematodo (Taylor *et al* 2005 b; Tamarozzi *et al* 2011). En los adultos, *Wolbachia* se encuentra predominantemente en la pared corporal (hipodermis) de la filaria adulta, y también se encuentra en las microfilarias. En las hembras también se localiza en los ovarios, en ooquistes y en los embriones en distinta fase de desarrollo, dentro del útero. Sin embargo, no se han demostrado en el sistema reproductor masculino (Taylor & Horeauf 2001; Sacchi *et al* 2002; Kozek 2005). Esto sugiere que la bacteria se transmite transováricamente a la próxima generación de filarias y no a través del esperma. El empleo de antibióticos que eliminan la *Wolbachia* hace que se interrumpa la embriogénesis en la *Onchocerca* hembra (Taylor & Horeauf 2001; Bandi *et al* 2001).

Las manifestaciones clínicas, cutáneas y oculares, de la oncocercosis están asociadas con las microfilarias. La presencia de estas microfilarias vivas en piel o en ojos no parece asociarse a manifestaciones importantes. Cuando mueren, especialmente tras el tratamiento, la respuesta del huésped contra el parásito puede ocasionar reacciones inflamatorias graves (Hoerauf *et al* 2000). Esto fue visto especialmente cuando se utilizaba la dietilcarbamacina para el tratamiento, con los efectos secundarios conocidos como reacción de Mazzotti (WHO 1995c). En cambio, después del tratamiento con ivermectina las microfilarias migran a los ganglios linfáticos y las manifestaciones secundarias son mucho menos intensas (Darge *et al* 1991).

Se pensaba, hasta hace poco tiempo, que productos derivados de las filarias constituían el principal estímulo para la respuesta inflamatoria, sin embargo, se ha encontrado asociación entre las reacciones adversas tras tratamiento microfilaricida y elevadas concentraciones de *Wolbachia* (Keiser *et al* 2002). Otros estudios, algunos más recientes, sugieren que *Wolbachia* contiene liposacáridos que están relacionados con la muerte de las microfilarias y contribuyen a la reacción inflamatoria asociada con la enfermedad (Taylor *et al* 2005 b; Taylor & Horeauf 1999; Saint André *et al* 2002).

II. E. Oncocercosis. Manifestaciones clínicas

Las principales manifestaciones clínicas de la oncocercosis son:

- Manifestaciones cutáneas
- Manifestaciones oculares

En general, estas manifestaciones se producen después de un tiempo prolongado de exposición a la infección y su gravedad depende de la intensidad de la misma. Muchas personas, especialmente las que tienen infecciones leves, no tienen síntomas ni signos de oncocercosis.

II. E. i. Manifestaciones cutáneas de la oncocercosis

Murdoch (Murdoch *et al* 1993), en 1993, establecieron una clasificación de las oncodermatitis, que anteriormente estaban mal definidas. Aunque la afectación ocular es la más grave, la piel es el órgano afectado más frecuentemente, el que está implicado en la transmisión de la enfermedad y el que, habitualmente, permite el diagnóstico por medio de los pellizcos cutáneos.

En las personas infectadas puede no haber alteraciones cutáneas clínicamente detectables. Otras solo refieren prurito intenso. En otras puede haber lesiones cutáneas graves que pueden tener importantes consecuencias socioeconómicas. A pesar de estos hechos, la afectación cutánea ha recibido poca atención en la literatura médica.

Estas oncodermatitis las describimos a continuación, siguiendo básicamente la clasificación de Murdoch (Murdoch *et al* 1993), aunque con algunas modificaciones. Son las siguientes:

- **Prurito**
Es, con frecuencia, la primera manifestación clínica de la enfermedad y puede ser tan intenso que produzca insomnio y absentismo laboral.
- **“Erisipela de la costa” y “Mal morado”**
Son lesiones precoces de la oncocercosis en América. La “erisipela de la costa” se ha descrito en Guatemala y México, y consiste en edema, especialmente de cara y cuello, acompañado de malestar general y fiebre. El “mal morado” consiste en una coloración lívida, con un tono verdoso, de la cara y de la nuca, y es una manifestación tardía de la oncocercosis (Convit *et al* 1992).
- **Oncodermatitis papular aguda (ODPA)**
Consiste en pequeñas pápulas pruriginosas, muy dispersas, que en los casos más graves pueden progresar a vesículas y pústulas. También puede haber eritema y edema

de la piel, afectando a una sola extremidad, una zona del tronco o a la cara. Puede verse edema de una extremidad con la erupción papular acentuada. Un patrón clínico similar puede ser visto tras la administración de drogas contra las filarias, como dietilcarbamacina o ivermectina.

La ODPa también puede desarrollarse en un individuo de una zona no endémica de oncocercosis.

- **Urticaria**

Lesiones de urticaria pueden aparecer en fases iniciales de la oncocercosis. Es más fácil apreciarlas en piel blanca (Convit *et al* 1992).

- **“Piel de naranja”**

Es debida a edema cutáneo, produciéndose un aspecto característico de “piel de naranja” (Gentilini 1993).

- **Oncodermatitis papular crónica (ODPC)**

Las lesiones de la ODPC son máculo-pápulas planas, diseminadas, que varían de 3 a 9 milímetros de diámetro. Algunas no hacen casi relieve, como máculas, mientras que otras son pápulas que se elevan hasta 5 milímetros. Algunas lesiones son pruriginosas, pero esto no es constante. Es característico que quede hiperpigmentación postinflamatoria.

- **Liquenificación/Sowda**

La oncodermatitis liquenificada tiende a ser una característica de la oncocercosis en determinadas áreas geográficas, como Yemen y Sudán. No obstante, aunque con menor frecuencia, pueden verse en cualquier otra zona. Típicamente se afectan adolescentes y adultos jóvenes.

Su característica principal es que se presenten como placas pruriginosas, hiperpigmentadas e hiperqueratósicas, que pueden confluir. La distribución es habitualmente asimétrica y puede afectar a una extremidad. Con frecuencia, los ganglios linfáticos regionales están aumentados de tamaño. Este ennegrecimiento de la piel recibe el nombre de “sowda”, palabra árabe que significa “negro”.

En etapas posteriores la piel está liquenificada, pero en algunos pacientes puede regresar a lo largo de años, con o sin tratamiento, a piel normal (aunque hiperpigmentada) o atrófica.

La localización de elección del “sowda” es en una o las dos piernas, aunque, en ocasiones, puede afectar a cualquier parte del cuerpo, siendo incluso generalizado.

- **Atrofia, presbidermia o “piel de pergamino”**

La piel, atrófica, tiene muchas de las características del envejecimiento, como pérdida de elasticidad y de los contornos, y la piel aparece excesivamente arrugada. Para evitar la confusión con la atrofia senil solo debe ser considerada en menores de 50 años.

- **Despigmentación o “piel de leopardo”**

La despigmentación se conoce también como “piel de leopardo”. Se ven zonas con pérdida completa de pigmentación, inicialmente en forma de máculas de pocos milímetros de diámetro. La piel próxima puede estar pigmentada normalmente o hiperpigmentada, ocasionando el aspecto típico de “piel de leopardo”. Las lesiones son raramente pruriginosas y no hacen relieve.

A veces la piel no está totalmente despigmentada y se ve como áreas de color amarillo-marrón en piel negra. Pueden representar despigmentación inicial o incompleta. El lugar de predilección son las crestas tibiales.

- **Linfedema**

Se debe a dificultad de la circulación linfática. Es un edema establecido, no transitorio, como ocurre con los edemas de Calabar de la filariosis por *L. loa*. Es característica la localización unilateral en una extremidad.

- **Ingles colgantes**

Son pliegues cutáneos, uni o bilaterales, en la región inguinal. No son elásticos y pueden contener adenopatías.

- **Nódulos subcutáneos (oncocercomas)**

Los oncocercomas son nódulos subcutáneos compuestos de una cápsula fibrosa, un infiltrado celular inflamatorio y una o más filarias adultas. Su tamaño oscila de pocos milímetros a varios centímetros y pueden ser únicos o múltiples. Son mucho más frecuentes en nativos que en viajeros (McCarthy *et al* 1994).

Su consistencia es firme, no dolorosos y no se adhieren a piel ni a planos profundos, por lo que son relativamente móviles. En África se localizan en las prominencias óseas, principalmente alrededor de la cintura pélvica (en el 80% de los casos) (Simonsen 2009). En América suelen localizarse en la parte superior del tórax y en la cabeza. Pueden tener una localización profunda y no palpase, siendo posible localizarlos mediante ecografía. Son asintomáticos, a no ser que se localicen cerca de una articulación y produzcan molestias mecánicas.

Pueden calcificarse y producir imágenes radiológicas muy características.

Los pacientes, en caso de tener oncodermatitis, pueden tener una sola o varias, simultáneamente.

II. E. ii. Manifestaciones oftalmológicas de la oncocercosis

Las consecuencias socioeconómicas de la oncocercosis ocular son importantísimas. Su prevalencia en algunas zonas del oeste de África alcanza el 15%. Las lesiones más graves están relacionadas con la oncocercosis de sabana. Afecta, típicamente, a personas relativamente jóvenes, de 30-40 años de edad.

El desarrollo de las manifestaciones oculares es gradual. Los síntomas iniciales son lagrimeo, prurito y enrojecimiento oculares. Posteriormente la enfermedad produce lesiones crónicas, que se clasifican en lesiones del segmento anterior y lesiones del segmento posterior del ojo (Gill & Beeching 2009):

• Lesiones del segmento anterior

- **Queratitis punctata.** Se ocasiona por reacciones corneales, por la muerte de las microfilarias.
- **Pannus corneal.** Se produce por crecimiento de vasos sanguíneos en la periferia de la córnea.
- **Queratitis esclerosante.** Por la cobertura de la córnea por el pannus, llevando a ceguera.
- **Iritis.** Puede llevar a sinequias que deforman la pupila y que pueden provocar cataratas.

• Lesiones del segmento posterior

- **Coriorretinitis.** Puede manifestarse solamente como una inflamación o conducir a atrofia del nervio óptico.
- **Atrofia del nervio óptico.**

II. F. Diagnóstico de la oncocercosis

Se hace por la visualización de microfilarias en piel o en ojos, por la presencia de oncocercomas o por una prueba de Mazzotti positiva, ya sea por vía oral o tópica (Boatin & Richards 2006; Ozoh *et al* 2007).

1. **Microfilarias en piel.** Se estudian en la piel de muestras obtenidas mediante los pellizcos cutáneos. Los lugares de predilección para su realización son la piel a nivel de crestas iliacas, escápulas y muslos. Si son negativas y hay oncodermatitis, los pellizcos cutáneos deben hacerse en ellas.
2. **Microfilarias en ojos.** Se estudian mediante lámpara de hendidura. Es obligado su estudio en los casos diagnosticados, mediante pellizcos cutáneos y/o oncocercomas, antes de iniciar el tratamiento antiparasitario, pues la presencia de microfilarias en ojos condiciona el tratamiento. En este caso deben emplearse corticoides sistémicos antes de iniciarlo, para minimizar la respuesta inflamatoria producida por la muerte de las microfilarias.

En caso de que las microfilarias en piel sean negativas y se plantee hacer la prueba de Mazzotti, debe realizarse previamente su estudio en ojos, pues la reacción de Mazzotti podría evitarse si se demuestra la existencia de microfilarias en ellos y se evitarían las reacciones intensas que se producirían con la DEC, que tiene un rápido e intenso efecto microfilaricida.

3. **Oncocercoma.** El diagnóstico de un oncocercoma se hace mediante estudio anatomopatológico, tras su exéresis. Se observan imágenes características de las hembras de *O. volvulus* enrolladas, formando un ovillo, con las microfilarias en el interior de sus úteros. Los cortes anatomopatológicos ponen de manifiesto proyecciones longitudinales, transversales y oblicuas.
4. **Reacción de Mazzotti.** Consiste en la administración de 50 miligramos de DEC, por vía oral. Si en las 24 horas siguientes aparece prurito intenso, o se intensifica el ya existente, se considera diagnóstica de oncocercosis. Se produce por la muerte de las microfilarias.

Se ha descrito un Mazzotti tópico, pero, a diferencia del realizado por vía oral, la DEC no se distribuye por todo el cuerpo y solo será positivo en caso de que haya microfilarias en el lugar en que se aplica.

En cuanto a la reacción de Mazzotti hay que tener muy presente dos cosas:

- **Debe descartarse la existencia de microfilarias de *L. loa*** en sangre, ya que si no las consecuencias podrían ser muy graves, incluso fatales.
- **Antes** de realizarla debe hacerse una **exploración oftalmológica**, como acaba de ser explicado en el punto 2.

En cuanto al **diagnóstico serológico**, los problemas existentes en todas las filariosis, son: 1- baja especificidad, con muchas reacciones cruzadas que provocan falsos positivos; 2- no diferenciar infección presente de infección antigua; 3- no ser útiles para el seguimiento (Pérez-Arellano *et al* 2010). El desarrollo de técnicas con antígenos recombinantes, en lugar de antígenos crudos y la medida de isotipos concretos (IgG4 e IgE) ha mejorado la utilidad diagnóstica, no obstante son de difícil acceso comercial y su utilidad en la práctica clínica es muy limitada.

En personas con alta carga parasitaria las microfilarias pueden pasar a la circulación sanguínea (Fuglsang & Anderson 1974) y observarse en el estudio de microfilarias en sangre. Se considera la posibilidad de que las microfilarias puedan atravesar la placenta e infectar al feto (Duke *et al* 1976). Las mismas consideraciones han sido comunicadas al encontrarse que niños nacidos de madres infectadas producen niveles mayores de citocinas del tipo Th2 a diversos antígenos del parásito que los nacidos de madres no infectadas (Elson *et al* 1996).

II. G. Tratamiento de la oncocercosis

Desde la década de 1940 la DEC fue el tratamiento principal de la oncocercosis, pero las reacciones graves que producía, especialmente en personas muy parasitadas, le hicieron inservible para tratamientos en masa. Su acción es microfilaricida. Como macrofilaricida se empleaba la suramina, pero tenía efectos secundarios graves.

El descubrimiento de la ivermectina, obtenida a partir de *Streptomyces avermitilis*, y su empleo en la década de 1970, desencadenó una cadena de sucesos para el control de la oncocercosis que, prácticamente, no tiene comparación en la historia de las enfermedades tropicales. En 1981, la ivermectina se empleó en Veterinaria y, seis años más tarde, se autorizó su empleo, en Francia, para el tratamiento individual de la oncocercosis humana.

En la actualidad el tratamiento se basa en ivermectina, doxiciclina y extirpación de los oncocercomas (nodulectomía).

Ivermectina

Fue introducida en 1987 para el tratamiento de la oncocercosis (Aziz *et al* 1982). La dosis de ivermectina es de 150 microgramos/Kg de peso corporal. Las microfilarias son eliminadas rápidamente de la piel. Es necesario repetir la dosis periódicamente, cada 6-12 meses, durante años. Actúa sobre las microfilarias inmovilizándolas y después son eliminadas de la piel por vía linfática. En las primeras 24 horas son eliminadas más del 80% (Awadzi *et al* 1989). Con la ivermectina, la muerte de las microfilarias es menos rápida que con la DEC, por lo que es menos probable que se produzcan reacciones inflamatorias irreversibles en órganos vitales, como los ojos. En las filarias adultas no tiene efecto, salvo que disminuye la embriogénesis.

En Ghana se ha comunicado el posible desarrollo de resistencia de *O. volvulus* a la ivermectina (Awadzi *et al* 2004). Se han visto cambios en el fenotipo o genotipo de las microfilarias, atribuidos a su repetida exposición a la ivermectina, y se han asociado con posible resistencia, pero no se ha confirmado. Lo que sí se ha comprobado son cambios en el fenotipo de *Onchocerca* hembra adulta que hacen que la embriogénesis no se altere por la ivermectina (Bourguinat *et al* 2007; WHO.TDR 2008). Estas observaciones se lograron tras monitorizar los cambios genéticos de la filaria en pacientes de Camerún, antes y después de diferentes grados de exposición a la ivermectina, lo que puede tener implicaciones en los programas de control de la oncocercosis, ya que se produciría una selección genética.

Doxiciclina

La ivermectina no cubre completamente las necesidades de un paciente determinado que consulta específicamente por sus síntomas. La doxiciclina representa un tratamiento relativamente nuevo, que, además de actuar sobre las *Wolbachia* que albergan las filarias, tiene efecto macrofilaricida sobre *O. volvulus* (Hoerauf *et al* 2008a). A dosis de 200 miligramos al día durante 6 semanas bloquea la embriogénesis y hace que no haya microfilarias durante más de dos años. No tiene efecto microfilaricida.

Tiene especial interés en zonas co-endémicas con loaosis, ya que, aunque mata los adultos de *O. volvulus*, no tiene actividad sobre *L. loa*, ni sobre las microfilarias ni sobre las filarias adultas. Esto proporciona cierto grado de seguridad en los tratamientos en masa de oncocercosis, al contrario que con ivermectina (Turner *et al* 2010).

Se ha estudiado en diferentes regimenes de tratamiento: 100 miligramos al día durante 6 semanas, 200 miligramos al día durante 4 y 6 semanas y 100 miligramos al día durante 5 semanas (Hoerauf *et al* 2008a). La doxiciclina produce esterilidad mantenida de las hembras adultas y su efecto macrofilaricida es dosis dependiente (Murdoch 2010).

En las zonas en que hay transmisión en curso, la doxiciclina no puede reemplazar al tratamiento en masa con ivermectina, porque nuevas infecciones requerirían cursos repetidos de doxiciclina, lo que no es tan barato ni fácil de administrar. Sin embargo, la doxiciclina puede emplearse para el tratamiento de enfermos fuera de áreas de transmisión y debe combinarse con una sola dosis de ivermectina, 4-6 meses después, para obtener una reducción más rápida de las microfilarias de la piel. La ivermectina puede ser efectiva si se administra inmediatamente después de la doxiciclina, pero, en los estudios realizados hasta la actualidad, se ha administrado 4-5 meses después. La ivermectina no debe administrarse al inicio de la doxiciclina, ya que las microfilarias pueden tener una carga importante de *Wolbachia* y podría haber reacciones secundarias importantes. Estas disminuirían si se administra tras la doxiciclina (Murdoch 2010).

Un estudio realizado en Guatemala puso de manifiesto que otros tratamientos dirigidos contra *Wolbachia*, como rifampicina y/o azitromicina durante cinco días, seguidos de una sola dosis de ivermectina, no producen mejores resultados al ser comparados con la administración de ivermectina sola (Richards *et al* 2007).

La rifampicina, a dosis de 10 miligramos/Kg/día/2-4 semanas reduce, de forma considerable, la proporción de filarias positivas para *Wolbachia* al compararse con los no tratados, pero fue menos efectiva que 6 semanas de doxiciclina (Specht *et al* 2008). La rifampicina puede ser una alternativa para los niños, a los que no se puede administrar doxiciclina.

La azitromicina tiene cierta actividad *in vitro*, pero cuando se administró sola durante 6 semanas no redujo la embriogénesis o producción de microfilarias en la oncocercosis humana (Hoerauf *et al* 2008b).

Nodulectomía

Han sido discutidas las indicaciones de la extirpación de los oncocercomas. Se ha preconizado quitar solamente los próximos a la cabeza, porque en estos casos sería más fácil que las microfilarias alcanzaran los ojos, aunque puede haber nódulos profundos que no se palpan y seguiría existiendo el riesgo, por lo que es necesario el tratamiento farmacológico. Lo que sí es cierto, es que cuanto menos oncocercomas haya menor será la “fuente” de producción de microfilarias. Además, no todos los nódulos son oncocercomas.

Tratamiento en la actualidad

Doxiciclina (100 miligramos al día durante 6 semanas), seguida de ivermectina (150 microgramos/Kg), tras la toma de la doxiciclina. La ivermectina se repetirá cada 6 meses (Gill & Beeching 2009).

II. H. Programas de lucha contra la oncocercosis

Se han llevado a cabo varios programas contra la lucha de la oncocercosis. Fueron concebidos por sus graves consecuencias sanitarias y socioeconómicas. Estos programas (WHO 2009a; Boatin & Richards 2006) son:

a) OCP (*Onchocerciasis Control Programme*) (W.H.O./ OCP)

Empezó en 1974 y terminó en 2002. La OMS lo puso en marcha en colaboración con tres agencias de la ONU (Organización de las Naciones Unidas): WB (Banco Mundial), UNDP (Programa de Desarrollo de Naciones Unidas) y FAO (Organización para la Agricultura y la Alimentación). El programa se desarrolló en 1.200.000 Km², dirigido a 30 millones de personas distribuidas en 11 países: Benin, Burkina Faso, Costa de Marfil, Ghana, Guinea Bissau, Guinea (Conakry), Mali, Níger, Senegal, Sierra Leona y Togo (**Figura 2**; página 36). Al inicio se emplearon solamente medidas con insecticidas en los lugares en que habitaban las moscas negras, para matar sus larvas. Tras la donación de Mectizan® (ivermectina) por Merck & Co., Inc. en 1987, este se combinó con las medidas anteriores en algunas zonas, mientras que en otras se empleó ivermectina solamente.

El OCP finalizó en diciembre de 2002, después de que cesara, prácticamente, la transmisión de la oncocercosis, excepto en Sierra Leona, pero el OCP se interrumpió por la larga duración de la guerra en que se encontraba este país.

b) APOC (*The African Programme for Onchocerciasis Control*) (WHO/APOC)

Empezó en 1995 y continúa en la actualidad. La base de este programa es la administración de ivermectina en masa por las propias comunidades, estando implicados los Ministerios de Sanidad. Se estima que el programa dure hasta 2015, con una cobertura de más de 90 millones de personas anualmente. Se estima prevenir la ceguera a 40.000 personas cada año. Se desarrolla en 19 países no incluidos en el OCP. Estos son: Angola, Burundi, Camerún, Chad, Congo, Etiopía, Gabón, Guinea Ecuatorial, Kenia, Liberia, Malawi, Mozambique, Nigeria, República Centroafricana, República Democrática de Congo, Ruanda, Sudán, Tanzania y Uganda (**Figura 3**; página 36).

c) OEPA (*The Onchocerciasis Elimination Programme for the Americas*). (WHO/OEPA)

Este programa se puso en marcha en 1991 y continúa en la actualidad. Su objetivo es eliminar la morbilidad e interrumpir la transmisión en los 13 focos de oncocercosis localizados en los seis países endémicos: Brasil, Colombia, Ecuador, Guatemala, México y Venezuela. Se administra ivermectina en masa, cada seis meses, con el fin de dársela al menos al 85% de las 503.285 personas en riesgo. No hay nuevos casos de ceguera atribuible a oncocercosis en estas zonas.

Hasta la fecha se han administrado más de 900 millones de tratamientos con ivermectina en 34 países (Mackenzie *et al* 2012).

Moxidectina. El empleo de moxidectina es una herramienta a considerar en la lucha contra la oncocercosis. Es una lactona macrocíclica semisintética que ha demostrado tener un amplio espectro antiparasitario en animales (Aguilar-Tipacamú & Rodríguez-Vivas 2002). Actualmente se encuentra en estudio, ensayo en fase III, evaluando su actividad micro y macrofilaricida (WHO. TDR. 2009).

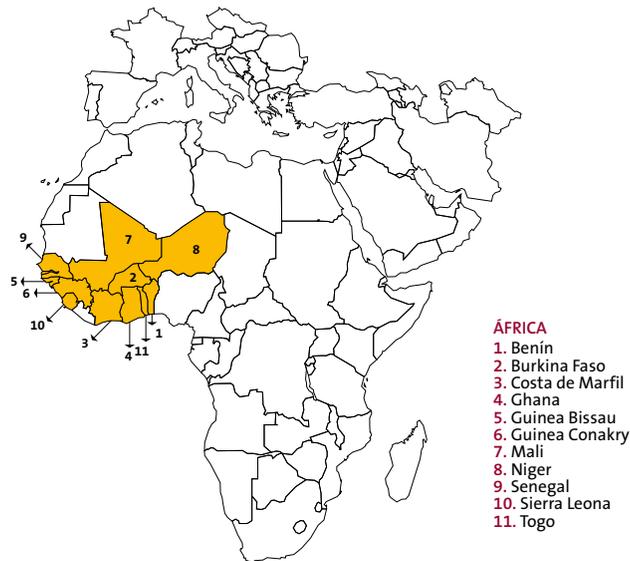


Figura 2. Países del Programa de Control de la Oncocercosis (OCP)



Figura 3. Países del Programa Africano para el Control de la Oncocercosis (APOC)

III. Loaosis (filariosis por *Loa loa*)

III. A. Loaosis. Historia

La loaosis se conoce también como “gusano del ojo”, por su frecuente paso por la conjuntiva ocular en las personas afectadas.

Observada, probablemente, en África en 1598 por Pigafetta en los ríos del Congo (Marriot 1985), esta enfermedad fue realmente identificada en América en personas que habían sido llevadas de África como esclavos: Bajon, en la Guayana francesa (1768), y Mongin, en Santo Domingo (1770), consiguieron extraer el gusano adulto de los ojos de esclavos. No obstante, la enfermedad no se pudo mantener en el Nuevo Mundo (Jeandel 1991).

En 1779, en Angola, Guyot dio al parásito el nombre de *Loa*, término que en lengua local se aplicaba a los “genios de la religión vudú” (Jeandel 1991).

En 1872, Lewis reconoció en la sangre humana embriones libres de un nematodo, que llamó *Filaria sanguinis hominis* (Jeandel 1991).

En 1891, Manson descubrió las variaciones de periodicidad sanguínea de estas microfilarias (Jeandel 1991).

En 1885, Argyll-Robertson observó edemas transitorios en una mujer que había residido en el sur de Nigeria, en la localidad de Calabar, y los denominó “edemas de Calabar”, término con el que se les sigue conociendo en la actualidad (Jeandel 1991).

En 1948, Stefanopoulo constató la actividad terapéutica de la DEC, después de su descubrimiento por Hewitt en 1947 (Jeandel 1991).

III. B. Loaosis. Ciclo vital

Como todas las filariosis, la loaosis es una helmintosis debida a nematodos de cuerpo filiforme, sexuadas, y en la que las hembras producen embriones llamados microfilarias.

Las filarias adultas son blanquecinas y semitransparentes. Las hembras miden 50-70 milímetros de largo por 0,4 milímetros de diámetro. Los machos 30-35 por 0,4 milímetros (Marriot 1985). Pueden vivir hasta 20 años en el tejido celular subcutáneo, por el que se desplazan continuamente. En sus desplazamientos pueden pasar por la conjuntiva ocular y por las serosas.

Las microfilarias, después de un breve periodo en el sistema linfático, pasan a la sangre. No obstante, se las puede encontrar en todos los fluidos corporales: orina, líquido cefalorraquídeo, saliva, lágrimas. La duración de su vida es de 8-15 días, tanto *in vitro* como *in vivo* (Jeandel 1991), bastante más corta que la de otras especies de filarias, que llegan a alcanzar 1-2 años de vida. Aparecen en la sangre periférica con una periodicidad diurna, perfectamente superponible a la actividad diurna del vector. La microfilaremia máxima se observa entre las 12 y las 15 horas.

Los vectores son moscas del género *Chrysops* o moscas rojas, habiendo dos especies implicadas en la loaosis humana, *Chrysops silacea*, la más abundante, y *Chrysops dimidiata*. Viven en zonas forestales cálidas y húmedas, en la proximidad de cursos de agua o de pantanos. Las zonas de sabana están exentas de estas dos especies. Solo la hembra es hematófaga. Su picadura es dolorosa. Estas especies de moscas son excelentes vectores.

La transmisión se produce por la picadura de una mosca *Chrysops* hembra infectada previamente por haber ingerido sangre de una persona parasitada e ingerir sus microfilarias. Después de la picadura, las larvas infecciosas, estadio L3, penetran la piel activamente y se hacen adultas. Tras ser fecundadas, las hembras liberan microfilarias en el tejido conectivo circundante y, rápidamente, alcanzarán la sangre.

En zonas hiperendémicas el contacto del hombre con el vector es muy frecuente, pudiendo sufrir una picadura cada 5 días. Este contacto puede verse favorecido por diversas circunstancias, como que las personas vayan en grupo, quemar madera (que tiene un efecto atrayente de las moscas), etc. (Simonsen 2009).

El periodo prepatente mínimo, hasta la aparición de las microfilarias en la sangre, es de 5-6 meses, aunque puede ser mucho mayor. La filaria adulta puede vivir hasta 20 años.

III. C. Loaosis. Distribución geográfica

La loaosis es una parasitosis estrictamente africana. Se encuentra, esencialmente, en el área de la gran foresta húmeda de África Central y del Oeste (**Figura 4**; página 40). Está ausente en zonas de sabana, a excepción del Sudán meridional. Se ha estimado que 20-30 millones de personas viven en zona endémica y que 3-13 millones están infectadas (Klion 2000). La distribución por países es:

1. Angola: noroeste.
2. Camerún: mitad sur.
3. Congo: todo el país.
4. Gabón: todo el país.
5. Guinea Ecuatorial: todo el país.
6. Nigeria: sur.
7. República Centro Africana: sur.
8. República Democrática de Congo: extremo oeste y mitad norte.
9. Sudán: sudoeste.

La loaosis ha sido descrita anteriormente en Costa de Marfil, Ghana, Liberia y Sierra Leona, pero no lo ha sido desde hace muchos años, lo que hace suponer que podría haber desaparecido espontáneamente (Boussinesq 2006). En las zonas endémicas, la probabilidad de adquirir la infección aumenta con la edad, pero el número de personas parasitadas varía de unas zonas a otras, dependiendo de la abundancia de vectores. En algunas poblaciones está infectada más del 40% de la población (Noireau *et al* 1989). La microfilaremia es más elevada en el hombre que en la mujer y tiende a disminuir progresivamente con la edad (Wanji *et al* 2003). De hecho, la prevalencia de microfilaremia no refleja de forma exacta la prevalencia de la loaosis en una zona determinada. Es bien conocido el hecho de que muchas personas amicrofilarémicas tienen manifestaciones clínicas (Ripert *et al* 1977; Fain 1978), habiéndose estimado que la prevalencia real de manifestaciones clínicas que avalan la presencia del parásito adulto es tres veces superior al de los casos con microfilarias (Dupont *et al* 1988). La asociación de loaosis con *M. perstans* es muy frecuente (Ripert *et al* 1977; Van Hoegaerden *et al* 1987).

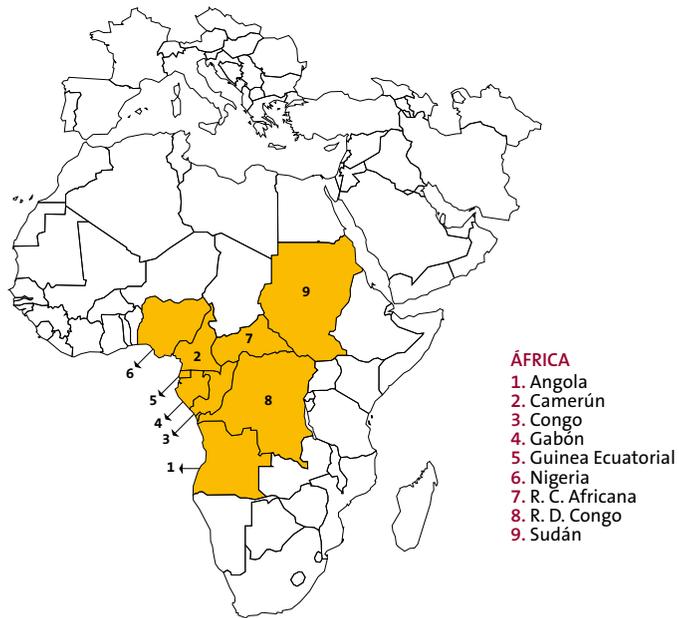


Figura 4. Países con filariosis por *Loa loa*

III. D. Loaosis. Patogénesis

A diferencia de otras especies de filariosis, en la loaosis no es necesaria la presencia de la bacteria simbiótica *Wolbachia* (Klion 2008; Büttner *et al* 2003; McGarry *et al* 2003).

En la loaosis, las manifestaciones clínicas más frecuentes se deben a las filarias adultas. Estas manifestaciones son: edemas de Calabar y paso de la filaria adulta por conjuntiva ocular o paso subcutáneo. En los edemas de Calabar se produce, probablemente, una reacción local de sensibilidad a los antígenos de la filaria adulta en el lugar por el que pasa. En el paso por conjuntiva ocular o en el paso subcutáneo, el mecanismo es puramente mecánico.

En las manifestaciones cardíacas puede tener un papel importante la hipereosnofilia. Las manifestaciones neurológicas se deben a la invasión del sistema nervioso central (SNC) por las microfilarias (Klion 2000).

III. E. Loaosis. Manifestaciones clínicas

El espectro de manifestaciones clínicas es bastante amplio, desde los casos asintomáticos a los que tienen manifestaciones muy graves, con peligro para la vida.

En muchos casos la loaosis es asintomática, sobre todo en las personas que residen en zona endémica. Cuando es sintomática se manifiesta por síntomas que pueden ser leves y que aparecen tras un periodo de incubación variable, de 5-18 meses, en general, pero puede alcanzar los 3-8 años, incluso muchos más, en las personas que han residido temporalmente en zona endémica.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son:

- **Edemas de Calabar**

Fue Argyll-Roberston quien, en 1885, acuñó este término, tomándolo de una zona del sur de Nigeria, llamada Calabar (Marriot 1985). Son tumoraciones subcutáneas transitorias, recurrentes y de localización que puede ser cambiante. Aunque su causa exacta no está probada, se cree que son por una reacción de hipersensibilidad a material antigénico liberado por las filarias en vías de desarrollo o ya adultas al pasar por debajo de la piel, dando lugar a angioedema.

No son dolorosos, habitualmente, aunque sí pruriginosos y con sensación de tensión. También pueden ser dolorosos si producen compresión de un nervio o se localizan a nivel de articulaciones, limitando su movilidad. Se localizan más frecuentemente en manos, muñecas y antebrazos, pero pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo. No dejan fovea a la presión. Su tamaño suele ser de 10-20 centímetros. Pueden durar de pocas horas a varios días. Habitualmente, ocurre un edema cada vez y pueden recurrir a intervalos irregulares durante años después de que el paciente haya salido de la zona endémica.

La filariosis por *M. perstans* también puede ocasionar edemas semejantes a los de Calabar. En todas las zonas en que existe *L. loa* también existe *M. perstans*, pero no en todas las que hay *L. loa* existe *M. perstans*.

- **Paso por conjuntiva ocular**

Las filarias adultas pueden apreciarse pasando bajo la conjuntiva ocular o bajo la piel (Andy *et al* 1981; Noireau *et al* 1990; Klion *et al* 1991). Suelen aparecer y desaparecer en unos 10-15 minutos. Se suelen acompañar de edema del párpado e intensa conjuntivitis. Aunque la inmensa mayoría de los casos se resuelven espontánea y completamente, se han descrito casos excepcionales debidos a migración aberrante de la filaria, provocando oclusión de la arteria retiniana y retinopatía macular (Klion 2000).

- **Paso subcutáneo**

Al pasar por debajo de la piel, la filaria adulta ocasiona un relieve que se ve como un surco lineal serpiginoso, que se mueve lentamente como si reptara. Cuando la filaria deja de estar en la superficie, migrando a tejidos más profundos, no deja ninguna marca.

Esto mismo pasa con otros parásitos, como *Gnathostoma spinigerum* y *Strongyloides stercoralis* (“*Larva currens*”). En el caso de “*Larva migrans cutánea*”, el surco que se ve es el “túnel” producido por la larva de los *Ancylostomas* animales, no siendo debida al relieve de la misma, ya que es microscópica.

- **Otras manifestaciones menos características son:**
 - Prurito generalizado
 - Artralgias
 - Abscesos cutáneos, estériles, por la muerte de la filaria adulta.
 - Calcificaciones de partes blandas, debidas a la calcificación de la filaria adulta tras morir. Es muy frecuente observarlas en radiografías de manos, aunque pueden observarse en cualquier localización, como mamas (Carme *et al* 1990).

Complicaciones

En la loaosis puede haber complicaciones (Klion 2000):

- **Sistema nervioso central**

Meningoencefalitis. Es la complicación más grave de la loaosis. Ocurre principalmente en personas con gran número de microfilarias en sangre. Son debidas a la invasión del sistema nervioso central por las microfilarias. Esto ocurre, sobre todo, por el tratamiento farmacológico de la loaosis con DEC. También se han observado tras tratamiento con ivermectina, lo que ha ocasionado graves problemas en los tratamientos en masa de la población en los programas de lucha contra la oncocercosis.
- **Fibrosis endomiocárdica**

La loaosis ha sido considerada responsable de algunos casos de fibrosis endomiocárdica, basándose en su mayor prevalencia en zonas endémicas de loaosis que en las que no lo son, además del elevado título de anticuerpos detectados en algunas personas con fibrosis endomiocárdica (Lukiana *et al* 2006).
- **Renales**

Hematuria y proteinuria se ven con frecuencia en los casos de loaosis y se piensa que podrían tener un mecanismo inmune (glomerulonefritis por complejos inmunes) o traumático (por la filtración por los glomérulos de gran número de microfilarias).
- Otras complicaciones incluirían: infiltrados pulmonares transitorios y derrame pleural, artritis, linfangitis e hidrocele.

III. F. Loaosis. Diagnóstico

El diagnóstico de la loaosis se fundamenta en dos tipos de hallazgos:

- **Hallazgos parasitológicos**
- **Hallazgos clínicos**
- Hallazgos inmunológicos

Diagnóstico parasitológico

Habitualmente, se hace por la demostración de microfilarias de *L. loa* en sangre periférica, preferentemente a mediodía. Son frecuentes las loaosis amicrofilarémicas (loaosis oculta), principalmente en visitantes a zonas endémicas (Andy *et al* 1981; Churchill *et al* 1996). El momento óptimo para la extracción de la sangre es hacia mediodía, cuando la concentración de microfilarias es mayor.

La loaosis puede ser diagnosticada por la extracción e identificación del gusano adulto cuando tiene paso subcutáneo u ocular, aunque habitualmente se hace por la identificación de las microfilarias en la sangre.

Diagnóstico clínico

En caso de que las microfilarias en sangre sean negativas (loaosis amicrofilarémicas), puede hacerse el diagnóstico por la existencia de datos clínicos muy característicos, aunque deben tenerse en cuenta algunas consideraciones:

- **Edemas de Calabar**

Su presencia en personas que han residido en zonas endémicas es muy sugerente de loaosis. Hay que tener en cuenta que otros helmintos pueden tener paso subcutáneo y producir reacciones similares al edema de Calabar, por ejemplo, *Gnathostoma spinigerum*, que además puede producir urticaria.

- **Paso de la filaria adulta por conjuntiva ocular**

La historia de un “gusano que pasa o ha pasado por el ojo”, es muy sugerente de infección por *L. loa*. La extracción e identificación es diagnóstica.

- **Paso subcutáneo de la filaria adulta**

La historia de un “gusano con paso subcutáneo” también es muy sugerente de infección por *L. loa*. La extracción e identificación es diagnóstica.

Diagnóstico inmunológico

Tiene un valor limitado por su baja sensibilidad y por las reacciones cruzadas con otras filariosis y otros helmintos. La detección de la IgG4 específica puede ser útil para confirmar el diagnóstico en los casos amicrofilarémicos con signos de loasis.

Se ha desarrollado una “reacción en cadena de la polimerasa” (PCR) con alta sensibilidad y especificidad para los casos con microfilarias y las loasis ocultas (Touré *et al* 1998).

III. G. Loaosis. Tratamiento

El mebendazol, activo contra *M. perstans*, no es efectivo contra las microfilarias de *L. loa* (Richard-Lenoble *et al* 1985; Burchard & Kern 1987).

El tratamiento de la loaosis se basa clásicamente en la administración de DEC. Tiene un efecto rápido e intenso sobre las microfilarias y menos intenso sobre las filarias adultas. Sobre estas, tiene, además del efecto macrofilaricida, efecto macrofilarífugo, pudiendo ocasionar que las filarias se desplacen a la superficie corporal y se vea el relieve que producen al repicar debajo de la piel (Jeandel 1991). La filaria adulta puede llegar a atravesar la piel y salir al exterior (Greenberg 2002). En los casos microfilarémicos la DEC debe empezarse a dosis lentamente crecientes, hasta alcanzar la dosis estándar de 6 miligramos/Kg/día/3 semanas, repartida en tres dosis, cada 8 horas (Jeandel 1991), con un máximo de 300-400 mg/día. Deben asociarse corticoides y/o antihistamínicos por vía general. Pueden ser necesarias tres o cuatro tandas de tratamiento. Las dosis crecientes de DEC y la asociación de corticoides disminuirá la probabilidad de las posibles reacciones adversas graves (Gentilini 1993). En los casos amicrofilarémicos las dosis de inicio pueden ser mayores.

Se propuso que en los casos con microfilarias en sangre, antes del inicio de la DEC, se administrara ivermectina, que, aunque no tiene actividad sobre las filarias adultas, sí la tiene sobre las microfilarias, pero menos intensa que la DEC, con lo que su destrucción sería más gradual y, por tanto, serían menos probables los efectos adversos (Gentilini 1993). Sin embargo, se han producido efectos graves, incluso mortales, en los tratamientos en masa con ivermectina en los programas de lucha contra la oncocercosis en las zonas en que existe loaosis (Hopkins 2005).

El albendazol se puede utilizar cuando la dietilcarbamacina no es efectiva o está contraindicada (Klion *et al* 1999b; Tabi *et al* 2004). El albendazol es preferido a la ivermectina como microfilaricida, ya que su acción es más lenta y, por tanto, el riesgo de efectos secundarios graves es menor (Klion *et al* 1993; Kombila *et al* 1998). La reducción de la microfilaremia por el albendazol podría permitir emplear, después, la DEC, con menos probabilidad de efectos secundarios.

Se ha comunicado que la plasmaféresis es efectiva para disminuir el número de microfilarias de *L. loa* en personas con alta carga parasitaria (Ottesen 1993).

III. H. Loaosis. Control

No ha habido programas importantes de control de la loaosis. Los métodos de control serían los siguientes (Simonsen 2009):

- **Modificaciones medioambientales**
Las viviendas y las plantaciones deben localizarse a distancia de los bosques y de los pantanos en que se reproducen los vectores.
- **Medidas de control de los vectores**
Las larvas de *Chrysops* viven en charcos y, en teoría, se podrían destruir con insecticidas, pero este método es impracticable.
- **Medidas de protección personal.**

El empleo de ropas de color claro y la aplicación frecuente de repelentes de insectos reduce el riesgo de picaduras por los vectores.

La profilaxis con DEC, a dosis de 300 miligramos semanales, ha sido eficaz en personas que no son de zonas endémicas pero que trabajan en ellas (Nutman *et al* 1988).

Otra posibilidad de control sería el efecto del albendazol sobre la capacidad reproductiva de las filarias adultas de *L. loa*. Repetidas exposiciones a él, a intervalos de dos meses podría alterarla, como sugieren diversos estudios. Actualmente, en Camerún, está en marcha un estudio para ver su eficacia a dosis de 800 miligramos cada dos meses, dos o seis veces (WHO/TDR 2008).

IV. Filariosis por *Mansonella perstans*

IV. A. Filariosis por *Mansonella perstans*. Historia

La filariosis por *M. perstans* es poco conocida, a pesar de afectar, solo en África, a unos 114 millones de personas. Probablemente, fue introducida en América con el comercio de esclavos y se adaptó a nuevos vectores (Hawking 1979; Linley *et al* 1983).

Se la conoce, también, con los sinónimos de *Dipetalonema perstans* y *Acanthocheilonema perstans*. Es conocida también como “gusano del ojo de Uganda o Kampala” (Neafie & Meyers 2000).

En 1891, Manson describió por primera vez las microfilarias en la sangre de un enfermo de África Oeste con enfermedad del sueño (Manson 1891; Neafie & Meyers 2000; Klion & Nutman 1999a). Las microfilarias fueron denominadas *Filaria sanguinis hominis minor*, debido a que su tamaño era menor que el de otras microfilarias encontradas en el mismo paciente y que se llamaron *Filaria sanguinis hominis mayor*, la actual *L. loa*.

En 1898, Daniels observó, por primera vez, la filaria adulta en el mesenterio de un paciente en Guayana (Neafie & Meyers 2000; Klion & Nutman 1999a).

En 1984, Eberhard & Orihel, tras diversas denominaciones de esta filaria, acuñaron el término de *Mansonella perstans*, con el que se sigue conociendo (Eberhard & Orihel 1984).

IV. B. Filariosis por *Mansonella perstans*. Ciclo vital

Es una filariosis transmitida por la picadura de mosquitos infectados del género *Culicoides*. Como en todas las filariosis, el vector ingiere las microfilarias, de 200 x 4,5 µm, en el momento de una picadura para alimentarse y en él se desarrollan hasta larvas infecciosas. Estas son inoculadas a otra persona en el momento de una nueva picadura.

En 1943, Gönnert demostró, tras un experimento en que se produjo una auto-infección mediante una transfusión, que las microfilarias pueden vivir en la sangre más de 3 años (Simonsen *et al* 2010). Estas microfilarias están en sangre periférica sin predilección horaria, tanto por el día como por la noche (Holmes *et al* 1969; Roberts & Usayi 1971).

Los adultos, cuya longevidad es desconocida y que han sido recuperados en el hombre muy raramente, viven en cavidades serosas, principalmente en el peritoneo, aunque también en pericardio, pleura, mesenterio y tejidos conectivos retroperitoneales y perirrenales (Churchill *et al* 1996; Touré *et al* 1998). Ocasionalmente han sido encontrados subcutáneamente. La hembra adulta mide 70-80 x 0,1 milímetros y el macho 35-45 x 0,06 milímetros.

Entre estos síntomas hay que destacar:

- **Edemas semejantes a los de Calabar**
- **Prurito**
- **Artralgias/artritis**
- **Dolor abdominal.** Puede ser intenso, sobre todo en hipocondrio derecho

Hay pocas series publicadas sobre la clínica de la filariosis por *M. perstans*, siendo, quizás la más importante, la publicada por Asio (Asio *et al* 2009a), en un trabajo realizado en dos zonas de Uganda en las que no hay otros tipos de filariosis, lo que hace que los datos sean representativos de *M. perstans*. No se encuentran casos con edemas compatibles con Calabar en 379 personas con microfilarias de *M. perstans* positivas. En el trabajo hacen referencia a los pocos trabajos realizados en población endémica sobre esta filariosis. Atribuyen el poco interés a que la infección se produce en zonas rurales y pobres y también a que ha sido difícil asociarla con un cuadro clínico claro y específico. Mucho, de lo poco que se conoce sobre *M. perstans*, es debido a los estudios de otras filariosis, fundamentalmente *Wuchereria bancrofti*, *L. loa* y *O. volvulus*, en zonas en que también existe *M. perstans* y a las coinfecciones encontradas.

Algunos trabajos han asociado la presencia de *M. perstans* con diversas manifestaciones, tales como prurito, artralgias, dolor abdominal y en hipocondrio derecho, síntomas neurológicos y endocrinos, edemas recurrentes semejantes al Calabar, nódulos en conjuntiva ocular y nódulos cutáneos que contienen la filaria adulta, pero la frecuencia de estas manifestaciones no ha sido determinada (Adolph *et al* 1962; Clarke *et al* 1971; Baird *et al* 1988; Lansoud-Soukate *et al* 1989; Bregani *et al* 2007).

La microfilaremia por *M. perstans* es más frecuente en adultos que en niños, y en hombres que en mujeres (Jordan 1955; Noireau *et al* 1989; Gryseels *et al* 1985; Arene & Atu 1986).

Se ha considerado que la eosinofilia es muy frecuente, pero en algunas series no es así, en las que ha sido del 44,26% (Adolph *et al* 1962) y del 41% (Bregani *et al* 2007), respectivamente.

IV. F. Filariosis por *Mansonella perstans*. Diagnóstico

Se hace, habitualmente, por la demostración de microfilarias en sangre, sin tener predilección horaria, pues aparecen en cualquier hora del día. La prevalencia e intensidad de la microfilaremia aumenta gradualmente con la edad (Asio *et al* 2009a).

Las microfilarias se han obtenido también del líquido ascítico (Bregani *et al* 2002) y del líquido pleural (Kahn 1983). También se han encontrado, microfilarias y/o filarias adultas en biopsias de otros órganos, incluyendo la médula ósea (Molina *et al* 1999; Bregani *et al* 2007), así como en piezas de cirugía o de necropsia (Baird *et al* 1987). Hay un caso en que las microfilarias se observaron en una glándula salival (Mateu *et al* 2008).

En caso de haber edemas semejantes a los de Calabar en personas que han estado fuera de zona de loasis, se debe considerar el diagnóstico de *M. perstans*, que se confirmará si responden al tratamiento de esta filariosis.

IV. G. Filariosis por *Mansonella perstans*. Tratamiento

La ivermectina y la DEC no son efectivas. Las dos drogas utilizadas son mebendazol y albendazol (Duong *et al* 1998; Bregani *et al* 2006; Medical Letter 2007).

La doxiciclina podría ser efectiva en el tratamiento de *M. perstans*, ya que alberga *Wolbachia* (Coulibaly *et al* 2009). A los 12 meses de haber recibido solamente doxiciclina (200 miligramos/día/6 semanas), en 67 de 69 pacientes, el 97,10%, las microfilarias fueron negativas.

IV. H. Filariosis por *Mansonella perstans*. Control

Debido a que afecta fundamentalmente a poblaciones rurales pobres y a que no se la relaciona con un cuadro clínico característico (Simonsen *et al* 2010) la filariosis por *M. perstans* es poco conocida, a pesar del gran número de personas afectadas. Se puede considerar como una de las enfermedades más olvidadas dentro de las Enfermedades Tropicales Olvidadas (*Neglected Tropical Diseases*).

Como consecuencia de esto, hay muy pocos estudios sobre su epidemiología y sus consecuencias sobre la salud en las zonas endémicas. También disponer de tratamientos más efectivos y de control de la enfermedad.

Lo que se conoce de esta filariosis es debido fundamentalmente a estudios realizados sobre otras filariosis con las que coincide geográficamente, como las filariosis linfáticas, la oncocercosis y la loaosis (Simonsen *et al* 2010).

Los programas a gran escala para el control de la oncocercosis y las filariosis linfáticas han dejado un tanto en el olvido a *M. perstans*, ya que estas tres filariosis ocurren en la misma zona o en zonas próximas.

V. Eosinofilia: definición

Debido a la importancia clínica y de sospecha diagnóstica de la eosinofilia en las filariosis, **creemos oportuno hacer unas consideraciones previas sobre ella, para mejor comprensión de los datos que aparecerán en resultados.**

No hay consenso en cuanto a los valores considerados como normales en la cifra de eosinófilos, tanto la cifra absoluta como la relativa.

Según diferentes autores, los valores considerados como normales han oscilado entre 350 y 880 eosinófilos/mm³. También hay diferencias en el valor porcentual de los eosinófilos. Estos valores normales, según diferentes autores, que se exponen en la **Tabla 2**, son:

- Rothenberg (1998). Valor absoluto de eosinófilos de $\leq 350/\text{mm}^3$. Valor porcentual de 1-3%.
- Surgheel & Keystone (2000). Valor absoluto $\leq 450/\text{mm}^3$. No consideran valorable una cifra porcentual alta si no se acompaña de elevación del valor absoluto.
- Pardo *et al* (2006). Valor absoluto también $\leq 450/\text{mm}^3$. No comenta el valor porcentual.
- Tefferi (2005). Valor absoluto $< 600/\text{mm}^3$.
- Brigden (1999). Valor absoluto $< 700/\text{mm}^3$.
- Kratz *et al* (2004). En el Massachusetts General Hospital, los valores de referencia son de 4500-11.000 leucocitos/mm³, con valores porcentuales de 0-8%, o sea, consideran como normales valores de eosinófilos de hasta 880/mm³.

Nosotros hemos considerado como normal un valor absoluto inferior a 700 eosinófilos/mm³, o inferior al 7% en cuanto al valor relativo, valores dados por nuestro laboratorio para personas adultas.

Tabla 2. Eosinófilos. Valor normal según diferentes autores

Valor/mm ³	≤ 350	≤ 450	≤ 450	< 600	< 700	≤ 880
Autor	Rothenberg	Surgheel	Pardo	Tefferi	Brigden y Nosotros	Kratz
Año de publicación	1998	2000	2006	2005	1999	2004

Los diferentes grados de eosinofilia se muestran en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Grados de eosinofilia

Eosinófilos normales	< 700 eosinófilos/mm ³
Eosinofilia leve	700-1499 eosinófilos/mm ³
Eosinofilia moderada	1500-3000 eosinófilos/mm ³
Eosinofilia grave	> 3000 eosinófilos/mm ³

Hipótesis y objetivos

Las series de filariosis diagnosticadas y descritas fuera de las zonas endémicas son escasas. En España los trabajos sobre las mismas están limitados a casos aislados o series muy pequeñas.

En las pocas series publicadas no se hace, prácticamente, mención a los criterios diagnósticos de las diferentes especies ni a los datos analíticos (eosinófilos e IgE sérica). Tampoco al tiempo transcurrido desde que los pacientes salieron de zona endémica de filariosis hasta que fueron diagnosticados.

En España, muy probablemente, haya muchos casos de filariosis asintomáticos y que no son diagnosticados. Hay casos en que comienzan con manifestaciones clínicas muchos años después de haber salido de zona endémica.

También, muy probablemente, exista la creencia de que valores normales de eosinófilos excluyen la existencia de “gusanos” sistémicos.

Creemos que es de interés estudiar las tres especies de filarias que se han diagnosticado más frecuentemente en nuestro Hospital:

- *Mansonella perstans* 541 casos
- *Onchocerca volvulus* 417 casos
- *Loa loa* 160 casos

Hipótesis general

Hay casos de filariosis con manifestaciones muy floridas, frente a otros asintomáticos.

Existen diferencias en cuanto a las manifestaciones clínicas, analíticas y parasitológicas entre personas nativas de zonas endémicas (NZE) y personas no nativas (VIAJ) de estas zonas pero que han residido en ellas.

Hipótesis específicas

- Las filariosis asintomáticas son frecuentes en nuestro medio.
- Hay diferencias analíticas entre las diferentes especies de filariosis.
- Hay diferencias clínicas, analíticas y parasitológicas entre nativos (NZE) y no nativos (VIAJ) de zonas endémicas.

Objetivo principal

- Conocer las características epidemiológicas, clínicas, analíticas y parasitológicas de las tres especies de filariosis diagnosticadas más frecuentemente en nuestro medio.

Objetivos específicos

1. Identificar la frecuencia de casos asintomáticos en pacientes con filariosis.
2. Definir la frecuencia de aparición de los diferentes síntomas en las tres especies de filariosis analizadas: *Onchocerca volvulus*, *Loa loa* y *Mansonella perstans*.
3. Estudiar las diferencias clínicas y analíticas entre nativos de zona endémica y viajeros a zonas endémicas.
4. Determinar los criterios diagnósticos más frecuentes en cada una de las especies y sus diferencias entre las poblaciones estudiadas.
5. Delimitar el tiempo de residencia necesario en zona endémica de filariosis para adquirir la enfermedad, así como delimitar cuánto tiempo después de haber salido de zona endémica se pueden diagnosticar las filariosis.

Métodos y pacientes

I. Tipo de estudio

Se realiza un estudio observacional de corte transversal retrospectivo.

II. Ámbito de estudio

Los casos de estas series corresponden a pacientes que acudieron al Hospital Carlos III de Madrid desde el mes de enero de 1993 al mes de junio de 2009 y fueron diagnosticados de filariosis por *O. volvulus* y/o *L. loa* y/o *M. perstans*. El Hospital Carlos III es un Centro de Referencia para Enfermedades Tropicales y del Viajero perteneciente a la Comunidad de Madrid. Consta de tres consultas de Patología Tropical, tres de Consejo al Viajero y una Sección de Hospitalización específica con seis camas. El Hospital Carlos III nunca ha tenido asignada un área sanitaria del territorio INSALUD-IMSALUD. Las formas en que acuden los pacientes a nuestro Centro son: **i-** iniciativa personal (la mayoría de pacientes que han “oído” hablar de él), **ii-** remitidos por su médico de Atención Primaria, **iii-** remitidos desde otros hospitales de Madrid, **iv-** remitidos por ONGs, **v-** remitidos por Cruz Roja Española y **vi-** remitidos por Médicos de Empresa.

III. Pacientes

A. Criterios de inclusión

Todos los pacientes mayores de 15 años de edad diagnosticados, como está reflejado en las historias clínicas, de una o varias de las filariosis de las tres que analizamos.

B. Criterios de exclusión

Pacientes diagnosticados de alguna de las tres filariosis, tratados o no, si no se ha ratificado en nuestro Servicio.

En el caso de la oncocercosis, no se han incluido los pacientes que ya estaban diagnosticados y estaban en tratamiento con ivermectina, a no ser que tuvieran microfilarias en piel en el momento de consultarnos.

C. Definición de los pacientes

Los pacientes han sido divididos en dos grupos:

1. Nativos de zona endémica (NZE).
2. Viajeros (VIAJ). No nativos de zona endémica, pero que han residido o visitado dichas zonas, independientemente del tiempo que han residido en ellas. También se incluyen en el grupo de VIAJ a los NZE que han residido fuera de dichas zonas endémicas más de 20 años y que, posteriormente, han realizado viajes a ellas.

IV. Definición de “zona endémica” y “país de contagio”

Se define como **ZONA ENDÉMICA DE FILARIOSIS (ZEF)** a todo país en que está descrita la existencia de cada una de las especies consideradas, aunque no afecten a todo el país.

Se define como **PAÍS DE CONTAGIO** aquel en que se ha adquirido la filariosis. Hay personas de países considerados como ZEF pero que han residido durante años en otros países también considerados como ZEF, en los que se supone que la adquirieron.

V. Criterios diagnósticos

El diagnóstico de cada una de las filariosis se hizo según los criterios que se exponen a continuación:

1. Filariosis por *O. volvulus*:
 - a. Microfilarias en piel positivas.
 - b. Existencia de oncocercomas, diagnosticados por Anatomía Patológica
 - c. Positividad de los dos puntos anteriores.
 - d. Microfilarias en ojos, visualizadas con lámpara de hendidura, cuando las microfilarias en piel habían sido negativas y no tenían oncocercomas. No se incluyen los casos con microfilarias en ojos pero que ya estaban diagnosticados de oncocercosis por oncocercomas y/o microfilarias en piel.

- e. Reacción de Mazzotti positiva, si había fuerte sospecha de oncocercosis y los criterios anteriores fueron negativos.
2. Filariosis por *L. loa*:
 - a. Microfilarias en sangre positivas.
 - b. Edemas de Calabar.
 - c. Paso de filaria adulta por conjuntiva ocular.
 - d. Paso subcutáneo de filaria adulta.
 - e. Asociación de cualquiera de los cuatro criterios anteriores.
3. Filariosis por *M. perstans*:
 - a. Microfilarias en sangre positivas
 - b. Edemas semejantes a los de Calabar y que remitieron con mebendazol.

VI. Métodos y Técnicas

Procedimiento

Los datos recogidos en la historia clínica de cada paciente son: epidemiológicos, clínicos, analíticos y parasitológicos.

Datos epidemiológicos

Los datos recogidos son: edad, sexo, país de nacimiento, país de residencia, país de contagio, fecha de salida de ZEF en los NZE y fechas de llegada y salida de ZEF en los VIAJ. También se recoge el tiempo desde la salida de ZEF y la primera consulta en nuestro Centro, tanto en NZE como en VIAJ.

Datos clínicos

A los pacientes procedentes de ZEF se les realiza una anamnesis y una exploración física, en las que se buscan de forma específica síntomas y signos de estas tres especies de filariosis, además de los generales de cualquier paciente.

En las tres especies se pregunta por la existencia de prurito. En *L. loa* y *M. perstans* se pregunta además por artralgias y dolor abdominal.

En el caso de la filariosis por *L. loa* se pregunta por antecedentes de edemas de Calabar y por el de paso subcutáneo o por conjuntiva ocular de la filaria adulta.

En la oncocercosis se hace una exploración física muy dirigida a encontrar la existencia de oncodermatitis y/o oncocercomas.

La filariosis por *M. perstans* no presenta signos tan característicos como las otras dos especies, salvo que también puede producir edemas semejantes al de los de Calabar, aunque con menor frecuencia.

Datos analíticos

Las magnitudes analíticas analizadas son: eosinófilos totales por milímetro cúbico, eosinófilos porcentuales (% del total de leucocitos), inmunoglobulina E en suero y serología de oncocercosis.

Datos parasitológicos

Los datos parasitológicos son:

- Oncocercosis
 - Microfilarias en piel
 - Oncocercomas
 - Microfilarias en ojos
- Loaosis
 - Microfilarias en sangre
- *Mansonella perstans*
 - Microfilarias en sangre

Técnicas

Magnitudes hematológicas

Las magnitudes hematológicas se cuantificaron en un autoanalizador automático tipo PENTRA DX 120 (Horiba ABX).

El recuento celular está basado en la técnica de impedancia eléctrica. En el recuento diferencial leucocitario se emplean, además, técnicas citoquímicas (LEUCODIFF®) y de absorción lumínica.

Los valores de referencia para los eosinófilos, proporcionados por el laboratorio del Hospital Carlos III para las personas adultas, son <700 células/mm³ y $<7.0\%$.

Inmunoglobulina E en suero

La determinación cuantitativa de los niveles de IgE total circulante se ha realizado en muestras de suero obtenidas por venopunción, mediante un análisis bifásico secuencial con partículas paramagnéticas en fase sólida, utilizando una técnica de enzimoimmunoensayo quimioluminiscente en el sistema automatizado Access de Beckmann Coulter, Izasa. El valor que se considera como normal es de 0-200 UI/ml.

Serología de oncocercosis

La preparación de antígeno de *O. volvulus* se realizó con los nódulos de nuestros pacientes remitidos a la Dra. Teresa Gárate, del Centro Nacional de Microbiología, Majadahonda, Madrid.

Los adultos de *O. volvulus* fueron cuidadosamente aislados tras la digestión con 3 mg/ml de colagenasa en medio RPMI 1640 (Gibco) con 0,2 mg/ml de gentamicina (Schulz-Key *et al* 1977).

Se prepararon dos tipos de extractos protéicos con el material parasitario aislado: un extracto crudo en PBS y otro en 10 mM Tris-0,5% (w/v) de deoxicolato sódico, siguiendo el protocolo descrito por Cabrera y Parkhouse (Cabrera & Parkhouse 1986). En ambos casos, la extracción se realizó en presencia de una mezcla de inhibidores de proteasas (EDTA, EGTA, etilmaleimida, pepstatina, fenilmetilsulfonil fluoruro, N-tosilamida-L-fenilalanina clorometil ketona) (Maizels *et al* 1992). La concentración protéica en los sobrenadantes fue determinada utilizando el método "BCA* Protein Assay Reagent" (Thermo Scientific Pierce Protein Research Products Company) y después se procedió al almacenamiento de dichos sobrenadantes a -20°C hasta su utilización.

Se sensibilizaron placas de ELISA con extracto de *O. volvulus* en tampón carbonato-bicarbonato, pH 9,6, a 4°C durante toda la noche. Las placas de ELISA eran del tipo Falcon Probind "low-binding (Becton-Dickinson) y las reacciones se llevaron a cabo de acuerdo con Bums (Bums *et al* 1993), utilizando anticuerpos monoclonales de ratón anti-Ig G, IgG1, IgG2, IgG3 y IgG4 humanas (Southern Biotechnology Associates), acoplados a biotina. Los complejos inmunes fueron detectados con estreptavidina-peroxidasa, utilizando ABTS en tampón citrato sódico/perborato como sustrato.

Magnitudes parasitológicas

Microfilarias en sangre

Método de concentración de Knott para detección de microfilarias: se pone 1 ml de sangre venosa con EDTA en un tubo de centrifuga. Se añaden 9 ml de formalina al 2% en agua destilada. Se mezclan y se esperan 30 minutos la lisis de los eritrocitos. Se centrifuga a 2000 rpm durante 10 minutos. Se decanta el sobrenadante, se mezcla el sedimento y se coloca una gota entre cubre y porta. Se examina al microscopio con objetivo 10x en busca de microfilarias.

Tinción para la identificación de microfilarias: una vez detectada la presencia de microfilarias se procede a la tinción para identificar la especie/especies presentes en la muestra. Se ponen 2 ml de sangre con EDTA en un tubo de centrifuga. Se añaden 8 ml de agua destilada y 15-20 gotas de ácido acético glacial. Se mezclan y se esperan unos minutos para que se produzca la lisis de los hematíes. Se centrifuga durante 10 minutos a 2000 rpm. y, a continuación, se decanta el sobrenadante. Con el sedimento se preparan extensiones gruesas sobre portaobjetos y se dejan secar. Después se procede a la tinción de Field o Giemsa, del mismo modo que un frotis sanguíneo convencional. Se examina al microscopio con objetivo 10x recorriendo sistemáticamente toda la preparación para localizar las microfilarias. Para la identificación de especie se utiliza el objetivo de 40x o el de inmersión. La identificación de las microfilarias se basa en el tamaño, la presencia o ausencia de cubierta, la morfología de la cola y la presencia o ausencia de núcleos en el extremo caudal (Tabla 4).

Tabla 4. Características de las principales microfilarias sanguíneas

Especie	Tamaño (µm)	Vaina	Cola	Núcleos
<i>W. bancrofti</i>	275-300	Presente	Afilada	Escasos. No en la cola
<i>B. malayi</i>	200-325	Presente	Redondeada	Abundantes. Dos en cola
<i>B. timori</i>	290-325	Presente	Redondeada	Abundantes. Dos en cola
<i>Loa loa</i>	290-300	Presente*	Afilada	Abundantes. Sí en cola
<i>M. perstans</i>	190-240	Ausente	Redondeada	Presentes en cola (uno grande)
<i>M. ozzardi</i>	150-200	Ausente	Afilada	Ausentes en cola

* No se tiñen con el colorante de Giemsa, pero sí con hematoxilina.

W: *Wuchereria*. B: *Brugia*. M: *Mansonella*.

Microfilarias en piel

Para el estudio de microfilarias en piel, esta se obtiene mediante los pellizcos cutáneos: se introduce 1-2 mm la punta de una aguja estéril en la piel, la elevamos un poco y cortamos con una hoja de bisturí el trozo elevado.

Se introducen en un pequeño tubo con 0.5 ml de suero salino, que actuará de irritante de las microfilarias que se encuentran en el interior de la piel y las hará salir. Se debe tener mucho cuidado en que en la toma de piel no se produzca sangrado, para que no se contamine la muestra con posibles microfilarias sanguíneas.

Una vez en el laboratorio, la muestra se extrae del tubo y se pone entre un portaobjetos y un cubreobjetos y todo el espacio entre ambos se rellena con el suero salino del tubo en que se depositó la piel.

La preparación se coloca en una placa de Petri y se sella con cinta adhesiva para evitar la evaporación. Se deja incubando a 37° C durante 24 horas.

Después se examina la preparación al microscopio con objetivo 10x buscando las microfilarias. Debe recorrerse toda la superficie del cubre, haciendo especial hincapié en los bordes de las muestras de piel.

Puede hacerse una primera observación a los 30 minutos de incubación, pero en cualquier caso debe hacerse el análisis a las 24 horas, lo que permite aumentar hasta en 5 veces la capacidad de detección de microfilarias.

Las microfilarias, si las hay, suelen observarse en movimiento. En las muestras contaminadas con sangre puede haber microfilarias de especies sanguíneas, lo que hay que tener presente para evitar errores diagnósticos. El tamaño y el aspecto de la cabeza y la cola son las características morfológicas más distintivas (Tabla 5).

Tabla 5. Características de las principales microfilarias cutáneas

Especie	Tamaño (µm)	Vaina	Cola	Núcleos
<i>O. volvulus</i>	240-360	Ausente	Afilada	Ausentes en la cola
<i>M. streptocera</i>	180-240	Ausente	En gancho	Presentes en la cola
<i>M. ozzardi</i>	150-200	Ausente	Afilada	Ausentes en la cola

O: *Onchocerca*. M: *Mansonella*.

De forma protocolizada, con los pellizcos cutáneos cogimos una muestra de piel de cada región glútea y otra de cada región escapular, o sea, cuatro muestras en total. Si las cuatro fueron negativas y había sospecha de oncocercosis, se tomaron muestras de piel de muslos y piernas. Si también fueron negativas y había alguna oncodermatitis, se cogieron del lugar en que estaba localizada esta, a no ser que tuvieran oncocercomas, en cuyo caso no se hizo esta toma.

Exploración oftalmológica

Si todas las muestras de los pellizcos cutáneos fueron negativas y no había oncocercomas que nos permitieran el diagnóstico, los pacientes eran remitidos al Servicio de Oftalmología del Hospital 12 de Octubre, donde se hacía estudio de microfilarias y/u otras alteraciones típicas de oncocercosis.

La visualización de microfilarias con lámpara de hendidura es un criterio diagnóstico de oncocercosis.

A los pacientes ya diagnosticados de oncocercosis por microfilarias en piel y/o la existencia de oncocercomas, también se les realiza exploración oftalmológica para ver si tienen alteraciones características de oncocercosis y para ver si hay microfilarias en ojos, pues esto último condicionaría la forma de administrar el tratamiento.

Estudio anatomopatológico de los nódulos subcutáneos

Los nódulos subcutáneos fueron extraídos en el Servicio de Cirugía de nuestro hospital. Algunos nódulos fueron partidos por la mitad, antes de ponerlos en formol, y una de las mi-

tades se remitió a la Dra. Teresa Gárate, del Servicio de Parasitología del Centro Nacional de Microbiología, Majadahonda, Madrid, para la preparación de antígenos. La otra mitad se metió en formol, como el resto de nódulos que no se remitieron a la Dra. Teresa Gárate, para su estudio anatomopatológico.

Las biopsias cutáneas se fijaron en formol al 10% y, después del estudio macroscópico de las mismas, se procesaron para su estudio histológico de forma habitual. Los cortes se tiñeron con hematoxilina-eosina, tricrómico de Masson y Mallory, Wilder y Van Gieson.

Reacción de Mazzotti

Si fueron negativos las microfilarias en piel, los oncocercomas y la exploración oftalmológica y había sospecha de oncocercosis, se procedía a la administración de una dosis de 50 miligramos de DEC, vía oral. Si en las primeras 24 horas aparecía prurito o se intensificaba, en el caso de que ya existiera, se consideraba una reacción de Mazzotti positiva, diagnóstica de oncocercosis.

VII. Análisis estadístico

El análisis descriptivo de los datos consistió en el cálculo de la media y desviación estándar para variables cuantitativas y del cálculo de los porcentajes con sus correspondientes intervalos de confianza para las variables cualitativas.

Para poner a prueba la asociación entre variables cualitativas se utilizó el test de $\bar{\chi}^2$ de Pearson o el test exacto de Fisher, cuando éste era aplicable.

Para comparar las medias de las variables cuantitativas entre dos grupos se empleó el test de la t de Student. En todos los casos se consideró como significativo un p-valor inferior a 0,05.

VIII. Valoración de los datos clínicos

La existencia de edemas de Calabar y paso de la filaria adulta por debajo de la piel o por la conjuntiva ocular se consideraron diagnósticas si fueron vistos por nosotros mismos o si los pacientes referían haberlos tenido.

La existencia de prurito, artralgias y dolor abdominal, lógicamente se conoció por el interrogatorio al paciente.

Para considerar que existía una oncodermatitis hemos valorado las alteraciones cutáneas siguiendo, básicamente, la clasificación que había realizado Murdoch (Murdoch *et al* 1993), aunque con algunas modificaciones, y que actualmente sigue considerándose como referencia. En esta clasificación hemos añadido la “urticaria” (Convit *et al* 1992) y la “piel de naranja” (Gentilini 1993), alteraciones descritas por otros autores (**Tabla 6**).

Tabla 6. Oncodermatitis: clasificación

Murdoch	Modificaciones
Oncodermatitis papular aguda	Añadidos nuestros, tomados de otras fuentes: Urticaria “Piel de naranja”
Oncodermatitis papular crónica	
Oncodermatitis liquenificada/ <i>sowda</i>	
Atrofia	
Despigmentación	
Edema linfático	
Ingles colgantes	

Los edemas de Calabar, en los casos amicrofiláremicos, se consideraron prácticamente diagnósticos de *L. loa*, debiendo tener en cuenta que también pueden ser ocasionados por *M. perstans*.

El paso subcutáneo de la filaria adulta, o el paso por conjuntiva ocular, se consideran prácticamente diagnósticos de loaosis.

A las oncodermatitis no las hemos considerado diagnósticas, aunque algunas sean muy sugestivas de oncocercosis, como el “*sowda*” o la “piel de leopardo”, y estos casos no están incluidos en la serie.

Las fotografías, realizadas por nosotros, corresponden a pacientes incluidos en el Proyecto de La Tesis Doctoral. Las fotografías 1, 2, 3a, 3b, 5b, 8, 9, 10, 12, 16, 19 y 22 han sido publicadas en el “Atlas Dermatológico de Medicina Tropical” (2005). Los autores son Sabino Puente Puente, Francisco Javier Bru Gorraiz y Juan González-Lahoz.

La reproducción de las fotografías se ha hecho con permiso del editor: “Publicaciones Permanyer autoriza al Dr. Sabino Puente a reproducir sus ilustraciones del libro “ATLAS DERMATOLÓGICO DE MEDICINA TROPICAL” (ISBN84-934506-9-3), citando el título del libro y la editorial”.

Resultados

I. RESULTADOS DE LA ONCOCERCOSIS

Datos epidemiológicos

El número de personas diagnosticadas de oncocercosis es de 417. Los resultados del análisis de edad, sexo, raza y tipo de paciente (NZE o VIAJ) se muestran en la **Tabla 7**. Predominan, los NZE y la raza negra, lógicamente, y el sexo femenino.

La edad media de todos los pacientes, con intervalo de confianza (IC), como se muestra en la Tabla 7, es de: edad media 37,89 (IC: 36,28-39,51), siendo en los NZE de 37,50 (IC: 35,86-39,15) y en los VIAJ de 47,12 (IC: 39,52-54,71).

Tabla 7. Oncocercosis. Datos demográficos

Edad en años: media (intervalo de confianza): 37,89 (36,28-39,51)		
Variabre	No. total	No. %
Pacientes		
Nativos	400	95,92
Viajeros	17	4,07
Raza		
Negra	400	95,92
Blanca	14	3,35
Mulata	3	0,71
Sexo		
Masculino	187	44,84
Femenino	230	55,15

IC: Intervalo de confianza.

Los países de nacimiento de los pacientes y los países en que adquirieron la enfermedad, se muestran en la **Tabla 8**.

Tabla 8. Oncocercosis. Datos epidemiológicos

Variabre	No. total	No. %
País de nacimiento		
Guinea Ecuatorial	390	93,52
España	14	3,35
Camerún	5	1,19
Angola	4	0,95
Otros países de África	3	0,71
Colombia	1	0,23
País de contagio		
Guinea Ecuatorial	401	96,16
Camerún	8	1,91
Angola	4	0,95
Otros países de África	4	0,95

El paciente colombiano adquirió la enfermedad en República Democrática de Congo. Dos NZE son considerados viajeros, uno había nacido en Guinea Ecuatorial y otro en Senegal.

El 93,52% de los pacientes son de Guinea Ecuatorial, seguidos en frecuencia de los españoles, con el 3,35%. Un paciente natural de Colombia adquirió la enfermedad en República Democrática de Congo. Dos NZE son considerados VIAJ, pues residían en España desde hacía más de 20 años y habían realizado viajes a sus países de origen, uno de Guinea Ecuatorial y otro de Senegal.

Los países en que se adquirió la enfermedad son: Guinea Ecuatorial (401/96,16%), Camerún (8/1,91%), Angola (4/0,95%), Ghana (1/0,23%), Mali (1/0,23%), República Democrática de Congo (1/0,23%) y Senegal (1/0,23%). (Figura 6).

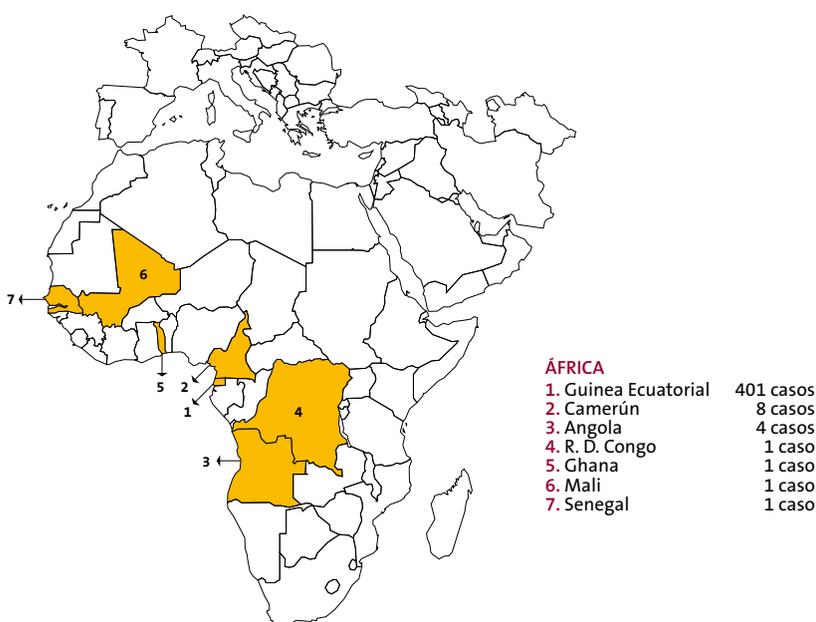


Figura 6. Países en los que se adquirieron las oncocercosis de nuestra serie

Viajeros (VIAJ)

De los 17 VIAJ, 15 habían nacido en zonas no endémicas, 14 en España y uno en Colombia. Uno había nacido en Guinea Ecuatorial y otro en Senegal, pero residían en España desde hacía más de 20 años y adquirieron la enfermedad en viajes que habían realizado posteriormente.

En los VIAJ, 7 hombres y 10 mujeres, la edad osciló entre los 20 y 69 años, con una edad media de 47,12 (IC: 39,52-54,71) años.

El tiempo de residencia en zona endémica fue inferior a un año en 3 pacientes, siendo de 1/2, 10 y 11 meses.

El tiempo de residencia en zona endémica de los otros 14 VIAJ fue de 13-468 meses, con una mediana y percentiles 25 (p25) y 75 (p75) de 73,50 (30,75-154,50).

En los 17 VIAJ, el tiempo entre la llegada a España y la consulta en nuestro hospital osciló entre <1 mes y 84 meses, con una mediana y percentiles 25 y 75 de 3 (1,00-20,00) meses.

Es de reseñar que un paciente consultó después de llevar 7 años fuera de zona endémica y otro paciente 4 años.

Nativos de Zonas Endémicas (NZE)

En los 400 NZE, 180 hombres y 220 mujeres, la edad osciló entre los 16 y 87 años, con una edad media de 37,50 (IC: 35,86-39,15) años.

El tiempo de residencia en zona endémica fue, lógicamente, toda su vida.

El tiempo transcurrido desde su llegada a España y la consulta en nuestro hospital osciló entre <1 mes y 177 meses, con una mediana y percentiles 25 (p25) y 75 (p75) de 2,00 y, p25-p27, de 1,00-13,00 meses, respectivamente. Hubo pacientes que consultaron el mismo día de su llegada.

Dieciséis pacientes llevaban en España, fuera de zona endémica y sin haber regresado a ella, más de 5 años. Cuatro más de 9 años y uno más de 14 años, exactamente, 14 años y 9 meses.

Los países de nacimiento de los nativos son:

- Guinea Ecuatorial: 389
- Camerún: 5.
- Angola: 4
- Ghana: 1
- Mali: 1

Un paciente natural de Camerún adquirió la enfermedad en Guinea Ecuatorial.

Forma de diagnóstico

Las diferentes formas en que se hizo el diagnóstico se describen en la **Tabla 9**, siendo las siguientes:

Tabla 9. Oncocercosis. Forma de diagnóstico

Localización	No. absoluto	No. %
G + E	78	18,70
G	119	28,53
E	45	10,79
Onc	47	11,27
Onc + G + E	33	7,91
Onc + G	21	5,03
Onc + E	11	2,63
Mazz	46	11,03
µf ojos	1	0,23
µf otro	10	2,39
Onc + µf otro	6	1,43

µf: microfilarias. G: µf en piel glútea. E: µf en piel de escápulas. Onc: oncocercomas. Mazz: reacción de Mazzotti.

µf ojos: solo µf en ojos. µf otro: µf en otras localizaciones cutáneas.

No. total de personas con µf en G: 251

No. total de personas con µf en E: 167

No. total de personas con µf en otro: 16

No. total de personas con oncocercomas: 118

- Microfilarias solamente 253 (60,67%)
 - En piel 252
 - En ojos 1
- Oncocercomas solamente 47 (11,27%)
- Microfilarias + oncocercomas 71 (17,02%)
- Reacción de Mazzotti 46 (11,03%)

El número de personas con microfilarias en piel es de 323 (77,45%). En un solo paciente (0,23%), la presencia de microfilarias en ojos fue la única forma en que se hizo el diagnóstico.

La asociación de microfilarias en piel glútea y/o escapular con oncocercomas se produjo en 65 (15,58%) casos y en otros 6 (1,43%) casos con microfilarias en otras localizaciones cutáneas.

En 118 (28,29%) casos había oncocercomas. En 47 (11,27%) fueron el único método diagnóstico. En 71 (17,02%) estaban asociados a microfilarias en piel.

En 17 casos había microfilarias en ojos, 16 NZE y 1 VIAJ ($p>0,05$). Solamente en uno de estos pacientes las microfilarias en ojos constituyeron la única forma de diagnóstico, pues en los otros 16 ya estaban diagnosticados por alguno de los otros criterios.

En la **Tabla 10** se comparan las formas diagnósticas entre NZE y VIAJ. No hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a la existencia o no existencia de microfilarias en piel ($p>0,05$). Tampoco las hay en cuanto a la existencia de oncocercomas, que los tienen 116 (29,0%) NZE y 2 (11,76%) VIAJ ($p>0,05$). En lo que sí existen diferencias es en el diagnóstico por la reacción de Mazzotti, en 41 (10,25%) NZE y en 5 (29,41%) VIAJ ($p=0,029$).

Tabla 10. Oncocercosis. Forma de diagnóstico en nativos y viajeros

Localización	Nativos: 400 casos	Viajeros: 17 casos
G + E	73/18,25 %	5/29, 41%
G	118/29,50%	1/5,88%
E	43/10,75%	2/11,76%
Onc	46/11,50%	1/5,88%
Onc + G + E	33/8,25%	0
Onc + G	20/5,00%	1/5,88%
Onc + E	11/2,75%	0
Mazz	41/10,25%	5/29, 41%
µf ojos	0	1/5,88%
µf otro	9/2,25%	1/5,88%
Onc + µf otro	6/1,5%	0

µf: microfilarias. G: µf en piel glútea. E: µf en piel de escápulas. Onc: oncocercomas. Mazz: reacción de Mazzotti.
µf ojos: solo µf en ojos. µf otro: µf en otras localizaciones cutáneas.

No. total de personas con µf en G: 251

No. total de personas con µf en E: 167

No. total de personas con µf en otro: 16

No. total de personas con oncocercomas: 118

Microfilarias positivas en piel/ ojos

- **En piel**

Positivas en 323 (77,45%) pacientes, 313 (75,05%) NZE y 10 VIAJ (2,39%) del total de los 417 pacientes. No hay diferencias estadísticamente significativas entre NZE y VIAJ en cuanto a la presencia o ausencia de microfilarias en piel. De los 400 NZE, en 313 (78,25%) estaban presentes, y, de los 17 VIAJ en 10 (58,82%) ($p>0,05$)

En 307 (73,62%) casos, las microfilarias fueron positivas en glúteos y/o escápulas, con mayor frecuencia en regiones glúteas que en escapulares, 251 (60,19%) en glúteas, frente a 167 (40,04%) en regiones escapulares ($p=0,041$) (**Tabla 9**). Fueron positivas, solamente en piel glútea, en 119 (28,53%) y, solamente en piel escapular, en 45 (10,79%).

En ambas localizaciones, glútea y escapular simultáneamente, las microfilarias fueron positivas en 111 (26,61%) casos.

Las microfilarias en piel de otra localización, que no fuera glútea ni escapular, fueron positivas en 16 (3,83%) casos, en muslos y/o piernas en 15, y en el brazo en uno, en el que tenía una oncodermatitis (“**piel de naranja**”).

Las microfilarias positivas en piel, se asociaron a oncocercomas en 71 (17,02%) casos.

Las microfilarias en piel de otra localización, que no fuera glútea ni escapular, fueron positivas en 16 (3,83%) casos, en muslos y/o piernas en 15, y en el brazo en uno, en el que tenía una oncodermatitis (“**piel de naranja**”).

Las microfilarias positivas en piel, se asociaron a oncocercomas en 71 (17,02%) casos.

Dos personas, con alto número de microfilarias en piel, tenían microfilarias de *O. volvulus* en sangre. Uno de ellos tenía solamente oncocercosis, mientras que en el otro se asociaba a *M. perstans*.

- **En ojos**

En una paciente el diagnóstico se hizo, solamente, por la presencia de microfilarias en ojos, observadas antes de la realización de la prueba de Mazzotti. En otros 16 pacientes, ya diagnosticados de oncocercosis por cualquiera de los otros criterios, se observaron microfilarias en ojos.

Microfilarias negativas en piel

En 94 (22,54%) pacientes las microfilarias en piel fueron negativas y el diagnóstico se hizo por oncocercomas solamente en 47 (11,27%) casos, reacción de Mazzotti en 46 (11,03%) y microfilarias en ojos en 1 (0,23%) solo caso (**Tabla 9**).

El diagnóstico por oncocercomas solamente, con microfilarias en piel negativas, se realizó en 46 (11,50%) de los 400 NZE y en 1 (5,88%) de los 17 VIAJ ($p > 0,05$).

El diagnóstico por una reacción de Mazzotti positiva se hizo en 41 (10,25%) NZE y en 5 VIAJ (29,41%) ($p = 0,029$).

En un paciente español, con eosinofilia, prurito y urticaria, y con microfilarias en piel negativas, antes de realizar el test de Mazzotti se le realizó exploración oftalmológica y se vieron microfilarias en cámara anterior, lo que resultó diagnóstico.

Hallazgos clínicos

Las principales manifestaciones clínicas en nuestros pacientes son las dermatológicas, ya que proceden de zona de foresta, donde las complicaciones oculares son mucho menos frecuentes. Nos limitaremos a describir solamente estas manifestaciones dermatológicas.

La manifestación cutánea más frecuente es el prurito, solo o asociado a oncodermatitis. Las manifestaciones cutáneas de la oncocercosis, oncodermatitis, las describimos en el conjunto de pacientes (Tabla 11) y en NZE y VIAJ por separado (Tabla 12).

Tabla 11. Oncodermatitis en nuestra serie

Tipo	No. Total	No. %
Liquenificación	73	17,50
<i>Sowda</i>	66	15,82
ODPC	64	15,34
Despigmentación o “piel de leopardo”	40	9,59
Atrofia, presbidermia o “piel de pergamino”	12	2,87
Urticaria-exantema pruriginoso	9	2,15
ODPA	6	1,43
Edema linfático	6	1,43
Piel de naranja	4	0,95
Ingles colgantes	1	0,23
Prurito	263	63,06

El número total de oncodermatitis es de 281. El número de pacientes con una o más tipos de oncodermatitis es de 201. Ninguna oncodermatitis en 216.

ODPC: oncodermatitis papular crónica. ODPA: oncodermatitis papular aguda.

Tabla 12. Oncodermatitis: NZE/Viajeros

Tipo	NZE 400 pacientes No. Total/%	Viajeros 17 pacientes No. Total/%	Valor de la “p”
Liquenificación	71/17,75	2/11,76	0,748
<i>Sowda</i>	66/16,50	0	0,237
ODPC	64/16	0	0,088
Despigmentación	40/10	0	0,390
Pergamino	11/2,75	1/5,88	0,397
Urticaria	2/0,5	7/41,17	<0,001
ODPA	6/1,5	0	1,00
Edema linfático	3/0,75	3/17,64	=0,001
Piel de naranja	3/0,75	1/5,88	0,154
Ingles colgantes	1/0,25	0	1,00
Prurito	250/62,5	13/76,47	0,310

NZE: nativos de zonas endémicas. ODPC: oncodermatitis papular crónica. ODPA: oncodermatitis papular aguda.

A continuación analizamos las manifestaciones cutáneas de las oncocercosis de nuestra serie:

- **Asintomáticos**
- **Prurito**
- **Oncocercomas**
- **Oncodermatitis**
 - Liquenificación
 - Sowda
 - Oncodermatitis papular crónica (ODPC)
 - Despigmentación o “piel de leopardo”
 - Atrofia, presbidermia o “piel de pergamino”
 - Urticaria
 - Oncodermatitis papular aguda (ODPA)
 - Edema linfático
 - Piel de naranja
 - Ingles colgantes

Estas oncodermatitis, además de los oncocercomas, están ilustradas en las fotografías de las páginas 93 a 103. Todas las fotografías corresponden a pacientes nuestros.

Asintomáticos

Considerando como asintomáticos a los que no tienen ni prurito ni oncodermatitis, sin incluir en estas los oncocercomas, hay un número importante de personas que no tienen manifestaciones.

El número total de asintomáticos, de las 417 oncocercosis, es de 119 (28,53%). Analizando por separado NZE y VIAJ, estos valores son, 115 (28,75%) en NZE y 4 (23,52%) en VIAJ ($p > 0,05$).

Si en asintomáticos incluyéramos también a los que, además de no tener ni prurito ni oncodermatitis, tampoco tienen oncocercomas, los valores anteriores serían inferiores.

El número total de asintomáticos, de las 417 oncocercosis, sería de 85 (20,38%). El análisis por separado de NZE y de VIAJ da unos valores de asintomáticos de 83 (20,75%) en NZE y de 2 (11,76%) en VIAJ ($p > 0,05$).

Prurito

El prurito estaba presente en 263 (63,06%) personas, 250 NZE (62,5%) y 13 VIAJ (76,47%) ($p > 0,05$) (**Tablas 11 y 12**). El análisis de su asociación con las “oncodermatitis sí o no” y con los diferentes “tipos de oncodermatitis” pone de manifiesto diferencias con significación estadística:

- Si hay significación estadística en la asociación del **prurito** con:
 - “Oncodermatitis y prurito”. De los 202 casos con una o más oncodermatitis (analizando “oncodermatitis sí o no”), 165 (81,68%) tenían prurito, mientras que los otros 37 (18,31%) casos no lo tenían ($p < 0,001$). En 191 (47,75%) de los 400 NZE y en 11 (64,70%) de los VIAJ hay oncodermatitis, sin diferencias significativas.
 - “Urticaria y prurito”. Los nueve casos con urticaria-exantema tenían prurito ($p = 0,030$). Hay diferencias entre NZE y VIAJ en cuanto a la urticaria, teniéndola 2 (0,5%) NZE y 7 (41,17%) VIAJ ($p < 0,001$; OR 139,30, IC 95% 25,64-756,54) (**Tabla 11 y 12**).
 - “Oncodermatitis papular crónica (ODPC) y prurito”. De los 64 (15,34%) pacientes con ODPC, 50 (78,12%) tenían prurito, mientras que 14 (21,87%) no lo tenían ($p = 0,007$). Todos los pacientes con ODPC son NZE, por ningún VIAJ ($p = 0,088$) (**Tablas 11 y 12**).
 - “Sowda” y prurito”. De los 66 (15,82%) pacientes con “sowda”, 56 (84,84%) tenían prurito, por los 10 (15,15%) que no lo tenían ($p < 0,001$). Todos los pacientes eran NZE, afectando al 16,50% de estos, por ningún VIAJ ($p = 0,237$) (**Tablas 11 y 12**).
 - “Liquenificación y prurito”. De los 73 (17,50%) pacientes con liquenificación, 58 (79,45%) tenían prurito, mientras que 15 (20,54%) no lo tenían ($p = 0,001$). No hay diferencias entre los 71 (17,75%) NZE y los 2 (11,76%) VIAJ que la tienen (**Tablas 11 y 12**).
- No hay significación estadística en la asociación del prurito con:
 - “Oncodermatitis papular aguda (ODPA) y prurito”. La ODPA la presentan 6 (1,43%) del total de los 417 pacientes. Todas son NZE, y representa el 1,50% de los 400 NZE. No hay diferencias significativas ni en cuanto a la asociación con prurito ($p = 0,282$) ni entre NZE y VIAJ con ODPA ($p = 0,77$) (**Tablas 11 y 12**).
 - “Piel de naranja y prurito”. La “piel de naranja” la presentan 4 pacientes (0,95%), en 3 (0,75%) de los 400 NZE y en 1 (5,88%) de los 17 VIAJ. No hay diferencias con la asociación con prurito ($p = 0,30$) ni entre NZE y VIAJ ($p = 0,15$) (**Tablas 11 y 12**).
 - “Despigmentación o “piel de leopardo” y prurito”. La despigmentación la presentan 40 pacientes (9,59%), todos NZE, siendo el 10,0% de los 400 NZE. No hay diferencias con la asociación con prurito ($p = 0,057$) ni entre NZE y VIAJ ($p = 0,17$) (**Tablas 11 y 12**).
 - “Atrofia o “piel de pergamino” y prurito”. La atrofia la presentan 12 (2,87%) pacientes, 11 (2,75%) NZE y 1 (5,99%) VIAJ. No hay diferencias con la asociación con prurito ($p = 0,22$) ni entre NZE y VIAJ ($p = 0,39$) (**Tablas 11 y 12**).

- “Edema linfático y prurito”. El edema linfático lo presentan 6 (1,43%) pacientes, 3 (0,75%) NZE y 3 (17,64%) VIAJ. Los 6 tienen prurito, pero sin significación estadística ($p=0,089$). Sí hay diferencias significativas entre la presencia de edema linfático en NZE y VIAJ ($p=0,001$); OR 28,35 IC 95% 5,25-153,17) (**Tablas 11 y 12**).

No hay asociación del prurito con la existencia de eosinofilia, tanto relativa como absoluta ($p>0,05$).

Treinta y dos personas tenían micosis cutáneas, no habiendo asociación estadísticamente significativa con el prurito ($p>0,05$).

Los tipos de micosis son:

- Pitiriasis versicolor 21
- Tiña 7
- Pitiriasis + Tiña 3
- Onicomicosis 1

Oncocercomas

Los oncocercomas fueron el único método diagnóstico en 47 (11,27%) casos. El número de personas que los tenían es de 118 (28,29%) del total de pacientes (**Tabla 9**), 116 (29,0%) de los 400 NZE y 2 (11,76%) de los 17 VIAJ, sin diferencias estadísticas ($p>0,05$) (**Tabla 10**).

En la **Tabla 13** se describe el número de oncocercomas por persona y la localización de los mismos. La más frecuente es a nivel de cintura pélvica, en 81 (68,64%) de los 118 pacientes con oncocercomas. De los 210 oncocercomas, 133 (63,33%) se localizaban en ella.

A la localización en cintura pélvica le siguen en frecuencia los miembros inferiores, con 33 (27,96%) pacientes y 49 (23,33%) oncocercomas. En miembros inferiores la localización más frecuente es en rodillas, con 22 (18,64%) pacientes y 30 (14,28%) oncocercomas. A rodillas le siguen en frecuencia los muslos, con 10 (8,47%) pacientes y 12 (5,71%) oncocercomas.

Sigue en frecuencia la localización en parrillas costales, con 8 (6,77%) pacientes y 12 (5,71%) oncocercomas.

Las localizaciones en otros lugares, tanto en cuanto al número de pacientes como al de oncocercomas, son menos frecuentes.

El número de oncocercomas, por cada una de las personas que los tienen, es de 1,77 oncocercomas/persona.

En la **Tabla 14** se muestra el número de oncocercomas y el número de personas que los tienen. Con más de un oncocercoma hay 53 pacientes, mientras que 65 personas solo tenían uno. El número de personas sin oncocercomas es de 299.

Mientras que en 47 (11,27%) casos fueron el único medio diagnóstico de oncocercosis, en otros 71 (17,02%) se asociaron con microfilarias en piel glútea y/o escapular (**Tablas 9 y 10**).

Tabla 13. Oncocercomas. Localización y número (No.)

118 pacientes tenían oncocercomas		
Localización	No. de personas con oncocercomas según localización	No. de oncocercomas según localización
1. Cintura pélvica	81	133
1. Crestas iliacas	80	124
2. Coxofemoral	5	6
3. Sacrocoxígea	3	3
2. MMII	33	49
1. Rodillas	22	30
2. Muslos	10	12
3. Piernas	3	4
4. Huevo poplíteo	2	2
5. Pies	1	1
3. Parrilla costal	8	12
4. Cintura escapular	4	6
1. Escápulas	2	4
2. Hombros	2	2
5. MMSS	4	4
1. Codos	2	2
2. Muñecas	1	1
3. Manos	1	1
6. Columna dorsolumbar	4	4
7. Regiones glúteas	2	2
Número total	118	210

Un mismo paciente puede tener varios oncocercomas.

1,77 oncocercomas por cada uno de los 118 pacientes con oncocercomas.

MMII: miembros inferiores. MMSS: miembros superiores.

Tabla 14. Número de oncocercomas por persona

No. O	0	1	2	3	4	5	6
No. P	299	65	27	17	6	2	1

No. O: número de oncocercomas. No. P: número de personas.

Oncodermatitis

En nuestra serie, había **“algún tipo de oncodermatitis”** en 202 (48,44%) del total de pacientes (**Tabla 11**), en 191 (47,75%) de los 400 NZE y en 11 (64,70%) de los 17 VIAJ (**Tabla 12**) ($p > 0,05$).

Un mismo paciente puede tener varios tipos de oncodermatitis. Los valores en cuanto al número de oncodermatitis son los siguientes, dados en el orden de “todos los pacientes”, los “NZE” solamente y los “VIAJ” solamente (**Tabla 12b**):

- Ninguna oncodermatitis. 215 (51,55%), 209 (52,25%) y 6 (35,29%)
- Un tipo de oncodermatitis. 141 (33,81%), 133 (33,25%) y 8 (47,05%)
- Dos tipos de oncodermatitis. 46 (11,03%), 43 (10,75%) y 3 (17,64%)
- Tres tipos de oncodermatitis. 12 (2,87%), 12 (3%) y ningún VIAJ.
- Cuatro tipos de oncodermatitis. 3 (0,71%), 3 (0,75%) y ningún VIAJ

No hay significación estadística entre NZE y VIAJ en ninguno de los casos.

Tabla 12b. Oncodermatitis. Número por persona

Número de OD	Todos pacientes 417 pacientes	NZE 400 pacientes	VIAJ 17 pacientes	Valor de la “p”
Cero	215 51,55%	209 52,25%	6 35,29%	0,21
Una	141 33,81%	133 33,25%	8 47,05%	0,29
Dos	46 11,03%	43 10,75%	3 17,64%	0,41
Tres	12 2,87%	12 3%	0	1,00
Cuatro	3 0,71%	3 0,75%	0	1,00

OD: oncodermatitis. NZE: nativos de zona endémica. VIAJ: viajeros.

Los diferentes tipos de oncodermatitis están descritos en II.E.i., en la página 27.

En el total de pacientes, nativos y viajeros conjuntamente, la oncodermatitis más frecuente es la LIQ con 73 (17,50%), seguida del *sowda* con 66 (15,82%), ODPC con 64 (15,34%) y despigmentación o piel de leopardo con 40 (9,59%). El resto son inferiores al 3% (**Tabla 11**).

Al considerar por separado NZE y VIAJ, la LIQ solo la presentan 2 VIAJ. “*Sowda*”, ODPC y despigmentación se han observado solamente en NZE (**Tabla 12**):

Oncodermatitis. Comparación entre NZE y VIAJ

En **NZE** las más frecuentes son: **LIQ** con 71 (17,75%) casos, **“sowda”** con 66 (16,50%), **ODPC** con 64 (16%) y **despigmentación** con 40 (10%).

En **VIAJ** las más frecuentes son: **“urticaria-exantema”** con 7 (41,17%) casos y **“edema linfático”** con 3 (17,64%).

Al analizarlas por separado y compararlas, solo encontramos diferencias estadísticamente significativas en los casos de **“urticaria-exantema”** y **“edema linfático”**, que son más frecuentes en VIAJ.

Los valores de la **“urticaria-exantema”** son: 9 (2,15%) en el “total de los pacientes”, 2 (0,5%) en “NZE” y 7 (41,17%) en “VIAJ” ($p < 0,001$; OR 139,30 IC 95% 25,64-756,54).

Los valores del **“edema linfático”**, en el mismo orden de “total de pacientes”, “NZE” y “VIAJ”, son: 6 (1,43%), 3 (0,75%) y 3 (17,64%), respectivamente, con significación estadística ($p = 0,001$; OR 28,35, IC 95% 5,25-153,17).

Los valores del *“sowda”* y la “ODPC”, perteneciendo todos los casos a NZE, son: 66 (16,50%) y 64 (16%), respectivamente, con significación estadística en el límite al comparar NZE y VIAJ, $p = 0,050$ con *“sowda”* y 0,055 con ODPC.

En el resto de oncodermatitis no hay diferencias estadísticamente significativas entre NZE y VIAJ (**Tablas 11 y 12**).

El *sowda* es la única oncodermatitis que está relacionada con la eosinofilia, con diferencias estadísticamente significativas, tanto al comparar los diferentes tipos de oncodermatitis con la “cifra total de eosinófilos” ($p = 0,031$), como al compararlos con “eosinófilos normales o no” ($p = 0,002$) (test de Levene). Con el resto de las oncodermatitis la “p” es superior a 0,05, sin valor estadísticamente significativo.

Eosinófilos

Al comparar los “diferentes criterios de eosinofilia”, el número de casos con eosinófilos elevados es diferente, siendo, lógicamente, mayor cuanto menor es el valor de los eosinófilos considerado como normal.

Según los **diferentes criterios** sobre el valor normal de la cifra absoluta de eosinófilos, el número de casos **con eosinofilia** oscila entre el 61,15%, si se considerara como normal ≤ 450 eosinófilos/mm³, y el 45,08%, si se considerara como normal ≤ 880 eosinófilos/mm³ (**Tabla 15**).

Tabla 15. Número de casos con eosinofilia absoluta según los diferentes criterios

Definición de eosinofilia	No. absoluto en nuestra serie	No. % en nuestra serie
> 450	255	61,15
> 600	232	55,63
≥ 700	214	51,31
> 880	188	45,08

Nosotros hemos considerado como normal un valor absoluto < 700.

Valor absoluto de los eosinófilos

Con el criterio que hemos considerado como valor normal de la cifra absoluta de eosinófilos, < 700/mm³, el número de casos, de todos los pacientes, con eosinofilia es de 214 (51,31%), o sea, 203 (48,68%) no tienen eosinofilia (**Tabla 15**).

Analizando a los pacientes por separado, NZE (400 personas) y VIAJ (17 personas), no hay diferencias significativas. Existe eosinofilia en 203 (50,75%) NZE y en 11 (64,69%) VIAJ ($p > 0,05$).

En cuanto al “grado de eosinofilia”, solo hay diferencias significativas entre NZE y VIAJ en la “eosinofilia moderada”. La presentan 60 (15%) de los 400 NZE y 8 (47,05%) de los 17 VIAJ ($p = 0,002$) (**Tabla 16**).

Analizando la “cifra del valor absoluto de los eosinófilos” (media \pm DS), no hay diferencias estadísticamente significativas entre NZE y VIAJ ($p > 0,05$). En el total de casos es $1009,99 \pm 1084,85$, siendo $995,84 \pm 1080,85$ eosinófilos/mm³ en NZE y $1340 \pm 1159,99$ eosinófilos/mm³ en VIAJ (**Tabla 16**).

Tabla 16. Oncocercosis: 417 casos. Eosinofilia

Variable	Todos 417 casos	Nativos 400 casos	Viajeros 17 casos	Valor de la "p" Nativos/viajeros
Eosinófilos	1009,99	995,84	1340,41	0,200
Media ± DS	± 1084,85	± 1080,85	± 1159,99	
Eosinofilia				
Eosinófilos normales	203 48,68%	197 49,25%	6 35,29%	0,325
Leve	119 28,53%	117 29,25%	2 11,76%	0,170
Moderada	68 16,30%	60 15,00%	8 47,05%	0,002
Grave	27 6,47%	26 6,50%	1 5,88%	>0,999

El valor de la "p" indica las diferencias estadísticas entre nativos y viajeros. Solamente es significativa en la eosinofilia moderada.

Valor porcentual de los eosinófilos

En el análisis de todos los pacientes, la "cifra del valor porcentual" (media ± DS) de los eosinófilos (% eosinófilos) es de $13,98 \pm 11,36$. El número de pacientes con eosinofilia porcentual es de 274 (65,70%) (Tabla 17).

En el análisis de NZE, la "cifra del valor porcentual" de los eosinófilos es de $13,92 \pm 11,33$. El número de NZE con "eosinofilia porcentual" es de 263 (65,85%).

En el análisis de VIAJ, la "cifra del valor porcentual" de los eosinófilos es de $15,30 \pm 12,51$. El número de VIAJ con "eosinofilia porcentual" es de 11 (64,70%)

No existen diferencias estadísticamente significativas ni en cuanto al número de personas con "eosinofilia porcentual" ni en cuanto a la "cifra del valor porcentual" de los eosinófilos al comparar NZE y VIAJ ($p > 0,05$) (Tabla 17).

Tabla 17. Oncocercosis. Eosinofilia porcentual. "Valor de los eosinófilos porcentuales" y "Número de pacientes" con eosinofilia porcentual

Variable	Todos 417 casos	Nativos 400 casos	Viajeros 17 casos	Valor de la "p" Nativos/viajeros
Eosinófilos %	13,98	13,92	15,30	0,477
Media ± DS	± 11,36	± 11,33	± 12,51	
Número de pacientes	274 65,70%	263 65,85%	11 64,70%	0,929

Eosinófilos y otras filariosis asociadas

La oncocercosis se encuentra asociada a otras filariosis en 148 (35,49%) casos (**Tabla 18**). Esta asociación se produce en 147 (36,75%) de los 400 NZE y en solo uno (5,88%) de los 17 VIAJ ($p=0,005$). El VIAJ tenía *O. volvulus*, *M. perstans* y *L. loa*.

Tabla 18. Oncocercosis. Asociación con otras filariosis

Especies de filarias	No. total	No. %
O v solamente	269	64,50
O v + M p	110	26,37
O v + M p + Loa	13	3,11
O v + M p + M s	13	3,11
O v + Loa	7	1,67
O v + M p + Loa + M s	3	0,71
O v + M s	2	0,47
O v + otras filarias	148	35,49
Especie	No. total	
O v	417	
M p	139	
Loa	23	
M s	18	

O v: *Onchocerca volvulus*. M p: *Mansonella perstans*. Loa: *Loa loa*. M s: *Mansonella streptocerca*.

La oncocercosis, como única filariosis, se encuentra en 269 (64,50%) casos. En los otros 148 (35,49%) se asocia con otras filariosis. Con un solo tipo de otra especie de filaria en 119 (28,53%) casos, con dos especies en 26 (6,23%) y con tres especies en 3 (0,71%) casos.

La filariosis con la que se asocia con mayor frecuencia es *M. perstans*, en 139 (33,33%) casos, después con *L. loa* en 23 (5,51%) y, por último, con *Mansonella streptocerca* en 18 (4,31%) casos.

En el análisis de la cifra del valor absoluto de eosinófilos/mm³ (media \pm DS) en los casos en que están asociadas otras filariosis existen diferencias significativamente estadísticas al compararla con los que no están asociadas, Este valor es de $831,12 \pm 854,16$ en las oncocercosis solas frente a $1335,09 \pm 1354,80$ en las que están asociadas a otras filariosis ($p < 0,001$) (**Tabla 19**).

Tabla 19. Oncocercosis. Eosinofilia absoluta y asociación con otras filariosis

Especies	Eosinófilos M ± DS Sí asociadas	Eosinófilos M ± DS No asociadas	Valor de la "p"
Ov-otra/s Asociada: Sí/No	1335,09 ± 1354,80	831,12 ± 854,16	<0,001
Ov-Loa	1335,27 ± 927,01	991,87 ± 1091,14	>0,05
Ov-Mp	1323,71 ± 1380,11	854,81 ± 865,71	<0,001
Ov-Ms	1146,11 ± 974,20	1003,84 ± 1090,29	>0,05

Ov: *Onchocerca volvulus*. Loa: *Loa loa*. Mp: *Mansonella perstans*. Ms: *Mansonella streptocerca*.

En estos 148 casos en que la oncocercosis se asocia a otras filariosis, en 92 (62,16%) hay "eosinofilia absoluta", mientras que en los 56 (37,83%) en que no se asocia no la hay ($p=0,001$) (Tabla 20).

La comparación de la "asociación" o "no asociación" de oncocercosis con otras filariosis y el "grado de eosinofilia" se muestra en la Tabla 20. Solamente hay diferencias al comparar la "eosinofilia moderada", que la presenta el 11,52% de las oncocercosis solas frente al 25,0% de las que se asocian a otras filariosis ($p=0,001$). No hay diferencias significativas con la "eosinofilia leve" ni con la "eosinofilia grave" ($p>0,05$).

Tabla 20. Grado de eosinofilia y asociación de filariosis

Grado de eosinofilia	O v solo No. total: 269	O v + otras F No. total: 148	Valor de la "p"
No eosinofilia (203 casos)	147/54,64%	56/37,83%	=0,001
Leve (119)	78/28,99%	41/27,70%	>0,05
Moderada (68)	31/11,52%	37/25,00%	=0,001
Grave (27)	13/4,83%	14/9,45%	>0,05

O v: *Onchocerca volvulus*. F: filarias.

Eosinófilos y asociación de oncocercosis con parasitosis intestinales/urinarias potencialmente causantes de eosinofilia

En 124 (29,72%) pacientes con oncocercosis, todos NZE, se encontraron parásitos intestinales/urinarios, potencialmente causantes de eosinofilia. En la **Tabla 21** se indica la etiología de estos parásitos. Ninguno de los casos correspondía a VIAJ.

Tabla 21. Asociación de oncocercosis con parásitos causantes de eosinofilia

Especie	Nativos	Viajeros	No. total
<i>Trichuris trichiura</i>	87	0	87
<i>Ascaris lumbricoides</i>	62	0	62
<i>Uncinarias</i>	13	0	13
<i>Strongyloides stercoralis</i>	4	0	4
<i>Schistosoma sp</i>	5	0	5

124 personas tenían uno o más parásitos.

No hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la “asociación o no de oncocercosis + parásitos intestinales” y “eosinofilia o no”. De las 124 personas que presentan esta asociación, 67 (54,03%) tienen eosinofilia, mientras que las otras 57 (45,96%) no la tienen ($p > 0,05$).

El análisis del valor de la cifra absoluta de los eosinófilos/mm³, (media \pm DS), no muestra diferencias estadísticamente significativas al comparar las “oncocercosis solas” con “oncocercosis + parásitos intestinales/urinarios”, siendo de $973,19 \pm 1105,02$ y $1096,94 \pm 1034,80$, respectivamente ($p > 0,05$).

El número de parásitos intestinales/urinarios, por persona, de las 124 que los tenían, es el siguiente:

- Un parásito - - - - 82
- Dos parásitos - - - - 37
- Tres parásitos - - - - 5
- Ningún parásito - - - 293

Eosinofilia y asociación de oncocercosis, otras filariosis y parasitosis intestinales/urinarias potencialmente causantes de eosinofilia

En cuanto a la asociación de “oncocercosis/otras filariosis/parasitosis intestinales-urinarias” y “NZE y VIAJ”, no hay diferencias significativas. La presentan 52 (12,47%) de los 417 pacientes con oncocercosis. Los 52 (13,00%) casos corresponden a los 400 NZE, por ningún VIAJ ($p > 0,05$).

En cuanto a la asociación de “oncocercosis/otras filariosis/parasitosis intestinales-urinarias” y “eosinofilia”, existen diferencias significativas. De los 52 casos que presentan esta asociación, en 37 (71,15%) hay eosinofilia, mientras que en 15 (28,84%) no la hay ($p=0,002$).

El análisis del valor de la cifra absoluta de los eosinófilos/mm³ (media \pm DS) en los 52 pacientes (12,47%) en que sí se produce esta triple asociación, oncocercosis + otras filariosis + parásitos intestinales/ urinarios, es de $1415,12 \pm 1035,41$, mientras que en los 365 (87,52%) pacientes en que no se produce esta asociación es de $952,27 \pm 1080,76$ ($p=0,004$).

Inmunoglobulina E sérica y oncocercosis

Los valores de la IgE sérica en UI/ml se muestran en la **Tabla 22**. Está elevada en 355 (85,13%) de los 417 casos totales, en 341 (85,25%) NZE y en 14 (82,35%) VIAJ, no habiendo diferencias significativas ($p>0,05$).

Tabla 22. Oncocercosis. IgE sérica

Variable	Todos 417 casos	Nativos 400 casos	Viajeros 17 casos	Valor de la “p” Nativos/viajeros
IgE Media \pm DS	1278,42 \pm 1089,99	1294,77 \pm 1090,09	907,29 \pm 1050,90	$>0,05$
IgE sérica elevada	355/85,13%	341/85,25%	14/82,35%	$>0,05$

Analizando el “valor de la IgE sérica en UI/ml, en el conjunto de pacientes, los valores de la IgE sérica son $1278,42 \pm 1089,99$ UI/ml. En NZE $1294,77 \pm 1090,09$ y en VIAJ $907,29 \pm 1050,90$ ($p>0,05$).

La asociación de “eosinófilos normales/elevados” con “IgE sérica normal/elevada”, se muestra en la **Tabla 23**.

Tabla 23. Oncocercosis. Eosinófilos e IgE

Pacientes	Eosinófilos e IgE normales	Eosinófilos e IgE elevados	Valor de la “p”
Todos	9,42%	49,37%	$<0,001$
Nativos	9,32%	48,96%	$<0,001$
Viajeros	11,76%	58,82%	$>0,05$

En el conjunto de pacientes son normales tanto la IgE sérica como los eosinófilos en el 9,42%, mientras que las dos variables están elevadas en el 49,37% ($p<0,001$).

En los NZE, los eosinófilos y la IgE son normales en el 9,32% y están elevados en el 48,96% ($p<0,001$).

En los VIAJ, los eosinófilos y la IgE son normales en el 11,76% y están elevados en el 58,82% ($p>0,05$).

Serología de oncocercosis

Se realizó serología de oncocercosis a 193 pacientes. Así mismo se realizó a 100 pacientes sin oncocercosis, como grupo control. Se determinaron anticuerpos: anti IgG totales, anti IgG1, igual para G2, G3 y G4. Los resultados y su significación estadística se muestran en la **Tabla 24**.

Tabla 24. Serología a oncocercosis. 193 “sí” oncocercosis. 100 “no” oncocercosis

Variable	Sí Oncocercosis No. positivos	No Oncocercosis No. positivos	Valor de la “p”
IgG total	180/93,26%	83/83%	0,08
IgG1	110/56,99%	52/52%	>0,05
IgG2	12/6,21%	2/2%	>0,05
IgG3	37/19,17%	10/10%	0,045
IgG4	62/32,12%	9/9%	<0,001

En los pacientes con oncocercosis, la IgG total ha sido positiva en el 93,26%, la IgG1 en el 56,99%, la IgG 2 en el 6,21%, la IgG3 en el 19,17% y la IgG4 en el 32,12%.

En los pacientes sin oncocercosis, la IgG total ha sido positiva en el 83%, la IgG1 en el 52%, la IgG 2 en el 2%, la IgG3 en el 10% y la IgG4 en el 9%.

Hay diferencias significativas, al comparar los pacientes que tienen oncocercosis con los que no la tienen, en la IgG3 ($p=0,045$) y en la IgG4 ($p<0,001$), pero no en el resto.

Al comparar si, en los pacientes con oncocercosis, hay diferencias significativas entre los “que tenían *sowda* y los que no lo tenían” con los “diferentes subtipos de inmunoglobulinas”, no encontramos diferencias con ninguno de ellos.

En el caso de la IgG3, era positiva en el 21,27% de los pacientes con *sowda*, mientras que lo era en el 18,49% de los que no tenían *sowda* ($p>0,05$).



Fotografía 1.
ODPA: máculas, pápulas y vesículas en muslo



Fotografía 2.
Urticaria y exantema pruriginosos
con lesiones de rascado en pierna



Fotografía 3a.
"Piel de naranja" en brazo. Lesiones eritematosas y pruriginosas



Fotografía 3b.
"Piel de naranja". Detalle de la Fotografía 3a. La flecha indica el lugar del pellizco cutáneo



Fotografía 4.
"Piel de naranja" en hombro



Fotografía 5a.
ODPC: máculas y pápulas, pruriginosas, en piel de regiones glúteas



Fotografía 5b.
ODPC: máculas y pápulas, pruriginosas, en muslo



Fotografía 6a.
Piel liquenificada en MMII



Fotografía 6b.
Piel liquenificada en región glútea



Fotografía 7.
Sowda: piel ennegrecida en una pierna



Fotografía 8.
Presbidermia: piel con aspecto envejecido



Fotografía 9.
Despigmentación en pierna: se observan zonas de piel con coloración normal, intercaladas con otras hiperpigmentadas, hipopigmentadas o despigmentadas



Fotografía 10.
Edema linfático en brazo y antebrazo derechos.
Se observa claro aumento de diámetro de la extremidad



Fotografía 11.
Inlges colgante: se observan pliegues inguinales izquierdos



Fotografía 12.
Oncocercoma. Se observa un nódulo en rodilla



Fotografía 13.
Oncocercomas. Varios oncocercomas partidos, dos calcificados. En uno de ellos, en la superficie de corte, se puede observar una *Onchocerca volvulus* emergiendo (flecha).



Fotografía 14.
Radiografía de fémur. Probable oncoceroma calcificado a nivel de trocánter mayor



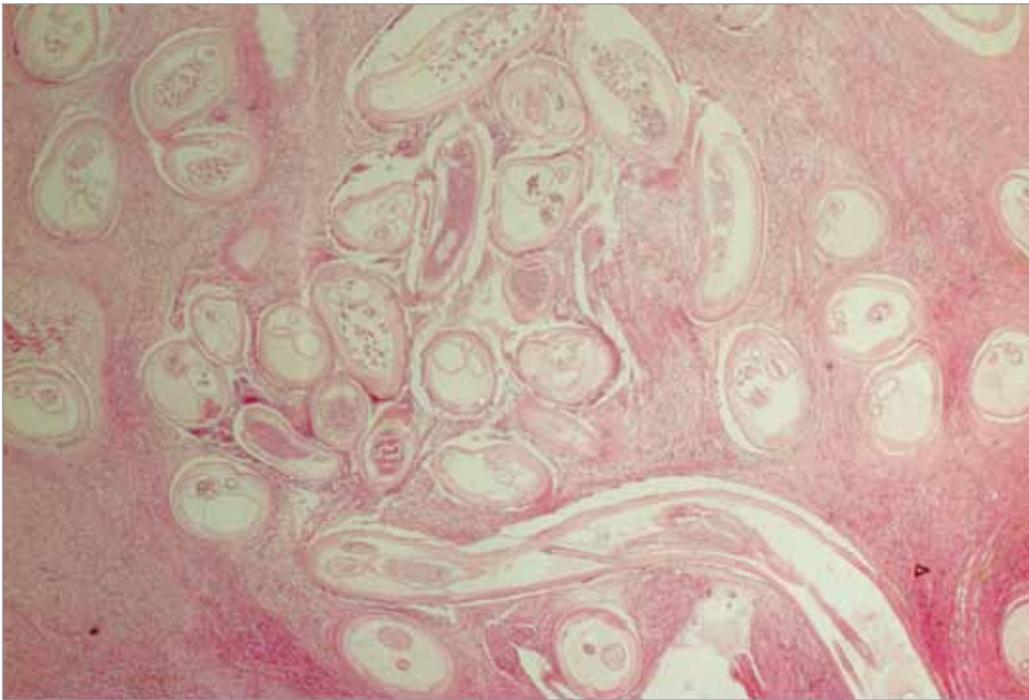
Fotografía 15.
Sowda y edema linfático en pierna



Fotografía 16.
Sowda y despigmentación en MMII

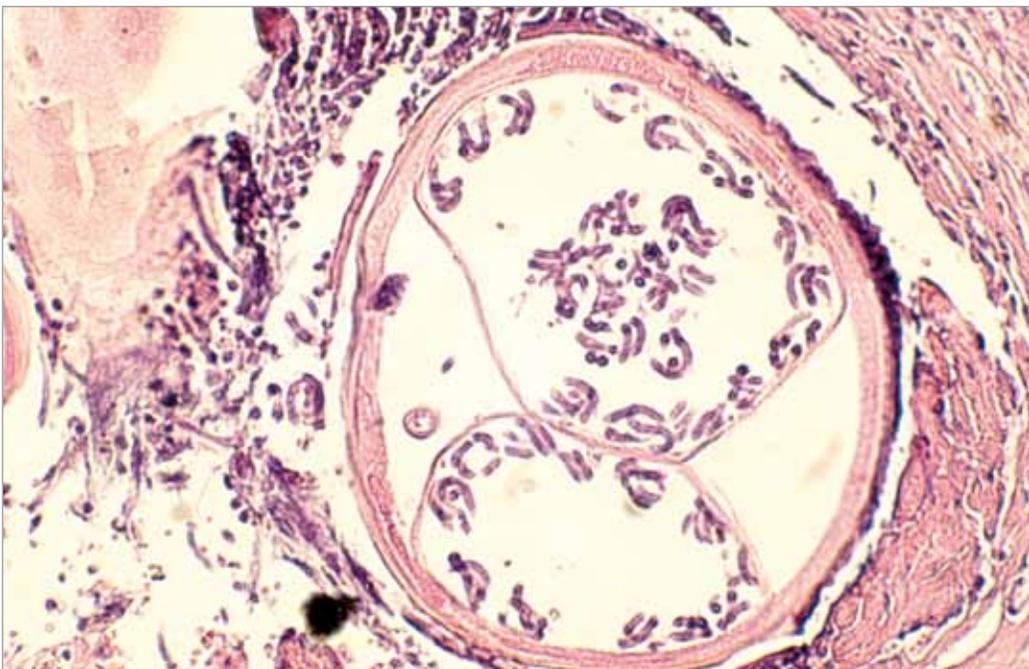


Fotografía 17.
Sowda y presbidermia en pierna



Fotografía 18.

Anatomía patológica de un oncocercoma. Se puede observar la *Onchocerca volvulus* cortada longitudinal, oblicua y transversalmente, con los úteros con microfilarias



Fotografía 19.

Anatomía patológica de un oncocercoma. Corte transversal de *Onchocerca volvulus*, con los úteros con microfilarias

II. RESULTADOS DE LOAOSIS

Datos epidemiológicos

El número de personas diagnosticadas de loaosis es de 160. Los resultados del análisis de edad, sexo, raza y tipo de paciente (NZE o VIAJ) se muestran en la **Tabla 25**.

Predominan, lógicamente, los pacientes NZE, 131 (81,87%) sobre los VIAJ, 29 (18,12%). También predomina la raza negra, con 133 (83,12%), sobre la blanca, con (15,62%). Dos pacientes (1,25%) eran de raza mulata. El sexo femenino, en 104 (65%) pacientes, es casi el doble que el masculino, en 56 (35%) pacientes.

La edad media de todos los pacientes es de 42,93 años, con un intervalo de confianza (IC) de 40,31-45,54 (**Tabla 25**), siendo en los NZE de 42,32 (IC: 39,32-45,32) y en los VIAJ de 45,66 (IC: 40,37-50,94), muy similares en los dos grupos de pacientes.

Tabla 25. Loaosis. Datos demográficos

Edad en años: media (IC): 42,93 (40,31-45,54)		
Datos	No. total	No. %
Pacientes		
Nativos	131	81,87
Viajeros	29	18,12
Raza		
Negra	133	83,12
Blanca	25	15,62
Mulata	2	1,25
Sexo		
Femenino	104	65,00
Masculino	56	35,00

IC: Intervalo de confianza.

Los países de nacimiento de los pacientes y los países en los que adquirieron la enfermedad se describen en la **Tabla 26**.

Tabla 26. Loaosis. Países de nacimiento y de contagio

Datos	No. total	No. %
País de nacimiento		
Guinea Ecuatorial	125	78,12
Otros países de África	9	5,62
España	25	15,62
Colombia	1	0,62
País de contagio		
Guinea Ecuatorial	145	90,62
Otros países de África	15	9,37

Guinea Ecuatorial es el país en que nacieron más personas, 125 (78,12%) con loaosis. España le sigue en frecuencia, con 25 (15,62%). En otros países africanos diferentes a Guinea Ecuatorial, nacieron 9 (5,62%) pacientes. Una paciente, natural de Colombia, adquirió la enfermedad en Guinea Ecuatorial.

Guinea Ecuatorial es el país en que se adquirieron más casos de loaosis, con 145 (90,62%). Otros países son: Camerún 8 casos (5,0%), Nigeria 3 (1,87%), República Democrática de Congo 2 (1,25%), Gabón 1 (0,62%) y República Centroafricana 1 (0,62%). Un paciente natural de Camerún llevaba 40 años residiendo en Guinea Ecuatorial, país al que atribuimos la infección. Estos países se muestran en la **Figura 7**.

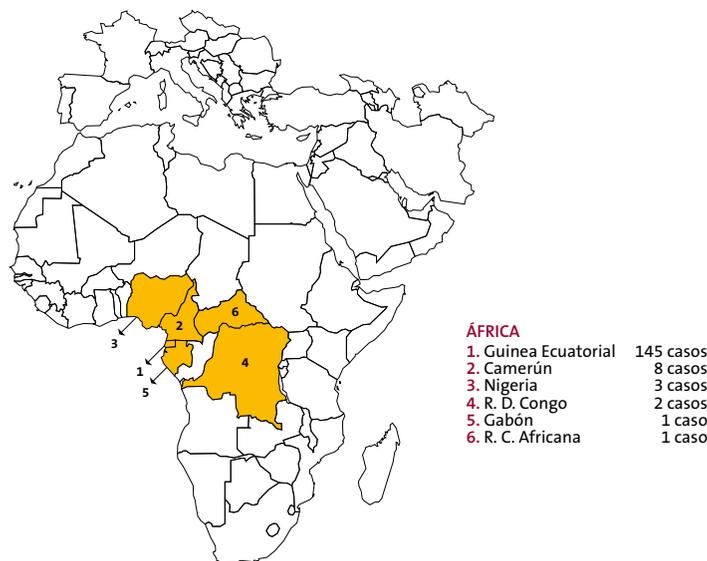


Figura 7. Países en los que se adquirieron las loaosis de nuestra serie

Viajeros (VIAJ)

De los 29 VIAJ, 26 habían nacidos en zonas no endémicas de loaosis, 25 (86,20%) en España y uno (3,44%) en Colombia. Tres (10,34%) habían nacido en zonas endémicas, pero residían en España desde hacía más de 20 años y adquirieron la enfermedad en viajes realizados posteriormente. De estos tres, dos habían nacido en Guinea Ecuatorial y uno en Camerún.

La edad de los VIAJ osciló entre los 20 y 71 años. La edad media de los 29 viajeros es de 45,66 (IC: 40,37-50,94) años, siendo la de los NZE de 42,32 (IC: 39,32-45,32) años.

El tiempo de residencia en zona endémica fue inferior a 1 año en 5 pacientes: un mes en 3 casos, 5 meses en uno y 9 meses en otro.

En estos 5 pacientes, el tiempo transcurrido desde su llegada a España y la consulta en nuestro Hospital osciló entre un mes (el paciente que había residido 9 meses) y 24 meses, con una media de 8,88 meses. En cuatro de estos pacientes el diagnóstico se hizo porque presentaban edema de Calabar, motivo por el que consultaron. El quinto paciente, además de edemas de Calabar, tenía microfilarias en sangre y paso subcutáneo de la filaria adulta.

El tiempo de residencia en zona endémica de los otros 24 VIAJ, osciló entre 18 y 612 meses, con una mediana y percentiles 25 (p25) y 75 (p75) de 112,50 (50,50-201,00) meses.

El tiempo desde su llegada a España y la consulta osciló entre 1 y 151 meses, con una mediana y percentiles 25 y 75 de 1,00 (1,00-2,00) meses.

Estos tiempos, en el conjunto de los 29 VIAJ fueron:

- Meses de residencia: 1-612 meses (mediana: 78,00; p25-p75: 20,50-186,00)
- Meses en España desde su llegada a la consulta: 1-151 (mediana meses: 1,00; p25-p75: 1,00-6,00 meses).

Hay que tener muy en consideración que el tiempo transcurrido desde la salida de zona endémica y la consulta puede ser de muchos años, como ocurrió en uno de los caso, con 12,5 años. El diagnóstico se hizo por edemas de Calabar y paso de la filaria adulta por ojo. Tenía una cifra de eosinófilos de 2500/mm³ (36,9%).

Nativos de Zonas Endémicas (NZE)

En los NZE la edad osciló entre los 16 y 88 años. La edad media es de 42,32 (IC: 39,32-45,32) años.

El tiempo de residencia en zona endémica, lógicamente, fue toda su vida.

El tiempo transcurrido desde su llegada a España y la consulta en nuestro hospital osciló entre un día y 119 meses (mediana: 2,00 meses; p25-p75: 1,00-7,00 meses).

Los países de nacimiento de los 131 NZE son:

- Guinea Ecuatorial 123
- Camerún 3
- Nigeria 2
- Gabón 2
- República Democrática de Congo 1

Uno de los pacientes, natural de Camerún, adquirió la enfermedad en Guinea Ecuatorial.

Forma de diagnóstico

Las diferentes formas en que se hizo el diagnóstico se describen en la **Tabla 27**, con la combinación de los diferentes criterios.

Tabla 27. Loaosis. Forma de diagnóstico de los 160 casos

Datos	No. total	No. %
μf (solo)	99	61,87
Calabar (solo)	25	15,62
μf + Calabar	10	6,25
Calabar + Ojo	9	5,62
μf + Calabar + Ojo	6	3,75
μf + Ojo	3	1,87
μf + Ojo + Psc	2	1,25
μf + Calabar + Ojo + Psc	1	0,62
μf + Calabar + Psc	1	0,62
Calabar + Psc	1	0,62
Calabar + Ojo + Psc	1	0,62
Ojo + Psc	1	0,62
Ojo	1	0,62
Valores sin asociación	No. total	No. %
Pacientes con "μf"	122	76,25
Pacientes con "Calabar"	54	33,75
Pacientes con "Ojo"	24	15,00
Pacientes con "Psc"	7	4,37

μf: microfilarias en sangre. Calabar: edemas de Calabar. Ojo: paso de filaria adulta por conjuntiva ocular. Psc: paso subcutáneo de filaria adulta.

El diagnóstico por **microfilarias en sangre** se hizo en 122 (76,25%) pacientes. **Solo por microfilarias en sangre**, sin ninguno de los datos clínicos característicos de loaosis (edemas de Calabar, paso subcutáneo y paso por conjuntiva ocular) en 99 (61,87%) casos. Por **microfilarias más alguno de los datos clínicos característicos** en 23 (14,37%).

En 38 (23,75%) casos, el diagnóstico se hizo solamente por **datos clínicos característicos**, solos o en combinación entre ellos, siendo el más frecuente los edemas de Calabar. En el conjunto de los 160 pacientes, hay 54 (33,75%) con edemas de Calabar. De estos 54 casos, 18 (33,33%) tenían microfilarias y 36 (66,66%) no las tenían (OR: 0,010, IC 95% 0,002-0,043; $p < 0,001$). Los edemas de Calabar solos, sin microfilarias ni otros datos clínicos típicos de loaosis, fueron el único criterio diagnóstico en 25 casos (15,62%).

La comparación de la forma de diagnóstico entre NZE y VIAJ se describe en la **Tabla 28**. La microfilaremia positiva fue la única forma diagnóstica, sin combinación con manifestaciones

clínicas diagnósticas, en el 72,51% de NZE, mientras que en VIAJ lo fue en el 13,79% (OR: 0,061; IC 95%: 0,020-0,186; $p < 0,001$). El diagnóstico por la existencia de edemas de Calabar, solamente, se hizo en el 7,63% de NZE y en el 51,72% de VIAJ (OR: 12,964; IC 95%: 4,901-34,296; $p < 0,001$).

Tabla 28. Loosis. Comparación de la forma de diagnóstico entre NZE y VIAJ

Pacientes: 160	Nativos: 131	Viajeros: 29	Valor de la "p"
µf (solo)	95/72,51%	4/13,79%	<0,001
Calabar (solo)	10/7,63%	15/51,72%	<0,001
µf + Calabar	7/5,34%	3/10,34%	>0,05
Calabar + Ojo	7/5,34%	2/6,89%	>0,05
µf + Calabar + Ojo	5/3,81%	1/3,44%	>0,05
µf + Ojo	3/2,29%	0	>0,05
µf + Ojo + Psc	1/0,76%	1/3,44%	>0,05
µf + Calabar + Ojo + Psc	1/0,76%	0	>0,05
µf + Calabar + Psc	0	1/3,44%	>0,05
Calabar + Psc	0	1/3,44%	>0,05
Calabar + Ojo + Psc	0	1/3,44%	>0,05
Ojo + Psc	1/0,76%	0	>0,05
Ojo	1/0,76%	0	>0,05
Valores sin asociación de datos	Nativos	Viajeros	Valor de la "p"
Pacientes con "µf"	112/85,49%	10/34,48%	<0,001
Pacientes con "Calabar"	30/22,90%	24/82,75%	<0,001
Pacientes con "Ojo"	19/14,50%	5/17,24%	>0,05
Pacientes con "Psc"	3/2,29%	4/13,79%	0,021

NZE: nativos de zonas endémicas. VIAJ: viajeros. µf: microfilarias en sangre. Calabar: edemas de Calabar.

Ojo: paso de filaria adulta por conjuntiva ocular. Psc: paso subcutáneo de filaria adulta.

Microfilaremia positiva

El número de pacientes en que se observaron microfilarias en sangre es de 122 (76,25%), de los 160 casos diagnosticados. De estos 122 casos, solamente en 99 (61,87%) se encontraron microfilarias, sin asociación con otros criterios diagnósticos (Tabla 27).

La existencia de microfilarias en sangre es más frecuente en NZE, en 112 (85,49%) de los 131, que en VIAJ, en 10 (34,48%) de los 29 (OR: 0,089; IC: 0,036-0,221; $p < 0,001$) (Tabla 28).

La existencia de microfilarias en sangre se asoció con uno o varios de los siguientes criterios diagnósticos:

- Edemas de Calabar 18 (11,25%)
- Paso por conjuntiva ocular 12 (7,5%)
- Paso subcutáneo 4 (2,5%)

La asociación de edemas de Calabar más paso de filaria adulta por conjuntiva ocular se produce en 17 (10,62%) casos, en 10 (6,25%) sin existencia de microfilarias en sangre y en 7 (4,37%) con ellas. Es la asociación más frecuente (**Tabla 27**).

Microfilaremia negativa (amicrofilarémicos)

En los 38 (23,75%) pacientes amicrofilarémicos, el diagnóstico se hizo por uno solo o la asociación de alguno de los siguientes criterios (**Tabla 27**):

- Edemas de Calabar 36
- Paso por conjuntiva ocular 12
- Paso subcutáneo 3

Los edemas de Calabar fueron el único criterio diagnóstico en 25 casos (15,62%). El paso por conjuntiva ocular fue el único criterio en 1 solo caso (0,62%). No hubo ningún caso en que el diagnóstico se basara solamente en el paso subcutáneo.

En los 38 casos (23,75%) amicrofilarémicos, del total de las 160 loaosis, que fueron diagnosticados por las características manifestaciones clínicas de la loaosis, aisladamente o en combinación entre ellas, en 26 (16,25%) había una sola de las manifestaciones clínicas, en 11 (6,87%) se asociaron dos y en 1 (0,62%) solo caso se asociaron los tres.

La asociación más frecuente de los edemas de Calabar fue con el paso por conjuntiva ocular en los pacientes amicrofilarémicos, con 10 casos.

El paso por conjuntiva ocular y subcutáneo se asociaron en 5 pacientes, en 2 con microfilarias y en 3 sin ellas. Esto representa que se asociaron en el 20,83% de los 24 casos con paso por ojo y en el 71,42% de los 7 casos con paso subcutáneo.

Hallazgos clínicos

En cuanto a las manifestaciones clínicas, analizamos los siguientes síntomas y/o signos:

- **Asintomáticos**

Considerando como asintomáticos a los pacientes que no tienen prurito, artralgias, dolor abdominal, ni, por supuesto, edemas de Calabar o paso por conjuntiva ocular o subcutáneo, el número total de pacientes asintomáticos es 50 (31,25%). En los 131 NZE, los asintomáticos son 48 (36,64%) y en los 29 VIAJ son 2 (6,89%) (OR 0,12, IC 95% 0,29-0,56; $p < 0,001$).

- **Artralgias**

Las artralgias estaban presentes en 16 (10%) personas, 13 (9,92%) NZE y 3 (10,34%) VIAJ, no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre ellos. Tampoco las hay con la existencia de microfilarias en sangre ni con la de edemas de Calabar ($p > 0,05$). Es dudoso que sean debidas a la filariosis, ya que comparándolas con un grupo control de 100 personas de la misma procedencia no hay diferencias significativas en cuanto a su frecuencia.

- **Dolor abdominal**

Estaba presente en solo 5 (3,12%) personas, todas NZE, aunque sin significación estadística. No hay relación con la existencia de parásitos intestinales. Además es difícil poder relacionarlo con esta filariosis.

- **Prurito**

Lo referían 73 personas (45,62%) del total de 160 pacientes con loaosis, 57 NZE (43,51%) y 16 VIAJ (55,17%) ($p > 0,05$).

No hay diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) al analizar su presencia con la existencia de eosinofilia ni con la de *M. perstans*, pero sí con la coinfección con oncocercosis ($p = 0,006$). También es significativa su asociación con los edemas de Calabar ($p = 0,04$).

- **Paso subcutáneo de filaria adulta**

Siete pacientes tenían paso subcutáneo de la filaria adulta, tres (2,29%) NZE y cuatro (13,79%) VIAJ (OR: 6,827, IC 95% 1,439-32,392; $p = 0,021$) (**Tablas 27 y 28**).

En 4 casos había microfilarias en sangre, asociándose en estos 4 con paso por conjuntiva ocular en dos, con edemas de Calabar en uno y con edemas de Calabar más paso por conjuntiva ocular en otro (**Tabla 27**).

En los otros tres casos, amicrofilarémicos, se asoció con edemas de Calabar en uno, con paso por conjuntiva ocular en otro y con edemas de Calabar más paso por conjuntiva ocular en el tercero (**Tabla 27**).

En ningún caso fue el único criterio que permitiera el diagnóstico de loaosis.

- **Paso de filaria adulta por conjuntiva ocular**

Veinticuatro (15%) pacientes referían paso de la filaria por conjuntiva ocular. Estos eran 19 (14,50%) NZE y 5 VIAJ (17,24%) ($p>0,05$) (**Tabla 28**).

En 12 casos había microfilarias en sangre, 10 (6,25%) en NZE y en 2 (1,25%) VIAJ. En un caso, NZE, fue el único criterio diagnóstico.

- **Edemas de Calabar**

Es el signo más frecuente en la loaosis. Estaba presente en 54 (33,75%) pacientes. De estos 54 pacientes, 30 eran NZE (el 22,90% del total de 131), y 24 VIAJ (el 82,75% del total de 29) ($p<0,001$) (OR: 16,160; IC 95% 5,677-46,002; $p<0,001$) (**Tabla 28**). Fue el único criterio diagnóstico en 25 (15,62%) personas (**Tabla 27**).

En los 54 pacientes con edemas de Calabar había microfilarias en sangre en 18 (33,33% de los 54), mientras que en 36 (66,66%) no las había (OR: 0,010; IC 95% 0,002-0,043; $p<0,001$). En 19 (35,18% de los 54), se asoció con paso por conjuntiva ocular y/o paso subcutáneo (**Tabla 27**).

La localización más frecuente es en miembros superiores (MMSS), seguida en frecuencia en miembros inferiores (MMII) y cara. Es frecuente la asociación de dos localizaciones anatómicas diferentes, lo que se produjo en 12 casos.

- MMSS. En 41 pacientes, siendo las manos las más afectadas (en 29 casos), seguidas de antebrazos (en 28). Lo habitual es que se afecten varias partes de los MMSS, manos y/o antebrazos y/o brazos. Se encontraron, solo en manos, en 2 casos, pero, en asociación con otras zonas de los MMSS es la zona más afectada. En 4 casos estaban afectadas, solamente, las muñecas, pero estando afectadas también otras zonas, esta localización estuvo presente en 25 pacientes.
- MMII. En 16 pacientes, siendo igual la localización en pies y piernas.
- Cara. En 12 casos, siendo la localización única en 6, la mitad de los mismos
- Mamas. En un solo caso.
- Calabar generalizado en 4 casos, con localización en extremidades superiores, inferiores y otra zona corporal.

Estas manifestaciones clínicas de la loaosis están ilustradas en las fotografías de las páginas 121 a 123 Todas las fotografías corresponden a pacientes nuestros.

Consideraciones sobre los edemas de Calabar

- En solo el 24,07% de casos con edemas de Calabar se produce la asociación de loaosis y filariasis por *M. perstans*, frente al 75,92% en que no se asocia ($p<0,001$).
- El 85,18% de pacientes con edemas de Calabar tienen eosinofilia, frente al 14,81% que no la tiene (OR: 2,599 IC 95% 1,104-6,118; $p=0,034$).
- De las 54 personas con edema de Calabar, en 31 (57,40%) existe prurito, mientras que en 23 (42,59%) no existe (OR: 2,054 IC 95% 1,056-3,994; $p=0,044$).

Eosinófilos

Al comparar los “diferentes criterios de eosinofilia”, el número de casos con eosinófilos elevados es diferente, siendo, lógicamente, mayor cuanto menor es el valor de los eosinófilos considerado como normal.

Según los **diferentes criterios** sobre el valor normal de la cifra absoluta de eosinófilos, el número de casos **con eosinofilia** oscila entre el 85,62%, si se considera como normal ≤ 450 eosinófilos/mm³, y el 71,25%, si se considera como normal ≤ 880 eosinófilos/mm³ (**Tabla 29**).

Tabla 29. Número de casos con eosinofilia absoluta según los diferentes criterios

Definición de eosinofilia	No. absoluto en nuestra serie	No. % en nuestra serie
> 450	137	85,62
> 600	127	79,37
≥ 700	119	74,37
> 880	114	71,25

Nosotros hemos considerado como normal un valor absoluto <700 . No.: número.

Valor absoluto de los eosinófilos

Con el criterio que hemos considerado como valor normal de la cifra absoluta de eosinófilos, $<700/\text{mm}^3$, el número de casos con eosinofilia de todos los pacientes es de 119 (74,37%), o sea, 41 (25,62%) no tienen eosinofilia (**Tabla 30**).

Tabla 30. Loaisis. Eosinofilia

Variable	Todos 160 casos	Nativos 131 casos	Viajeros 29 casos	Valor de la “p” Nativos/viajeros
Eosinófilos Media \pm DS	2012,54 \pm 2272,67	1598,73 \pm 1762,26	3881,86 \pm 3238,97	p=0,001
Eosinofilia: eosinófilos/mm³				
Eosinófilos normales <700	41/25,62%	38/29,00%	3/10,34%	0,037
Mínima 700-1499	48/30,00%	43/32,82%	5/17,24%	p>0,05
Moderada 1500-3000	45/28,12%	37/28,24%	8/27,58%	p>0,05
Grave >3000	26/16,25%	13/9,92%	13/44,82%	p<0,001

Analizando a los pacientes por separado, NZE (131 personas) y VIAJ (29 personas), hay diferencias estadísticamente significativas. Existe eosinofilia en 93 (70,99) NZE, frente a los 26 (89,65%) VIAJ que la presentan (p=0,037) (**Tabla 30**).

En cuanto al grado de eosinofilia, solamente hay diferencias entre NZE y VIAJ en cuanto a la “eosinofilia grave”, presentándola 26 (16,25%) del total de los 160 pacientes, 13 (9,92%) de los 131 NZE y 13 (44,82%) de los 29 VIAJ (p<0,001) (**Tabla 30**).

Analizando la “cifra del valor absoluto de los eosinófilos” (media \pm DS), hay diferencias estadísticamente significativas entre NZE y VIAJ. En el total de casos es 2012,54 \pm 2272,67 eosinó-

filos/mm³, siendo 1598,73 ± 1762,26 eosinófilos/mm³ en NZE y 3881,86 ± 3238,97 eosinófilos/mm³ en VIAJ (p=0,001) (**Tabla 30**).

Asintomáticos y eosinófilos

Si consideramos el total de pacientes, NZE y VIAJ, en los asintomáticos hay diferencias estadísticamente significativas con respecto a los sintomáticos. Lo mismo ocurre al analizar solamente a los NZE, pero no en los VIAJ (**Tabla 30a**).

Tabla 30a. Loaosis. Eosinófilos y sintomáticos o asintomáticos

As.	NZE y VIAJ - 160 Eosinófilos: M ± DS			NZE - 131 Eosinófilos: M ± DS			VIAJ - 29 Eosinófilos: M ± DS		
	Sí As. 50 casos	No As. 110 casos	Valor de la “p”	Sí As. 48 casos	No As. 83 casos	Valor de la “p”	Sí As. 2 casos	No As. 27 casos	Valor de la “p”
Eosinófilos	1217,98 ± 833,13	2373,71 ± 2607,88	<0,001	1210,96 ± 843,31	1822,98 ± 2092,11	0,020	1386,50 ± 726,19	4066,70 ± 3280,73	0,266

NZE: nativos de zona endémica. VIAJ: viajeros. As.: asintomáticos, sin ningún síntoma, ni prurito, artralgias ni dolor abdominal.

Al analizar al total de los 160 pacientes, el valor se los eosinófilos en los 50 (31,25%) pacientes asintomáticos es de 1217,98 ± 833,13, mientras que en los sintomáticos es de 2373,71 ± 2607,88 (p<0,001).

En los 131 NZE, el valor se los eosinófilos en los 48 (36,64%) asintomáticos es de 1210,96 ± 843,31, mientras que en los sintomáticos es de 1822,98 ± 2092,11 (p=0,020).

En los 29 VIAJ, el valor de los eosinófilos en los 2 (6,89%) asintomáticos es de 1386,50 ± 726,19, mientras que en los sintomáticos es de 4066,70 ± 3280,73 (p=0,26).

Edemas de Calabar y eosinófilos

En los 54 casos con edemas de Calabar, la eosinofilia está ausente en 8 (14,81%) casos, mientras que en los 106 casos de loaosis sin edemas de Calabar lo está en 33 (31,13%) (p=0,034), o sea, hay eosinofilia en 46 (85,18%) y en 73 (68,86%) respectivamente (**Tabla 31**).

Tabla 31. Loaosis. Grado de eosinofilia y “Edemas de Calabar”

Grado de eosinofilia	Sí Calabar 54 casos	NO Calabar 106 casos	Valor de la “p”
Eosinofilia ausente < 700/mm ³	8/14,81%	33/31,13%	0,034
Eosinofilia mínima 700-1499/mm ³	7/12,96%	41/38,67%	p=0,001
Eosinofilia moderada 1500-3000/mm ³	19/35,18%	26/24,52%	p>0,05
Eosinofilia grave > 3000/mm ³	20/37,03%	6/5,66%	p<0,001

La eosinofilia es mínima en 7 (12,96%) de los 54 casos con Calabar y en 41 (38,67%) sin edemas de Calabar ($p=0,001$) (Tabla 31).

La “eosinofilia moderada” se encuentra en 19 (35,18%) de los 54 casos con edema de Calabar y en 26 (24,52%) de los 106 casos sin edema de Calabar ($p>0,05$) (Tabla 31).

En cuanto a la “eosinofilia grave”, se encuentra en 20 (37,03%) y en 6 (5,66%) de los grupos con o sin edemas de Calabar, respectivamente ($p<0,001$) (Tabla 31).

Valor porcentual de los eosinófilos

En el análisis de todos los pacientes, la “cifra del valor porcentual” (media \pm DS) de los eosinófilos (% de eosinófilos) es de $22,77 \pm 15,03\%$. El número de pacientes con eosinofilia porcentual es de 138 (86,25%) (Tabla 32).

Tabla 32. Loasis. Eosinofilia porcentual: “Valor de los eosinófilos porcentuales” y “Número de pacientes” con eosinofilia porcentual

Variable	Todos 160 casos	Nativos 131 casos	Viajeros 29 casos	Valor de la “p” Nativos/viajeros
Eosinófilos % Media \pm DS	22,77 \pm 15,03	20,53 \pm 12,62	32,87 \pm 20,34	0,004
Número de casos con eosinofilia porcentual	138 86,25%	112 85,49%	26 89,65%	$p>0,05$

En el análisis de NZE, la “cifra del valor porcentual” de los eosinófilos es de $20,53 \pm 12,62\%$. Tienen eosinofilia porcentual 112 (85,49%) NZE.

En el análisis de VIAJ, la “cifra del valor porcentual” de los eosinófilos es de $32,87 \pm 20,34\%$. Tienen eosinofilia porcentual 26 (89,65%) VIAJ.

Los valores porcentuales de los eosinófilos, tanto la cifra del valor porcentual como el número de personas con eosinofilia porcentual, tanto en todos los casos como en NZE y VIAJ se muestran en la Tabla 32.

En cuanto a la “cifra del valor porcentual” hay diferencias estadísticamente significativas entre NZE y VIAJ ($p=0,004$).

El análisis del “número de personas con eosinofilia porcentual” no muestra diferencias estadísticamente significativas entre NZE y VIAJ ($p>0,05$).

Edemas de Calabar, eosinófilos absolutos y eosinófilos porcentuales

El análisis del valor de los eosinófilos, tanto el valor absoluto como el valor porcentual, en los 160 casos de loasis, en relación con los edemas de Calabar, se muestra en la Tabla 33.

Todos los pacientes (NZE y VIAJ)

La cifra del valor absoluto de los eosinófilos (media \pm DS) en los 54 casos con edemas de Calabar es de $3183,96 \pm 2693,36$, mientras que en los 106 casos sin edema de Calabar es de $1415,78 \pm 1759,11$ ($p < 0,001$).

La cifra del valor relativo de los eosinófilos (media \pm DS) en los 54 casos con edemas de Calabar es de $30,38 \pm 17,32\%$, mientras que en los 106 casos sin edema de Calabar es de $18,90 \pm 12,07\%$ ($p < 0,001$).

Tabla 33. Loasis. Eosinófilos en los 54 casos con edemas de Calabar

Variable	Sí Calabar 54 casos	NO Calabar 106 casos	Valor de la "p"
Eosinófilos absolutos Media \pm DS	3183,96 \pm 2693,36	1415,78 \pm 1759,11	p<0,001
Eosinófilos porcentuales Media \pm DS	30,38 \pm 17,32	18,90 \pm 12,07	p<0,001

Estos mismos valores, en NZE y en VIAJ, analizados por separado, se muestran en las **Tablas 34 y 35**.

Nativos de Zona Endémica (NZE)

En los 30 NZE con edemas de Calabar, la cifra del valor absoluto de los eosinófilos (media \pm DS) es de $2186,77 \pm 1526,43$, mientras que en los 101 NZE sin edema de Calabar es de $1424,06 \pm 1796,38$ ($p=0,037$) (**Tabla 34**).

En los 30 NZE con edemas de Calabar, la cifra del valor relativo de los eosinófilos (media \pm DS) es de $25,48 \pm 12,87\%$, mientras que en los 101 casos sin edema de Calabar es de $19,06 \pm 12,23\%$ ($p=0,014$) (**Tabla 34**).

Tabla 34. Loasis. Eosinófilos en los 30 NZE con edemas de Calabar

Variable	Sí Calabar 30 casos	NO Calabar 101 casos	Valor de la "p"
Eosinófilos absolutos Media \pm DS	2186,77 \pm 1526,43	1424,06 \pm 1796,38	0,037
Eosinófilos porcentuales Media \pm DS	25,48 \pm 12,87	19,06 \pm 12,23	0,014

Viajeros (VIAJ)

En los 24 casos de VIAJ con edemas de Calabar, la cifra del valor absoluto de los eosinófilos (media \pm DS) es de $4430,46 \pm 3295,44$, mientras que en los 5 casos sin edema de Calabar es de $1248,60 \pm 720,07$ ($p < 0,001$) (Tabla 35).

En los 24 VIAJ con edemas de Calabar, la cifra del valor relativo de los eosinófilos (media \pm DS) es de $36,49 \pm 20,31\%$, mientras que en los 5 casos sin edema de Calabar es de $15,52 \pm 8,35\%$ ($p = 0,002$) (Tabla 35).

Tabla 35. Loasis. Eosinófilos en los 24 VIAJ con edemas de Calabar

Variable	Sí Calabar 24 casos	NO Calabar 5 casos	Valor de la "p"
Eosinófilos absolutos	4430,46	1248,60	$p < 0,001$
Media \pm DS	\pm 3295,44	\pm 720,07	
Eosinófilos porcentuales	36,49	15,52	0,002
Media \pm DS	\pm 20,31	\pm 8,35	

Eosinófilos y otras filariosis asociadas

La loasis se encuentra asociada a otras filariosis en 77 (48,12%) casos (Tabla 36). Esta asociación es más frecuente en NZE (54,19%) que en VIAJ (20,68%) ($p = 0,002$) (Tabla 36b).

Tabla 36. Asociación de Loasis con otras filariosis

Especie	No. total	No. %
Loa sola	83	51,87
Loa + M p	53	33,12
Loa + M p + O v	13	8,12
Loa + O v	7	4,37
Loa + M p + O v + M s	3	1,87
Loa + M p + M s + W b	1	0,62
Loa asociada	77	48,12%

Especie	No. total
Loa	160
M p	70
O v	23
M s	4
W b	1

Loa: *Loa loa*. O v: *Onchocerca volvulus*. M p: *Mansonella perstans*. M s: *Mansonella streptocerca*. W b: *Wuchereria bancrofti*.

Tabla 36b. Asociación de Loaosis con otras filariosis. NZE/VIAJ

Especie	131 NZE. No. total/%	29 VIAJ. No. total/%
Loa sola	60/45,80	23/79,31
Loa + M p	48/36,64	5/17,24
Loa + M p + O v	12/9,16	1/3,44
Loa + O v	7/5,34	0
Loa + M p + O v + M s	3/2,29	0
Loa + M p + M s + W b	1/0,76	0
Loa asociada	71/54,19	6/20,68

Loa: *Loa loa*. O v: *Onchocerca volvulus*. M p: *Mansonella perstans*. M s: *Mansonella streptocerca*. W b: *Wuchereria bancrofti*.

La loaosis, como única filariosis se encuentra en 83 (51,87%) casos. En los otros 77 (48,12%) se asocia con un solo tipo de otra especie de filaria en 60 (37,50%) casos, con dos especies en 13 (8,12%) y con tres especies en 4 (2,50%) casos.

La especie con la que se asocia más frecuentemente es *M. perstans*, en 70 (43,75%), después con *O. volvulus* en 23 (14,37%), con *Mansonella streptocerca* en 4 (2,50%) y con *Wuchereria bancrofti* en 1 (0,62%).

De los 77 pacientes en que la loaosis se asocia con otra/s filariosis, 71 (92,20%) son NZE y 6 (7,79%) VIAJ ($p=0,001$). En estos 6 VIAJ, la asociación es con *M. perstans* en cinco y con *M. perstans* + *O. volvulus* en uno. En estos seis VIAJ el diagnóstico de loaosis se hizo por:

- Microfilarias 3 casos
- Microfilarias y edemas de Calabar 2 casos
- Edemas de Calabar y paso por ojo 1 caso

En el análisis de la cifra del valor absoluto de eosinófilos/mm³ (media \pm DS), no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los casos que están “asociados con otras filariosis” y los que “no están asociados”, siendo de $2013,96 \pm 2297,24$ y de $2011,23 \pm 2263,62$ ($p>0,05$), respectivamente (Tabla 37).

Tabla 37. Loaosis. Eosinofilia absoluta y asociación con otras filariosis

Especies	Eosinófilos M \pm DS Sí asociadas	Eosinófilos M \pm DS No asociadas	Valor de la “p”
Loa-otra/s Asociada: Sí/No	2013,96 \pm 2297,24	2011,23 \pm 2263,62	>0,05
Loa-Ov	1526,65 \pm 978,74	2094,12 \pm 2415,98	>0,05
Loa-Mp	2058,96 \pm 2394,05	1976,44 \pm 2186,52	>0,05
Loa-Ms	1698,75 \pm 817,39	2020,59 \pm 2298,43	>0,05

Loa: *Loa loa* Ov: *Onchocerca volvulus*. Mp: *Mansonella perstans*. Ms: *Mansonella streptocerca*.

En cuanto a la asociación del “grado de eosinofilia” y la “asociación o no de la loaosis con otras filariosis”, solamente hay diferencias con “no eosinofilia” ($p=0,018$) y “eosinofilia mínima” ($p=0,024$). No hay diferencias significativas con “eosinofilia moderada” ni con “eosinofilia grave” (Tabla 38).

Tabla 38. Loaosis. Grado de eosinofilia y asociación con otras filariosis

Grado de eosinofilia	Loa solo No. total: 83	Loa + otras F No. total: 77	Valor de la “p”
No eosinofilia (41 casos)	28/33,73%	13/16,88%	0,018
Mínima (48)	18/21,68%	30/38,96%	0,024
Moderada (45)	22/26,50%	23/29,87%	$p>0,05$
Grave (26)	15/18,07%	11/14,28%	$p>0,05$

No.: número. Loa: *Loa loa*. F: filarias.

En los 77 casos en que la loaosis se asocia a otra/s filariosis, existe eosinofilia en 64 (83,11%), mientras que no existe eosinofilia en 13 (16,88%) ($p=0,018$).

Diferencias estadísticamente significativas:

- Sí las hay con:
 - No eosinofilia ($p=0,018$)
 - Eosinofilia mínima ($p=0,024$)
- No las hay con:
 - Eosinofilia moderada ($p>0,05$)
 - Eosinofilia grave ($p>0,05$)

Eosinófilos y asociación de loaosis con parasitosis intestinales/urinarias causantes de eosinofilia

En 46 (28,75%) de los 160 casos de loaosis se encontraron parásitos intestinales/urinarios potencialmente causantes de eosinofilia. No había ningún caso de parasitosis urinaria (Tabla 39).

Tabla 39. Loaosis. Asociación con parásitos causantes de eosinofilia

Especie	Nativos	Viajeros	No. total
<i>Trichuris trichiura</i>	34	3	37
<i>Ascaris lumbricoides</i>	20	2	22
<i>Uncinarias</i>	11	1	12
<i>Strongyloides stercoralis</i>	4	0	4

No hay ningún caso asociado a esquistosomiosis.

El número de personas con uno o más parásitos en heces es de 46.

En esta asociación hay diferencias entre NZE y VIAJ. Se produce en 43 (32,82%) NZE y en 3 (10,34%) VIAJ ($p=0,023$).

También hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la “asociación o no de *L. loa* + parásitos intestinales” y “eosinofilia o no”. De las 160 personas con loaosis, 46 (28,75%) tienen parasitosis intestinales, 41 (25,62%) con eosinofilia frente a 5 (3,12%) que no tenían eosinofilia ($p=0,011$).

El análisis del valor de la “cifra absoluta de los eosinófilos” (media \pm e DS) no muestra diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) al comparar las “loaosis solas” con “loaosis + parásitos intestinales/urinarios”, siendo de $1920,58 \pm 2087,60$ y $2253,93 \pm 2703,88$, respectivamente.

El número de parásitos intestinales por persona, de la 46 que los tenían, es el siguiente:

No. de parásitos	Nativos	Viajeros
• Un parásito	22	1
• Dos parásitos	16	1
• Tres parásitos	5	1
• Ningún parásito	88	26

Eosinófilos y asociación de loaosis, otras filariosis y parasitosis intestinales/urinarias potencialmente causantes de eosinofilia

En cuanto a la “asociación de loaosis/otras filariosis/parasitosis intestinales-urinarias” y “NZE/VIAJ”, hay diferencias significativas. La presentan 29 (18,12%) de las 160 personas con loaosis. Estas personas son, 28 (21,37%) de los 131 NZE y uno (3,44%) solo de los 29 VIAJ ($p=0,021$).

En cuanto a la “asociación de loaosis/otras filariosis/parasitosis intestinales-urinarias” y “eosinofilia”, también existen diferencias significativas. De las 29 personas que presentan esta asociación, en 27 (93,10%) existe eosinofilia, mientras que en dos (6,89%) no existe ($p=0,018$).

El análisis del valor de la cifra absoluta de los eosinófilos/ mm^3 (media \pm DS) no muestra diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) al comparar las “loaosis solas” con “loaosis + otras filariosis + parásitos intestinales-urinarios”, siendo de $1994,01 \pm 2132,89$ y $2120,21 \pm 2887,81$, respectivamente.

Inmunoglobulina E sérica y loaosis

Los valores de la IgE sérica en UI/ml se muestran en la **Tabla 40**. Está elevada en 129 (80,62%) de los 160 casos totales, en 113 (86,25%) NZE y en 16 (55,17%) VIAJ ($p=0,001$).

Tabla 40. Loaosis. IgE sérica

Variable	Todos 160 casos	NZE 131 casos	Viajeros 29 casos	Valor de la "p" NZE/viajeros
IgE Media \pm DS	1321,18 \pm 1101,51	1417,92 \pm 1072,10	884,14 \pm 1145,34	0,018
IgE sérica elevada	129/80,62%	113/86,25%	16/55,17%	=0,001

NZE: nativos de zonas endémicas.

Analizando el "valor de la IgE sérica en UI/ml", encontramos diferencias estadísticamente significativas entre NZE y VIAJ. En los 160 pacientes en total, el valor es $1321,18 \pm 1101,51$ UI/ml. En NZE es de $1417,92 \pm 1072,10$ UI/ml, mientras que en VIAJ es de $884,14 \pm 1145,34$ UI/ml ($p=0,018$) (**Tabla 40**).

En los NZE los eosinófilos y la IgE sérica son normales en el 6,97% y están elevados en el 65,89% ($p=0,33$).

En los VIAJ los eosinófilos y la IgE sérica son normales en el 6,89% y están elevados en el 34,48% ($p>0,05$).



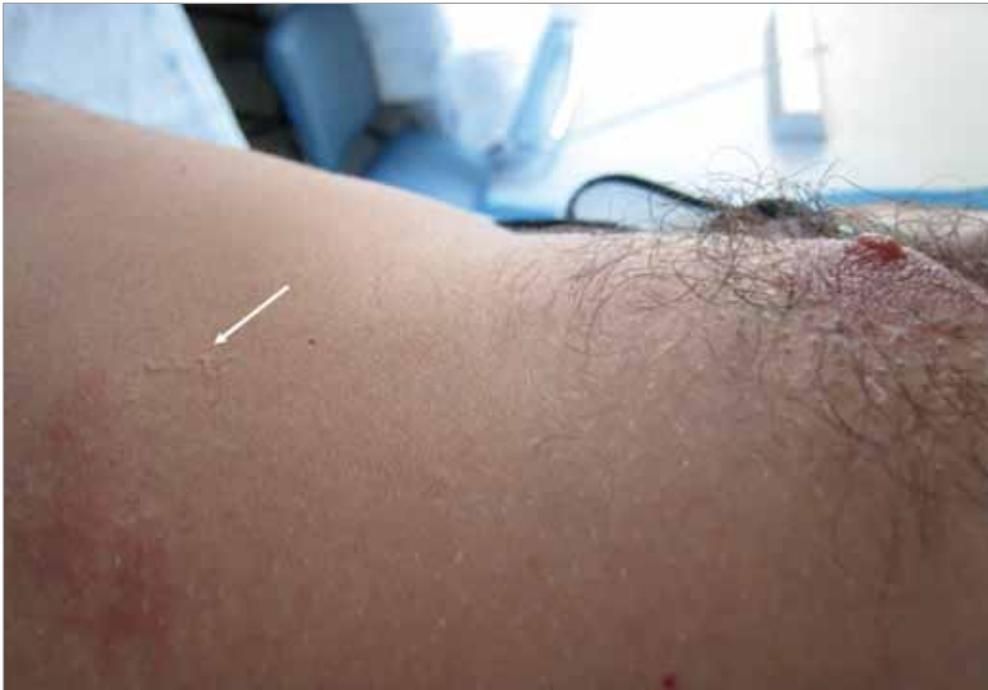
Fotografía 20.
Edema de Calabar en pie



Fotografía 21.
Edema de Calabar en mano



Fotografía 22.
L. Loa paso por conjuntiva ocular



Fotografía 23.
L. Loa paso subcutáneo (flecha) por abdomen con urticaria en su proximidad



Fotografía 24.
Calcificación en hueso pteriteo sugerente de *L. Loa* paso calcificada

III. RESULTADOS DE *Mansonella perstans*

Datos epidemiológicos

En datos epidemiológicos poner: el número de personas diagnosticadas de filariasis por *M. perstans* es de 541. Los resultados del análisis de edad, sexo, raza, tipo de paciente (NZE o VIAJ) y países de nacimiento y de contagio se muestran en la **Tabla 41**.

Tabla 41. *Mansonella perstans*. Datos demográficos y epidemiológicos

Edad en años: media (IC): 44, 95 (43, 44-46, 47)		
Variable	No. total	No. %
Sexo		
Femenino	281	51,94
Masculino	260	48,05
Raza		
Negra	505	93,34
Blanca	34	6,28
Mulata	1	0,18
Asiática	1	0,18
País de nacimiento		
Guinea Ecuatorial	492	90,94
España	32	5,91
África otros	13	2,40
América del Sur	3	0,55
China	1	0,18
País de contagio		
Guinea Ecuatorial	516	95,37
África otros	25	4,62
Tipo de paciente		
Nativo	503	92,97
Viajero	38	7,02

IC: Intervalo de confianza.

Predominan, lógicamente, los pacientes NZE, 503 (92,97%), sobre los VIAJ, 38 (7,02%). También predomina la raza negra, 505 (93,34%), sobre la blanca, 34 (6,28%). El sexo femenino, 281 (51,94%), está muy igualado con el masculino, 260 (48,05%).

La edad media de todos los pacientes, con el intervalo de confianza (IC), es de 44,95 años (IC: 43,44-46,47).

Los países de nacimiento de los pacientes y los países en los que adquirieron la enfermedad se describen en la **Tabla 42**.

Tabla 42. *Mansonella perstans*. Países de nacimiento y de contagio

Datos	No. total	No. %
País de nacimiento		
Guinea Ecuatorial	492	90,94%
España	32	5,91%
Otros de países de África	13	2,40%
Otros continentes	4	0,74
País de contagio		
Guinea Ecuatorial	516	95,37%
Camerún	7	1,29%
R. D. Congo	7	1,29%
Otros países de África	11	2,04%

Tres pacientes americanos y uno asiático, adquirieron la enfermedad en Guinea Ecuatorial.

La mayoría de pacientes, 492 (90,94%), habían nacido en Guinea Ecuatorial. En otros países de África lo habían hecho 13 (2,40%) pacientes.

De los 38 VIAJ, 32 habían nacido en España, y uno en cada uno de los siguientes países, Guinea Ecuatorial, Camerún, Argentina, Perú, Uruguay y China.

Los países en que se produjo el contagio se muestran en la **Tabla 42** y en la **Figura 8**.

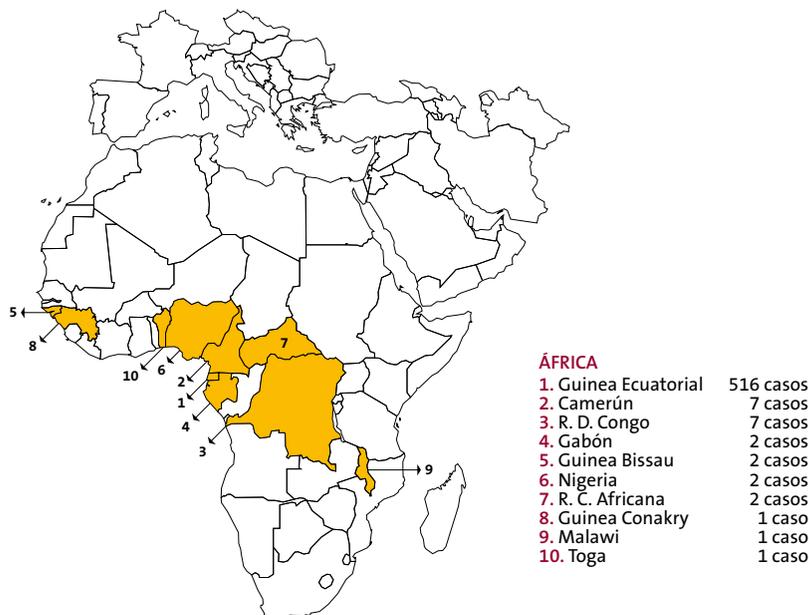


Figura 8. Países en los que se adquirieron los casos de filariasis por *Mansonella perstans* de nuestra serie

El país en que se adquirió la infección con más frecuencia es Guinea Ecuatorial. Estos países son:

- Guinea Ecuatorial 516
- Camerún 7
- R. D. Congo 7
- Gabón 2
- Guinea Bissau 2
- Nigeria 2
- R. C. Africana 2
- Guinea Conakry 1
- Malawi 1
- Togo 1

(R D Congo: República Democrática de Congo. R C Africana: República Centro Africana)

Viajeros (VIAJ)

De los 38 pacientes VIAJ, 34 habían nacidos en zonas no endémicas de *M. perstans*, 32 en España, uno en Perú y otro en China.

Los otros cuatro habían nacido en países en que sí existe esta filariosis (Camerún, Guinea Ecuatorial, Argentina y Uruguay). Dos adquirieron la enfermedad en sus países de origen, a los que habían regresado temporalmente, como viajeros. Los otros dos, de América del Sur, la adquirieron en Guinea Ecuatorial.

La edad de los 38 VIAJ osciló entre los 20 y 74 años. Su edad media es de 49,87 (IC: 45,33-54,41) años.

Cuatro VIAJ habían residido en zona endémica menos de un año, 3 meses el que menos. Otros cuatro VIAJ habían residido entre 1 y 2 años.

El tiempo de residencia de los 34 VIAJ que habían residido más de un año osciló entre 13 y 332 meses, con una mediana y percentiles 25 (p25) y 75 (p75) de 96,00 (42,00-179,00) meses.

El tiempo entre el regreso a España y la consulta en nuestro hospital osciló entre <1 mes y 65 meses (5 años y 5 meses), con una mediana y percentiles 25 y 75 de 2,00 (1,00-4,50) meses. Veintiocho de los 38 VIAJ consultaron en los 3 primeros meses tras el regreso. Un paciente lo hizo a los 2 meses porque había eliminado un *Ascaris lumbricoides* por boca. De los pacientes que llevaban en España tres o más años, dos consultaron porque tras un viaje reciente y de corta duración a zona endémica tuvieron fiebre, siendo diagnosticados de paludismo por *Plasmodium falciparum*, y, en el estudio protocolizado, se realizó estudio de microfilarias, debido a las estancias previas. Las filariosis por *M. perstans* no se pueden atribuir a los viajes realizados recientemente, porque fueron de una duración de uno y dos meses, respectiva-

mente, y consultaron al poco tiempo de haber regresado. Otros dos pacientes consultaron por artralgias, uno por prurito y otros dos por motivos que no tenían ninguna relación con la filariosis. El paciente que tenía prurito, también tenía filariosis por *L. loa*.

Nativos de Zona Endémica (NZE)

En los 503 NZE, la edad osciló entre los 16 y 93 años. La edad media es de 44,58 (IC: 42,99-46,17) años.

El tiempo de residencia en zona endémica, lógicamente, fue toda su vida, hasta su llegada a España u otro país no endémico. El tiempo transcurrido desde su llegada a España y la consulta en nuestro hospital osciló entre 1-180 meses (mediana: 2,00 meses; p25-p75: 1,00-7,00 meses). O sea, un paciente llevaba “15 años” en España, sin haber regresado a zona endémica de filariosis.

La mayoría de los 503 NZE son naturales de Guinea Ecuatorial, 491 (97,61%). Los países en que habían nacido los NZE son:

- Guinea Ecuatorial 491
- R. D. Congo 3
- Camerún 2
- Guinea Bissau 2
- Nigeria 2
- Gabón 1
- Guinea Conakry 1
- Togo 1

(R D Congo: República Democrática de Congo)

Forma de diagnóstico

A diferencia de las otras filariosis, en la producida por *M. perstans* el diagnóstico suele basarse casi exclusivamente en la presencia de microfilarias en sangre.

Diagnóstico parasitológico

En nuestra serie de 541 casos, el diagnóstico se hizo por la existencia de microfilarias de *M. perstans* en sangre en 539 (99,63%) casos.

Diagnóstico clínico

En dos (0,36%) casos, con microfilarias de *M. perstans* en sangre negativas, se hizo un probable diagnóstico de sospecha por la existencia de edemas de Calabar, confirmándose el diagnóstico tras la remisión del Calabar después del tratamiento con mebendazol. En estos dos casos, que iban a permanecer mucho tiempo en España, pudimos hacer un tratamiento de prueba con mebendazol para la filariosis por *M. perstans*, a dosis de 100 miligramos/12 horas/30 días. En ambos casos los edemas no volvieron a aparecer y la cifra de eosinófilos, elevada en los dos, se normalizó después del tratamiento.

Uno de los pacientes era español y adquirió la filariosis en R. D. de Congo. Antes del tratamiento, la cifra de eosinófilos era de 5200/mm³ (34,6%), durante el tratamiento se elevó a 49.932/mm³ (76%), y al final del mismo se normalizó y no reaparecieron los edemas de Calabar.

El otro paciente, ecuatoguineano, tenía 2500/mm³ (32%), no se pudo hacer control analítico durante el tratamiento, pero al final del mismo se habían normalizado los eosinófilos y tampoco reaparecieron los edemas de Calabar.

Estos fueron los motivos por los que fueron diagnosticados de filariosis por *M. perstans* y no por *L. loa*.

Hallazgos clínicos

Las manifestaciones clínicas que hemos analizado son las siguientes:

- Edemas de Calabar
- Prurito
- Artralgias
- Dolor abdominal

La frecuencia de estos síntomas se muestra en las **Tablas 43, 44 y 45**, tanto cuando se producen con *M. perstans* solamente como cuando esta se asocia a otras filariosis.

Asintomáticos

Considerando como asintomáticos a los que no tiene prurito, edemas semejantes a los de Calabar, artralgias ni dolor abdominal, hay un número importante de asintomáticos. De las 541 mansonellosis totales, 301 (55,63%) son asintomáticas. Lo son 275 (54,67%) de 503 NZE y 26 (68,42%) de los 38 VIAJ ($p>0,05$).

Edemas de Calabar

En los 24 (4,43%) pacientes con edemas de Calabar, en 2 no había ningún tipo de microfilarias, en 5 solo microfilarias de *M. perstans*, en 4 de *M. perstans* + *O. volvulus* y en 13 microfilarias de *M. perstans* y de *L. loa* en sangre, 2 de estos últimos tenían además *O. volvulus* (**Tabla 43**).

Tabla 43. *Mansonella perstans* con edemas de Calabar: 24 casos

Especies de microfilarias y número	Eosinófilos iniciales	Eosinófilos tras tratamiento	Remisión de los edemas de Calabar	Negativización de las microfilarias
Negativas 2	Elevados en los 2 casos	Normales en los 2 casos	En los 2	Negativas siempre
M p 5	Elevados en los 5 casos	Normales: en 4 No constan: 1	Sí en 4 Sin seguir: 1	Sí en 4 Sin seguir: 1
M p + Loa 11	Elevados en los 11 casos	Normales: 7 Menos altos: 2 No constan: 2	Sí en 9 Sin seguir: 2	Sí en 8 No en 1 Sin seguir: 2
M p + O v 4	Elevados en 2 casos	Normales: 3 No constan: 1	Sí en 3 Sin seguir: 1	Sí en 2 No en 1 Sin seguir: 1
M p + Loa + O v 2	Elevados en 1 caso	No constan: 2	Sin seguir: los 2	Sin seguir: los 2

M p: *Mansonella perstans*. **Loa:** *Loa loa*. **O v:** *Onchocerca volvulus*.

De los 24 casos con edemas de Calabar, 7 (2,05%) se producen en los 341 casos de *M. perstans* no asociada a otras filariosis, mientras que los otros 17 (8,50%) se producen en los 200 casos en que *M. perstans* sí se asocia a otras filariosis ($p=0,001$) (Tabla 44). Analizando la “sí asociación” o “no asociación” de *M. perstans* con *L. loa* y la “sí existencia” o “no existencia” de edemas de Calabar, en los 70 casos en que “sí se asocian” hay edemas de Calabar en 13 (18,57%), mientras que en los 471 casos en que no se asocian las dos filariosis solo hay edemas de Calabar en 11 (2,33%) ($p<0,001$).

Se producen en 6 (15,78%) de los 38 VIAJ y en 18 (3,57%) de los 503 NZE, con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,002$) (Tabla 45).

Tabla 44. *Mansonella perstans*. Síntomas y asociación de con otras filariosis

Síntoma/Signo	<i>M. perstans</i> NO asociada a otras filariosis 341 casos	<i>M. perstans</i> Sí asociada a otras filariosis 200 casos	Valor de la “p”
Edemas de Calabar en 24	7 2,05%	17 8,50%	=0,001
Prurito en 198	93 26,97%	105 53,00%	<0,001
Artralgias en 53	37 10,85%	16 8,00%	0,368
Dolor abdomen en 15	12 3,51%	3 1,50%	0,276

Tabla 45. *Mansonella perstans*. Síntomas: Nativos/Viajeros

Variable	Todos 541 casos	Nativos 503 casos	Viajeros 38 casos	Valor de la “p”
Edemas de Calabar	24 4,43%	18 3,57%	6 15,78%	0,002
Prurito	198 36,59%	190 37,77%	8 21,05%	0,053
Artralgias	53 9,76%	50 9,94%	3 7,89%	1,000
Dolor abdomen	15 2,77%	15 2,98%	0 0%	0,615
Asintomáticos	301 55,63%	275 54,67%	26 68,42%	0,127

Prurito

Lo presentaban 198 (36,59%) pacientes, 190 (37,77%) NZE y 8 (21,05%) VIAJ, sin diferencias significativas ($p>0,05$) (Tabla 45).

Es más frecuente en los casos en que *M. perstans* se asocia a otras filariosis que en los que no se asocia. De los 200 casos en que sí se asocia, 105 (53%) tenían prurito, mientras que en los 341 casos en que no se asocia, el prurito estaba presente en 93 (26,97%) ($p<0,001$) (Tabla 44).

Al analizar el prurito, en los 198 casos que lo presentan, y la asociación de *M. perstans* con las diferentes especies de otras filariosis, solamente hay diferencias estadísticamente significativas en los casos en que se asocia con *O. volvulus*. De los 198 casos totales con prurito, *M. perstans* se asocia a oncocercosis en el 43,43% mientras que en el 27,93% no se asocia ($p < 0,001$) (Tabla 46).

Tabla 46. *Mansonella perstans*. Asociación de edemas de Calabar/prurito/artralgias/dolor abdominal con otras especies de filariosis y valor de la “p”

Especies	Calabar 24 casos	Prurito 198 casos	Artralgias 53 casos	Dolor abdominal 15 casos
M p + Loa 70 casos	13/54,16% p<0,001	31/15,65% p=0,183	6/11,32% p=0,832	1/6,66% p=0,706
M p + O v 139 casos	6/25,00% p=0,835	86/43,43% p<0,001	10/18,86% p=0,251	1/6,66% p=0,131
M p + M s 24 casos	0	14/7,07% p=0,054	2/3,77% p=1,000	1/6,66% p=0,513

M p: *Mansonella perstans*. **Loa:** *Loa loa*. **M s:** *Mansonella streptocerca*.

Dos de los pacientes tenían M p + Loa + O v, y ambos están incluidos en el grupo M p + Loa y en el de M p + O v.

Artralgias

Las presentan 53 (9,78%) pacientes. No hay diferencias significativas ($p > 0,05$) con la “asociación o no con otras filariosis” ni tampoco entre “NZE y VIAJ” (Tablas 44, 45 y 46). Es dudoso que sean debidas a esta filariosis, ya que comparándolas con un grupo control de 100 personas de la misma procedencia no hay diferencias significativas en cuanto a su frecuencia.

Dolor abdominal

Lo referían 15 (2,77%) pacientes. Tampoco hay diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) con la “asociación o no con otras filariosis” ni tampoco entre “NZE y VIAJ” (Tablas 44, 45 y 46). No hay relación con la existencia de parásitos intestinales. Además es difícil poder relacionarlo con esta filariosis.

Eosinófilos

Al comparar los “diferentes criterios de eosinofilia”, el número de casos con eosinófilos elevados es diferente, siendo, lógicamente, mayor cuanto menor es el valor de los eosinófilos considerado como normal.

Según los **diferentes criterios** sobre el valor normal de la cifra absoluta de eosinófilos, el número de casos **con eosinofilia** oscila entre el 67,09%, si se considera como normal ≤ 450 eosinófilos/mm³, y el 45,65%, si se considera como normal ≤ 880 eosinófilos/mm³ (**Tabla 47**).

Tabla 47. *Mansonella perstans*. No. de casos con eosinofilia absoluta según los diferentes criterios

Definición de eosinofilia	No. absoluto en nuestra serie	No. % en nuestra serie
> 450	363	67,09
> 600	316	58,41
≥ 700	274	50,64
> 880	247	45,65

Nosotros hemos considerado como normal un valor absoluto < 700. No.: número.

Valor absoluto de los eosinófilos

Con el criterio que hemos considerado como valor normal de la cifra absoluta de eosinófilos, <700 mm³, el número de casos, de todos los pacientes, con eosinofilia, es de 274 (50,64%), o sea, 267 (49,35%) no tienen eosinofilia (**Tabla 48**).

Tabla 48. *Mansonella perstans*. Eosinofilia

Variable	Todos 541 casos	Nativos 503 casos	Viajeros 38 casos	Valor de la “p” Nativos/viajeros
Eosinófilos Media \pm DS	1116,09 \pm 1433,47	1070,10 \pm 1296,49	1724,92 \pm 2602,76	>0,05
Eosinofilia				
Eosinófilos normales	267/49,35%	246/48,90%	21/55,26%	>0,05
Mínima	152/28,09%	146/29,02%	6/15,78%	>0,05
Moderada	90/16,63%	86/17,09%	4/10,52%	p>0,05
Grave	32/5,91%	25/4,97%	7/18,42%	=0,004

Analizando los pacientes por separado, NZE (503 personas) y VIAJ (38 personas), no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Hay eosinofilia en 257 (51,09%) NZE y 17 (44,73%) VIAJ ($p>0,05$) (**Tabla 48**).

En cuanto a los diferentes grados de eosinofilia, solamente hay diferencias entre “NZE y VIAJ” en cuanto a la “eosinofilia grave”, que se produce en 25 (4,97%) NZE y en 7 (18,42%) VIAJ ($p=0,004$) (**Tabla 48**).

Analizando la “cifra del valor absoluto de los eosinófilos (media \pm DS)”, no hay diferencias estadísticamente significativas entre NZE y VIAJ. En el total de casos es de $1116,09 \pm 1433,47/\text{mm}^3$, siendo $1070,10 \pm 1296,49/\text{mm}^3$ en NZE y $1724,92 \pm 2602,76/\text{mm}^3$ ($p > 0,05$) en VIAJ (Tabla 48).

Valor porcentual de los eosinófilos

En el análisis de todos los pacientes, la “cifra del valor porcentual” (media \pm DS) de los eosinófilos (% de eosinófilos) es de $14,86 \pm 11,80\%$. El número de pacientes con eosinofilia porcentual es de 382 (70,60%) (Tabla 49).

Tabla 49. *Mansonella perstans*. Eosinofilia porcentual. “Valor de los eosinófilos porcentuales” y “No. de pacientes” con eosinofilia porcentual

Variable	Todos 541 casos	Nativos 503 casos	Viajeros 38 casos	Valor de la “p”
Eosinófilos % Media \pm DS	14,86 \pm 11,80	14,76 \pm 11,32	16,26 \pm 17,06	$p > 0,05$
Número de casos con eosinofilia %	382 70,60%	360 71,57%	22 57,84%	$p > 0,05$

No.: número.

En el análisis de NZE, la “cifra del valor porcentual” de los eosinófilos es de $14,76 \pm 11,32\%$. Tienen eosinofilia porcentual 360 (71,57%) NZE (Tabla 49).

En el análisis de VIAJ, la “cifra del valor porcentual” de los eosinófilos es de $16,26 \pm 17,06\%$. Tienen eosinofilia porcentual 22 (57,84%) VIAJ (Tabla 49).

No existen diferencias estadísticamente significativas ni en cuanto al número de personas con “eosinofilia porcentual” ni en cuanto a la “cifra del valor porcentual” de los eosinófilos al comparar NZE y VIAJ ($p > 0,05$) (Tabla 49).

Eosinófilos y otras filariosis asociadas

La filariosis por *M. perstans* se encuentra asociada a otras filariosis en 200 (36,96%) casos (**Tabla 50**). Esta asociación es más frecuente en NZE que en VIAJ, en 194 (97%) y en 6 (3%) (**Tabla 50a**) ($p=0,005$).

Tabla 50. *Mansonella perstans*. Asociación con otras filariosis

Especies de filarias	No. total	No. %
M p solamente	341	63,03
M p + O v	110	20,32
M p + Loa	53	9,79
M p + O v + Loa	13	2,40
M p + O v + M s	13	2,40
M p + M s	7	1,29
M p + O v + Loa + M s	3	0,55
M p + Loa + M s + W b	1	0,18
M p + otras filariosis	200	36,96

Especie	No. total
M p sola	341
O v	139
Loa	70
M s	24
W b	1

M p: *Mansonella perstans*. **O v:** *Onchocerca volvulus*. **Loa:** *Loa loa*. **M s:** *Mansonella streptocerca*. **W b:** *Wuchereria bancrofti*.

M. perstans, como única filariosis, se encuentra en 341 (63,03%) de los 541 casos. En los otros 200 (36,96%) se asocia a una sola especie de otras filariosis en 170 (31,42%) casos, a dos especies en 26 (4,80%) y a tres especies en 4 (0,73%) casos (**Tabla 50**).

La filariosis con la que está asociada con más frecuencia es con *O. volvulus*, en 139 (25,69%) casos, después con *L. loa* en 70 (12,93%), con *Mansonella streptocerca* en 24 (4,43%) y, por último, con *Wuchereria bancrofti*, en un solo caso (0,18%).

En los 6 VIAJ la asociación fue con *L. loa* en 5 y con *L. loa* + *O. volvulus* en uno (**Tabla 50a**).

Tabla 50a. *Mansonella perstans*. Asociación con otras filariosis: NZE/VIAJ

Especies de filarias	503 NZE	No. total/%	38 VIAJ	No. total/%
M p solamente	309/61,43		32/84,21	
M p + O v	110/21,86		0	
M p + Loa	48/9,54		5/13,15	
M p + O v + Loa	12/2,38		1/2,63	
M p + O v + M s	13/2,58		0	
M p + M s	7/1,39		0	
M p + O v + Loa + M s	3/0,59		0	
M p + Loa + M s + W b	1/0,19		0	

M p: *Mansonella perstans*. **O v:** *Onchocerca volvulus*. **Loa:** *Loa loa*. **M s:** *Mansonella streptocerca*. **W b:** *Wuchereria bancrofti*.

En el análisis de la cifra del “valor absoluto de los eosinófilos” (media \pm DS), la comparación de los casos que “no están asociados” con otras filariosis con el de los casos en que “sí están asociados” existen diferencias estadísticas significativas. Estos valores son de 866,14 \pm 1058,50 en los casos “no asociados” a otras filariosis, frente a 1542,26 \pm 1836,31 en los casos “sí asociados” ($p < 0,001$) (Tabla 51).

Tabla 51. *Mansonella perstans*. Eosinofilia absoluta y asociación con otras filariosis

Especies	Eosinófilos M \pm DS Sí asociadas	Eosinófilos M \pm DS No asociadas	Valor de la “p”
Mp-otra/s Asociada: Sí/No	1542,26 \pm 1836,31	866,14 \pm 1058,50	<0,001
Mp-Loa	2058,67 \pm 2394,23	976,01 \pm 1169,33	<0,001
Mp-Ov	1312,56 \pm 1372,79	1047,50 \pm 1449,45	>0,05
Mp-Ms	1098,92 \pm 860,55	1116,92 \pm 1456,04	>0,05

Mp: *Mansonella perstans*. **Loa:** *Loa loa*. **Ov:** *Onchocerca volvulus*. **Ms:** *Mansonella streptocerca*.

Al comparar la cifra del “valor absoluto de los eosinófilos” (media \pm DS) en la “asociación o no” con las diferentes especies de filarias los resultados son diferentes, según la especie. En los casos en que “se asocian *M. perstans* y *L. loa*” el valor es de 2058,67 \pm 2394,23, mientras que en los que “no se asocian” es de 976,01 \pm 1169,33 ($p < 0,001$). Al analizar la cifra del “valor absoluto de los eosinófilos” (media \pm DS) en la “asociación o no con *O. volvulus* y con *Mansonella streptocerca*” no encontramos diferencias significativas ($p > 0,05$) (Tabla 51).

La comparación de la “asociación o no asociación de *Mansonella perstans* con otras filariosis” y el “grado de eosinofilia” se muestra en la **Tabla 52**.

Tabla 52. *Mansonella perstans*. Grado de eosinofilia y asociación de filariosis

Grado de eosinofilia	M p solo No. total: 341	M p + otras F No. total: 200	Valor de la “p”
No eosinofilia (267 casos)	204/59,82%	63/31,50%	<0,001
Mínima (152)	86/25,21%	66/33,00%	>0,05
Moderada (90)	43/12,60%	47/23,50%	=0,001
Grave (32)	10/2,93%	22/11,00%	<0,001

M p: *Mansonella perstans*. **F:** filarias.

Al comparar “ausencia de eosinofilia” con la “sí asociación o con “no asociación” de *Mansonella perstans* con otras filariosis, los eosinófilos son normales (ausencia de eosinofilia) en 204 (59,82%) de los 341 en que no se asocia, mientras que en los que sí se asocia, los eosinófilos son normales en 63 (31,50%) de los 200 casos no asociados ($p < 0,001$).

Al comparar la “asociación o no con otras filariosis” con la “eosinofilia grave” también hay diferencias significativas, en el 2,93% los casos sin asociación frente al 11% en los asociados ($p < 0,001$).

Diferencias estadísticamente significativas (Tabla 52):

- Sí las hay con:
 - No eosinofilia ($p < 0,001$)
 - Eosinofilia grave ($p < 0,001$)
 - Eosinofilia moderada ($p = 0,001$)
- No las hay con:
 - Eosinofilia mínima ($p > 0,05$)

Eosinófilos y asociación de *Mansonella perstans* con parasitosis intestinales/urinarias potencialmente causantes de eosinofilia

En 189 (34,93%) de los 541 casos de *M. perstans* se encontraron “parásitos intestinales/urinarios” potencialmente causantes de eosinofilia (Tabla 53).

Tabla 53. *Mansonella perstans*. Asociación con parásitos causantes de eosinofilia

Especie	Nativos 503 casos	Viajeros 38 casos	No. total 541 casos
<i>Trichuris trichiura</i>	137	3	140
<i>Ascaris lumbricoides</i>	90	1	91
<i>Uncinarias</i>	25	1	26
<i>Strongyloides stercoralis</i>	7	0	7
<i>Schistosoma</i> sp	3	0	3
<i>Dientamoeba fragilis</i>	3	0	3

189 personas tenían uno o más parásitos.

En esta asociación hay diferencias significativas entre NZE y VIAJ. Se produce en 185 (36,77%) NZE y en 4 (10,52%) VIAJ ($p = 0,002$).

No hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la “asociación o no de mansonellosis + parásitos intestinales” y “eosinofilia o no”. De las 189 personas que presentan esta asociación, 105 (55,55%) tienen eosinofilia, mientras que las otras 84 (44,44%) no la tienen ($p > 0,05$).

El análisis del valor de la “cifra absoluta de los eosinófilos” (media \pm DS) no muestra diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) al comparar “mansonellosis solas” con “manso-

nellosis + parásitos intestinales/urinarios”, siendo de $1094,80 \pm 1397,38$ y $1191,12 \pm 1533,55$, respectivamente.

El número de parásitos intestinales/urinarios por persona, de la 189 que los tenían, es el siguiente:

No. de parásitos	Nativos	Viajeros
• Un parásito	116	3
• Dos parásitos	58	1
• Tres parásitos	11	0
• Ningún parásito	238	33

Eosinófilos y asociación de *Mansonella perstans*, otras filariosis y parasitosis intestinales/urinarias potencialmente causantes de eosinofilia

En cuanto a la asociación de “mansonellosis/otras filariosis/parasitosis intestinales-urinarias” y “NZE/ VIAJ”, hay diferencias significativas. La presentan 74 (13,67%) de los 541 pacientes con mansonellosis. Estas personas son, 73 (14,51%) de los 503 NZE y solo 1 (2,63%) de los 38 VIAJ ($p=0,037$).

En cuanto a la “asociación de mansonellosis/otras filariosis/parásitos intestinales-urinarios” y “eosinofilia”, también existen diferencias significativas. De las 74 personas que presentan esta asociación, en 59 (79,72%) existe eosinofilia, mientras que en 15 (20,27%) no existe ($p<0,001$).

El análisis del valor de la cifra absoluta de los eosinófilos/ mm^3 (media \pm DS) muestra diferencias estadísticamente significativas al comparar “mansonellosis solas” con “mansonellosis + otras filariosis + parásitos intestinales-urinarios”, siendo de $1045 \pm 1321,15$ y de $1651 \pm 1984,77$ ($p=0,001$), respectivamente.

Inmunoglobulina E sérica y mansonellosis

Los valores de la IgE sérica se muestran en la **Tabla 54**. Está elevada en 465 (85,95%) de los 541 casos totales, en 442 (87,87%) NZE y en 23 (60,52%) VIAJ ($p < 0,001$).

Analizando el “valor de la IgE sérica en UI/ml”, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre NZE y VIAJ. En los 541 pacientes es de $1350,62 \pm 1140,91$ UI/ml. En NZE es $1383,52 \pm 1141,00$, mientras que en VIAJ es de $915,13 \pm 1075,03$ UI/ml ($p = 0,015$) (**Tabla 54**).

Tabla 54. *Mansonella perstans*. IgE sérica

Variable	Todos 541 casos	Nativos 503 casos	Viajeros 38 casos	Valor de la “p” Nativos/viajeros
IgE Media \pm DS	1350,62 \pm 1140,91	1383,52 \pm 1141,00	915,13 \pm 1075,03	=0,015
IgE sérica elevada	465/85,95%	442/87,87%	23/60,52%	<0,001

La asociación de eosinófilos normales/elevados con IgE sérica normal/elevada, se muestra en la **Tabla 55**. En el total de los pacientes está elevada en el 48,47%.

En NZE, la elevación conjunta de los eosinófilos y de la IgE sérica se produce en el 49,28%, mientras que ambos parámetros son normales en el 7,94% ($p < 0,001$).

En VIAJ, se produce la elevación conjunta de los eosinófilos y la IgE sérica en el 37,14% y ambos parámetros son normales en el 25,71% ($p > 0,05$).

Tabla 55. Eosinófilos e IgE sérica

Pacientes	Eosinófilos e IgE normales	Eosinófilos e IgE elevados	Valor de la “p”
Todos 541 casos	9,12%	48,47%	$p < 0,001$
Nativos 503 casos	7,94%	49,28%	$p < 0,001$
Viajeros 38 casos	25,71%	37,14%	$p > 0,05$

Discusión

Todos los casos de filariosis que analizamos en el Proyecto de La Tesis Doctoral han sido adquiridos en África. De América solamente ha sido diagnosticado en nuestro Centro un caso de filariosis por *Wuchereria bancrofti*, anteriormente a las series que analizamos. Se trataba de un varón español que la había adquirido en Brasil y presentaba, además de eosinofilia, linfangitis centrífuga o retrógrada, hallazgo muy característico de esta filariosis.

En los últimos años ha cambiado la frecuencia entre las filariosis por *O. volvulus* y *L. loa*, siendo esta última más frecuente actualmente. Esto puede ser atribuible al Programa de la Lucha contra la Oncocercosis, que tras años de instauración ha contribuido a que disminuya su prevalencia en la isla de Bioko-Guinea Ecuatorial (Mas *et al* 2006), país al que pertenecen la mayoría de nuestros casos. La filariosis por *Mansonella perstans* ha sido la más frecuente en todo momento.

A continuación hacemos una revisión de cada una de ellas.

Las filariosis que han sido diagnosticadas con mayor frecuencia en nuestro Centro desde 1993, son las siguientes:

- *Mansonella perstans*, 541.
- *Onchocerca volvulus*, 417.
- *Loa loa*, 160.

La mayoría de todas y cada una de las filariosis afecta, lógicamente, a NZE y a la raza negra. La mayoría de pacientes son de Guinea Ecuatorial, siendo en este país en el que se han adquirido la mayor parte de las filariosis.

El **tiempo de residencia en zona endémica** de filariosis puede ser muy corto en los VIAJ. Inferior a un año en tres de los 17 casos de oncocercosis, 1/2 mes el que menos. En el caso de los 29 VIAJ con loaosis fue inferior a un año en cinco, un mes solamente en tres casos. En el caso de *M. perstans*, de los 38 VIAJ, cuatro habían residido en zona endémica menos de un año, tres meses el que menos. Como consecuencia de lo anteriormente expuesto se puede deducir que con estancias cortas en zonas de filariosis se puede adquirir la enfermedad.

El **tiempo transcurrido desde la salida de zonas endémicas hasta que consultan** los pacientes puede ser muy prolongado. En el caso de la oncocercosis, el VIAJ que llevaba más tiempo en España había regresado hacía 84 meses (7 años) y en los NZE 177 meses (14 años y 9 meses). En el caso de la loaosis, un VIAJ llevaba en España 151 meses (12 años y 7 meses) y un NZE 119 meses (9 años y 11 meses). En el caso de *M. perstans*, este tiempo fue de 65 meses (5 años y 5 meses) en un VIAJ y de 180 meses (15 años) en un NZE. Como vemos, un paciente puede ser diagnosticado de filariosis muchos años después de haber salido de zona endémica, lo que puede ser causa de que los síntomas, inicialmente, no se relacionen con enfermedad tropical.

En la **oncocercosis**, la forma en que se hizo el **diagnóstico** más frecuentemente fue por la existencia de microfilarias en los pellizcos cutáneos solamente o asociada a oncocercomas.

En 252 (60,43%) pacientes se hizo solo por la visualización de microfilarias en piel. En 47 (11,27%) el único criterio diagnóstico fue la existencia de oncocercomas. En un solo caso (0,23%) el diagnóstico se hizo por la presencia de microfilarias en cámara ocular anterior, sin ningún otro criterio diagnóstico. La reacción de Mazzotti positiva fue la forma de diagnóstico en 46 (11,03%) del total de pacientes, en 41 (10,25%) NZE y en 5 (29,41%) VIAJ, siendo la única forma en la que hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. Las microfilarias son positivas más frecuentemente en la piel de regiones glúteas que en la de las regiones escapulares. En 45 (10,79%) el único criterio diagnóstico fue la visualización de microfilarias en piel de regiones escapulares, por lo que es recomendable realizar pellizcos cutáneos en esta localización, ya que, si no, no hubiera sido diagnosticado este importante número de pacientes.

El **prurito** se asocia con las **oncodermatitis**, una sola o varias de ellas, cuando se analiza conjuntamente el total de oncodermatitis (“prurito” y “Sí o NO oncodermatitis”). **Las oncodermatitis que se asocian con prurito con significación estadística son: urticaria, ODPC, “sowda” y liquenificación. La urticaria es más frecuente en VIAJ que en NZE.** No hay diferencias estadísticamente significativas entre NZE y VIAJ en cuanto a estas oncodermatitis, salvo la urticaria, aunque todos los casos de ODPC y de “sowda” corresponden a NZE.

No hay diferencias estadísticamente significativas entre la asociación de prurito con: ODPA, “piel de naranja”, “piel de leopardo”, “piel de pergamino” y edema linfático. Tampoco hay diferencias significativas entre NZE y VIAJ, salvo en **el edema linfático, que es más frecuente en VIAJ que en NZE.**

En cuanto a la existencia de **oncocercomas**, no hay diferencias estadísticamente significativas entre NZE y VIAJ. Su localización más frecuente es a nivel de crestas iliacas (59,04% del total de 210 oncocercomas), seguida de rodillas (14,28%) y de parrilla costal (5,71%). Una persona tenía 6 oncocercomas, el que más.

En la **loaosis**, la forma en que se hizo el **diagnóstico** más frecuentemente fue por la existencia de microfilarias en sangre, en 122 (76,25%) casos. La existencia de microfilarias fue el único criterio diagnóstico en 99 (61,87%) del total de pacientes, en 72,51% de NZE y 13,79% de VIAJ.

Edemas de **Calabar** los presentaban 54 (33,75%) pacientes. Fueron el **único criterio diagnóstico** en 25 (15,62%). Son **más frecuentes en VIAJ** (82,75%) que en NZE (22,90%) ($p < 0,001$). Su localización más habitual fue en extremidades superiores. Edemas de Calabar en combinación con paso de filaria adulta por conjuntiva ocular y/o subcutáneo, pero sin microfilarias en sangre, se observaron en 11 (6,87%) pacientes.

El diagnóstico de loaosis por solamente observación del paso de la filaria adulta por conjuntiva ocular se hizo en un solo caso.

En NZE el diagnóstico se hizo, principalmente, por la existencia de microfilarias en sangre, mientras que en VIAJ fue por la existencia de Calabar, solamente, habiendo diferencias estadísticamente significativas con ambas formas diagnósticas.

En el caso de *M. perstans*, el **diagnóstico** suele basarse, casi exclusivamente, en la presencia de microfilarias en sangre. El motivo por el que los edemas de Calabar con microfilarias de *L. loa* negativas se consideren como diagnósticos de loaosis, es que son más frecuentes en esta filariosis. No obstante, existiría la posibilidad de que fueran por *M. perstans*.

Ante la existencia de **edemas de Calabar** con microfilaremia repetidamente negativa, los consideramos como loaosis y se tratan como tal, ya que la mayoría de pacientes regresan al país de adquisición de la enfermedad y no da tiempo para iniciar un tratamiento de *M. perstans* y ver si remiten los edemas y, en caso de existir eosinofilia, se normaliza la cifra de eosinófilos. Esto lo podemos hacer en el caso de que el paciente vaya a quedarse suficiente tiempo en España y nos permita poder hacer tratamiento y seguimiento. Al contrario, si se trataran como loaosis y no remitieran, podríamos pensar, además de un fracaso del tratamiento, en que los edemas fueran por *M. perstans*. Además, existiría la posibilidad de una coinfección por ambas filariosis, siendo las dos amicrofilarémicas. Otra posibilidad sería que existieran edemas de Calabar y microfilarias de *M. perstans*, sin que podamos descartar una parasitosis doble, por *M. perstans* con microfilarias positivas y loaosis amicrofilarémica. La respuesta al tratamiento nos puede ayudar a hacer un diagnóstico de sospecha de qué tipo de filariosis se trata.

En los 541 pacientes con *M. perstans* de nuestra serie, el diagnóstico se hizo por microfilarias en sangre positivas en 539 (99,63%). En dos (0,36%) casos, ambos con eosinofilia, el diagnóstico se hizo por la existencia de edemas de Calabar y su remisión, así como la normalización de la cifra de eosinófilos, tras tratamiento con mebendazol. Uno de los pacientes tuvo una importantísima elevación de la cifra de eosinófilos una semana después del inicio del tratamiento, pasando de 5200/mm³ (34,6%) a 49.932/mm³ (76%). Al final del mismo se normalizó y no reaparecieron los edemas de Calabar. Es frecuente que aparezca esta eosinofilia reactiva al iniciar el tratamiento de *M. perstans*. No es así en la oncocercosis, en la que la ivermectina es solamente microfilaricida. En la loaosis tampoco observamos eosinofilia reactiva, ya que se asocian corticoides al tratamiento antiparasitario.

De los 541 pacientes con *M. perstans*, 24 tenían edemas de Calabar. En dos casos, como se ha comentado en el párrafo anterior, no había ningún tipo de microfilarias. En 22 había microfilarias en sangre y/o piel. En 5 solo microfilarias de *M. perstans*, todos con eosinofilia. En cuatro, tras tratamiento con mebendazol, remitieron los edemas de Calabar, se normalizó el valor de los eosinófilos y las microfilarias se hicieron negativas, lo que permite suponer que los edemas eran debidos a *M. perstans*. En el quinto caso no hubo seguimiento.

En cuatro pacientes con edemas de Calabar se asociaron *M. perstans* y *O. volvulus*, dos con eosinofilia. Tras tratamiento con mebendazol remitieron los edemas en tres, no habiendo seguimiento del cuarto. Remitieron también la eosinofilia en los dos que la presentaban y en dos se negativizaron las microfilarias en sangre. En un tercero persistían microfilarias y en el cuarto no hubo seguimiento.

En 13 casos se asociaron *M. perstans* y *L. loa*, habiendo en dos, además, oncocercosis. En estos casos, lógicamente, no se pueden atribuir los edemas de Calabar a *M. perstans*.

Por tanto es razonable atribuir los edemas de Calabar a *M. perstans* en, al menos, nueve casos. Esto representaría que el 1,66% de casos de filarioris por *M. perstans* cursarían con edemas semejantes a los de Calabar. Simonsen en 2009 describe edemas semejantes a los de Calabar en infecciones por *M. perstans*, pero sin indicar la frecuencia con la que aparecen dichos edemas.

Estos edemas semejantes a los de Calabar son más frecuentes en los casos en que hay asociación con otras filarioris que en los que no las hay. También son más frecuentes en VIAJ que en NZE.

En cuanto a la existencia de **prurito** en la filarioris por *M. perstans*, presente en el 36,59% de los pacientes, no hay diferencias estadísticamente significativas entre NZE y VIAJ. Sí las hay cuando *M. perstans* se asocia con otras filarioris.

En la oncocercosis existe eosinofilia absoluta en el 51,31%, cifra inferior al de los pacientes con eosinofilia porcentual, que es del 65,70%. Esto se puede atribuir a que la leucopenia es frecuente en la raza negra, lo que conlleva un valor inferior de la cifra absoluta de eosinófilos, aunque la porcentual esté elevada.

La **asociación de oncocercosis con otras filarioris** se produce en el 35,49% de todos los casos, sobre todo en NZE. De los 148 casos en que existe esta asociación, 147 (99,32%) corresponden a NZE, mientras que solo existe en 1 (0,67%) VIAJ. En estos 148 casos en que la oncocercosis se asocia a otras filarioris hay **“eosinofilia absoluta”** en el 62,16% de los casos. La cifra del **valor absoluto de eosinófilos/mm³** es mayor en los casos de oncocercosis asociada a otras filarioris que en los casos no asociados, siendo de $1335,09 \pm 1354,80$ y de $831,12 \pm 854,16$, respectivamente.

En la **loaosis** hay eosinofilia absoluta en el 74,37% del total de casos, siendo más frecuente en VIAJ (89,65%) que en NZE (70,99), con diferencias estadísticamente significativas. Hay eosinofilia porcentual en el 86,25% de todos los casos, sin que haya diferencias significativas entre VIAJ y NZE. En lo que sí hay diferencias significativas es en el valor de la cifra media \pm DS de eosinófilos porcentuales, que está más elevada en VIAJ ($32,87 \pm 20,34$) que en NZE ($20,53 \pm 12,62$).

La eosinofilia es más frecuente en los pacientes que tienen edemas de Calabar que en los que no los tienen. El 85,18% que los presentan tienen eosinofilia, mientras que la presentan solamente el 14,81% de los pacientes sin edemas de Calabar.

La **asociación de loaosis con otras filarioris** se produce en el 48,12% de todos los casos, sobre todo en NZE. De los 77 casos en que existe esta asociación, 71 (92,20%) son NZE y 6 (7,79%) VIAJ. En estos 77 casos en que la loaosis se asocia a otras filarioris hay **“eosinofilia absoluta”** en 64 (83,11%) mientras que no la hay en 13 (16,88%). No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la cifra del **valor absoluto de eosinófilos/mm³** (media \pm DS) entre los casos que están “asociados con otras filarioris” y los que “no están asociados”, siendo de $2013,96 \pm 2297,24$ y de $2011,23 \pm 2263,62$, respectivamente.

En la filarioris por *M. perstans* existe eosinofilia absoluta en el 50,63%. La eosinofilia porcentual existe en el 70,60% del total de casos. No hay diferencias estadísticamente significativas entre NZE y VIAJ ni en el valor absoluto ni en el porcentual de los eosinófilos.

La **asociación de *M. perstans* con otras filarioris** se produce en el 36,96% de todos los casos, sobre todo en NZE. De 200 casos en que existe esta asociación, 194 (97%) son NZE y 6

(3%) VIAJ. En estos 200 casos en que *M. perstans* se asocia a otras filariosis, hay “**eosinofilia absoluta**” en 137 (68,50%), mientras que en los 341 en que no se asocian la hay en otros 137 (40,17%). La cifra del **valor absoluto de eosinófilos/mm³** es mayor en los casos de *M. perstans* asociada a otras filariosis que en los casos no asociados, siendo de $1542,26 \pm 1836,31$ y de $866,14 \pm 1058,50$, respectivamente.

De las tres especies, loaosis es la que induce eosinofilia con mayor frecuencia y valor más elevado de la cifra absoluta de los eosinófilos. Este es significativamente más elevado en VIAJ que en NZE solamente en el caso de la loaosis

La filariosis que se asocia más frecuentemente con otra/s especies es loaosis (48,12%), siendo muy similar esta asociación en los casos de *M. perstans* (36,96%) y oncocercosis (35,49%). Esta asociación es más frecuente en NZE, en las tres especies. La cifra del valor absoluto de eosinófilos/mm³ está significativamente más elevada, cuando se asocian con otra filariosis en los casos de oncocercosis y mansonellosis, no así en el de la loaosis, lo que se podría explicar porque la loaosis es la que induce cifras más elevadas de eosinófilos.

En la literatura, se considera que para contraer los diferentes tipos de filariosis se requieren exposiciones repetidas a los vectores y estancias prolongadas en zona endémica de filariosis (McCarthy *et al* 1994; Okhuysen 1997; Lipner *et al* 2007; Pérez-Arellano *et al* 2010), pero esto no siempre es así.

En nuestra serie, de los 17 VIAJ con **oncocercosis**, hay tres con estancias en ZEF inferiores a un año, uno de ellos de solo medio mes. En la serie de Pryce *et al* (1992), de 22 casos de oncocercosis en VIAJ, la duración media del viaje fue de 3 meses (rango: 27 días 15 meses), haciendo hincapié en que la oncocercosis se puede adquirir en viajes de poca duración a zonas endémicas. En la serie de Encarnación *et al* (1994), de cuatro casos de oncocercosis en VIAJ, el tiempo de estancia de un paciente fue 6 semanas y en otro 3 meses. Ezzedine *et al* (2006) describen el caso de un VIAJ belga que solo había residido en zona endémica durante 10 días.

En cuanto a la **loaosis**, en los 29 casos en VIAJ de nuestra serie, hay 5 con estancias en zona endémica inferiores a un año. Con estancias de un mes 3 casos, de 5 meses uno y de 9 meses otro. Jaksche *et al* (2004), describen un caso con una estancia de 6 meses en zona de loaosis. Yoshikawa *et al* (2008), describen otro caso con estancia de solo un mes.

En la filariosis por *M. perstans*, de los 38 VIAJ de nuestra serie, cuatro había residido menos de un año en zona endémica. Uno, el que menos, había residido 3 meses y, en otros 3 casos, la residencia fue de 6, 8 y 10 meses, respectivamente. Adolph *et al* (1962), en una serie de 61 VIAJ con filariosis por *M. perstans*, comunican que el tiempo de residencia en zona endémica osciló entre 4 meses y más de 30 años.

Como se puede ver, el tiempo de estancia en zona endémica de filariosis puede ser de muy poca duración, por lo que no debe, en absoluto, ser un criterio que excluya la sospecha de una filariosis.

El tiempo transcurrido desde la salida de ZEF y la consulta tras el regreso puede llegar a ser de muchos años. Debido a que las filarias adultas pueden vivir muchos años, las manifestaciones clínicas que son causa de consulta pueden aparecer después de mucho tiempo. En

otras ocasiones es el hallazgo casual de eosinofilia lo que motiva la consulta. También hay casos asintomáticos que se diagnostican al consultar por otros motivos que no tienen relación con filariosis y se diagnostican al hacer un estudio protocolizado de enfermedades tropicales.

En cuanto a la **oncocercosis**, en nuestra serie, el tiempo desde salir de ZEF y la consulta llegó a ser de 7 años en un VIAJ. En NZE, en 16 pacientes fue de más de 5 años, en 4 más de 9 años y en uno 14 años y 9 meses. En la serie de Pryce *et al* (1992), este tiempo llegó a ser de 15 meses. En la de Encarnación *et al* (1994) de 6 años. En el caso de Ezzedine *et al* (2006) de 2 años.

En cuanto a la **loaosis**, el VIAJ que hacía más tiempo que había salido de zona endémica, llevaba en España 12 años y 7 meses cuando consultó. En NZE llegó a ser de 9 años y 11 meses. En la serie de El Haouri *et al* (2001), de 26 VIAJ, los síntomas aparecieron entre 6 meses y 7 años después de haber salido de ZEF. El paciente de Jaksche *et al* (2004) comenzó con síntomas a los 5 años. Gupta & Kedhar (2005) comunican el caso de un NZE, que residía en USA desde hacía 9 años, sin haber regresado a ZEF. En la serie de Stemmler *et al* (2005), de 4 VIAJ, el inicio de los síntomas osciló entre 2 meses y 8 años tras el regreso. En el caso comunicado por Yoshikawa *et al* (2008), el paciente, que había residido un mes en ZEF, consultó a los 6 meses del regreso por edemas de Calabar.

En el caso de *M. perstans*, un VIAJ de nuestra serie llevaba en España 5 años y 5 meses. En NZE llegó a ser de 15 años. Kahn (1983) describe el caso de un NZE que consultó a los 4 años y medio de residir en USA y tenía un derrame pleural, en el que se vieron microfilarias.

Como vemos, el tiempo transcurrido entre la salida de ZEF y el diagnóstico puede ser de muchos años.

En España se han publicado 17 trabajos sobre **oncocercosis**. Dos no los incluimos en el análisis porque ya constan en nuestra serie (Puente *et al* 1995c; Muñoz *et al* 1993). Hay 11 trabajos con un solo caso, un trabajo con 3 y otro con 4 casos. Un trabajo con un caso, no creemos que corresponda a oncocercosis (Arribas *et al* 2005), si no a *L. loa* calcificada. En otro trabajo español sobre enfermedades importadas por inmigrantes (Monge-Maillo *et al* 2009), se comunican 258 casos de oncocercosis diagnosticados en 20 años, todos en inmigrantes, pero no constan ni formas de diagnóstico, ni datos clínicos ni analíticos. Además, en este trabajo comunican un número muy superior de oncocercosis (258 casos) que de *M. perstans* (124 casos), lo que hace sospechar que hubo diagnósticos realizados por métodos serológicos.

En los otros 13 trabajos españoles juntos, sin incluir el de Monge-Maillo *et al* 2009, el número de pacientes con oncocercosis es de 18, que correspondían a 16 NZE y a 2 VIAJ (Soriano Marín *et al* 1982; Pérez-Chacón Espino *et al* 1985; Ares-Vidal *et al* 1989; González-Hermosa *et al* 1990; Cuadros *et al* 1990; Bernacer *et al* 1992; Rodríguez *et al* 1992; Martínez & Saracho 1992; Daza *et al* 2000; García Donoso *et al* 2000; García-Dihinx Villanova *et al* 2001; Hernández Machín *et al* 2003; Pardo *et al* 2006). El diagnóstico de oncocercosis se realizó por la existencia de microfilarias en piel en nueve casos (uno en VIAJ) y por la existencia de oncocercomas en otros nueve (uno de VIAJ). En los nueve pacientes con microfilarias en piel, estas se vieron por biopsia de piel en 3 casos, no por pellizcos cutáneos, que es la técnica indicada para el estudio de microfilarias en piel (González-Hermosa *et al* 1990). A un paciente con un

oncocercoma, previamente a la biopsia se le había realizado una prueba de Mazzotti, que fue positiva (Soriano Marín *et al* 1982), y se podía haber evitado.

En la bibliografía española, de los 276 casos de oncocercosis 274 (99,27%) corresponden a NZE, mientras que solo hay 2 (0,72%) casos que correspondan a VIAJ, ambos españoles. Son datos semejantes a los de nuestra serie, en la que los 417 casos totales, 400 (95,92%) corresponden a NZE y 17 (4,07%) a VIAJ, 14 españoles, uno colombiano y dos NV (Nativos Viajeros: Nativos de ZEF que residen fuera de ella y han adquirido las filariosis en viajes realizados a ellas).

El diagnóstico, en los 18 casos españoles en que consta la forma diagnóstica, se hizo por la existencia de microfilarias de *O. volvulus* en piel en 9 casos (50%), el mismo número que por tener oncocercomas. No consta la coexistencia de microfilarias en piel positivas con oncocercomas en ninguno de los casos, mientras que en nuestra serie esta asociación se produce en 71 (17,02%) casos. En los nueve casos diagnosticados por microfilarias en piel positivas, en tres se observaron por biopsias cutáneas, sin que se les hubieran realizado pellizcos cutáneos, lo que indica la falta de experiencia sobre enfermedades tropicales. La misma falta de experiencia se deduce del caso en que se hizo biopsia de un oncocercoma posteriormente a la realización de una prueba de Mazzotti, que había sido positiva (Soriano Marín *et al* 1982). Pero es cierto que estos dos casos que demuestran falta de experiencia son de los años 1982 y 1990, años en que no se había extendido la preocupación por las enfermedades tropicales, aspecto que no ocurre en la actualidad, en que hay muchos grupos clínicos españoles trabajando en ellas.

De las comunicaciones sobre oncocercosis realizadas fuera de España y en zonas endémicas de oncocercosis, la mayoría de ellas corresponden a casos aislados o series muy cortas. En 10 comunicaciones el número de casos oscila entre 1 y 4 casos (Jopling 1960; Wolfe *et al* 1974; Glover & Murdoch 1991; Encarnación *et al* 1994; Okhuysen 1997; del Río *et al* 2003; Nguyen *et al* 2005; Ryan *et al* 2005; Ezzedine *et al* 2006; Davies & Cohen 2007). En las otras 4 comunicaciones hay una con 22 casos (Pryce *et al* 1992), otra con 27 (Bryan *et al* 1991), otra con 33 (Churchill *et al* 1994) y otra con 41 casos (McCarthy *et al* 1994). El número total de pacientes de estas 14 comunicaciones es de 138, de los que 26 (18,84%) corresponden a NZE y 112 (81,15%) a VIAJ. En los NZE había dos casos que, además de oncocercosis, tenían *M. perstans* (del Río *et al* 2003; Davies & Cohen 2007). El número de casos es mayor en VIAJ que en NZE, a diferencia de nuestra serie, lo que creemos que es debido a la comunicación de series cortas y casos anecdóticos.

El grupo GeoSentinel Surveillance Network (Lipner *et al* 2007) ha realizado un trabajo sobre filariosis importadas durante un periodo de siete años. Intervienen 23 grupos (12 de USA, 2 de Canadá, 5 de Europa (ninguno español) y uno de Australia, Nueva Zelanda, Nepal e Israel, respectivamente). Se comunicaron 101 casos de oncocercosis, 81 (80,19%) en NZE y 20 (19,80%) en VIAJ. No constan métodos diagnósticos. En contraste con los pacientes de nuestra serie (95,92% NZE y 4,07% VIAJ), los porcentajes son diferentes.

En la serie de Bryan *et al* (1991), de 27 VIAJ, el diagnóstico se hizo en 25 casos por microfilarias en piel y/o oncocercomas y/o exploración oftalmológica, sin especificar los porcentajes y

combinación de cada uno de los métodos. En nuestra serie, en un VIAJ, el diagnóstico se hizo por visualización de microfilarias en ojos. Se ha descrito el caso de un NZE que había viajado a USA y se diagnosticó de oncocercosis por tener microfilarias en ojos. Tenía prurito y “eosinofilia moderada”. Estaba coinfectado con *M. perstans* (del Río *et al* 2003).

En la serie de Pryce *et al* (1992), de 22 VIAJ, el diagnóstico se hizo mediante la observación de microfilarias en piel en 10 casos (45,45%) y por una reacción de Mazzotti positiva en 12 (54,54%), sin que ninguno tuviera oncocercomas. En nuestra serie estos porcentajes en VIAJ son del 58,82% y del 29,41%, respectivamente. Dos (11,76%) de nuestros VIAJ tenían oncocercomas.

En la serie de McCarthy *et al* (1994), de 21 NZE y 20 VIAJ diagnosticados de oncocercosis, las microfilarias en piel fueron positivas en el 100% de los NZE y en el 45% de los VIAJ, valores que difieren de los nuestros, que son de 78,25% y 58,82%, respectivamente. En la misma serie, el 81% de los NZE tenían oncocercomas y ninguno de los VIAJ, 0%, mientras que en nuestros pacientes los tenían el 29,00% y el 11,76%, respectivamente. En esta serie de McCarthy *et al* (1994), a los VIAJ en que las microfilarias en piel fueron negativas se les diagnosticó de oncocercosis mediante una reacción de Mazzotti positiva, lo que no fue necesario en los NZE, ya que en todos las microfilarias en piel fueron positivas. En nuestra serie, el diagnóstico mediante una reacción de Mazzotti se hizo en el 10,25% de NZE y en el 29,41% de viajeros.

En la serie de Churchill *et al* (1994), de 33 pacientes (29 VIAJ y 4 NZE), el diagnóstico se hizo por microfilarias en piel en 25 (75,75%) casos y por reacción de Mazzotti positiva en los otros 8 casos (24,24%). Uno de los pacientes tenía un oncocercoma, no especificando si NZE o VIAJ. En nuestra serie estos porcentajes fueron 77,45% y 11,03%, respectivamente. El número de pacientes con microfilarias en piel es parecidísimo al nuestro, mientras que la reacción de Mazzotti es superior a la nuestra si consideramos el conjunto de pacientes, pero si consideramos solo los VIAJ también es parecida a la nuestra (29,41%).

En un estudio realizado para ver la rentabilidad de la realización de varios pellizcos cutáneos para el diagnóstico de la oncocercosis (Taylor *et al* 1987), con la realización de seis pellizcos cutáneos (dos en hombros, dos en caderas y dos en pantorrillas) la sensibilidad diagnóstica es del 91,6%. En nuestros casos, el diagnóstico se hizo en el 10,79% de los casos por tener, única y exclusivamente como criterio diagnóstico, microfilarias positivas en piel de región escapular. Estos casos podrían haberse quedado sin diagnosticar, o habría que haber utilizado otros métodos diagnósticos si no se hubieran tomado muestras de piel de regiones escapulares.

En cuanto al diagnóstico de oncocercosis realizado por la existencia de oncocercomas, en las series no suele aparecer el porcentaje de diagnósticos realizados solamente por su presencia. En muchas publicaciones, en las que se comunica un solo caso o son series muy pequeñas, el diagnóstico se ha realizado por este método (Soriano Marín *et al* 1982; Pérez-Chacón Espino *et al* 1985; Ares-Vidal 1989; Bernacer *et al* 1992; Martínez & Saracho 1992; García Donoso *et al* 2000; García-Dihinx *et al* 2001; Davies & Cohen 2007).

En nuestra serie, el **prurito** estaba presente en 263 (63,06%) del total de pacientes, en 250 (62,5%) NZE y en 13 (76,47%) VIAJ. Se correlaciona con la existencia de oncodermatitis, al

considerar si “hay o no oncodermatitis”, sin diferenciar el tipo de estas. En la serie de Murdoch (2002), solo de NZE, su frecuencia es del 42%. En la serie de Pryce *et al* (1992), de 22 viajeros, el 77% tenían prurito, porcentaje casi idéntico al nuestro. En la serie de McCarthy *et al* (1994), de 21 NZE y 20 viajeros, el 67% de NZE tenían prurito, frente al 85% de los VIAJ ($p=0,28$), mientras que en nuestra serie no hay diferencias estadísticamente significativas.

En nuestro estudio tenían **oncocercomas** 118 (28,29%) pacientes, 116 (29,00%) de los 400 NZE y 2 (11,76%) de los 17 VIAJ. En la serie de Pryce *et al* (1992), de 22 viajeros, ningún paciente tenía oncocercomas. En la serie de McCarthy *et al* (1994), de 21 NZE y 20 viajeros, ninguno de los VIAJ tenía oncocercomas, frente al 11,76% de los VIAJ de nuestra serie, mientras que sí tenían oncocercomas el 81% de los NZE, porcentaje muy superior al del 29,00% de los NZE de nuestra serie.

En nuestra serie observamos “**algún tipo de oncodermatitis**” en 202 (48,44%) del total de pacientes, en 191 (47,75%) NZE y en 11 (64,70%) VIAJ. Hay que tener en cuenta que un mismo paciente puede tener varios tipos de oncodermatitis. En la serie de Pryce *et al* (1992), de 22 viajeros, el 68% tenía **algún tipo de exantema**, frente al 64,70% de los VIAJ de nuestra serie, porcentajes muy parecidos. En la serie de McCarthy *et al* (1994), de 21 NZE y 20 viajeros, el 29% de NZE tenía algún tipo de oncodermatitis, frente al 60% de los viajeros ($p=0,06$).

En cuanto a la presencia de “**urticaria/exantemas pruriginosos**” y “**edema linfático**”, en la literatura predominan los casos en viajeros. En nuestros casos, había **urticaria/exantemas** en 9 casos, 2 NZE y 7 VIAJ, lo que representa, del total de cada grupo, el 2,15%, el 0,50% y el 41,17%, respectivamente, con diferencias estadísticamente significativas entre NZE y VIAJ. **Edema linfático** lo presentan 6 (1,43%) pacientes de nuestra serie, 3 (0,75%) NZE y 3 (17,64%) VIAJ.

En la bibliografía española hay un caso, en un VIAJ, con “**lesiones cutáneas pruriginosas**” (“ronchas”), **edema en un antebrazo**, eosinofilia y microfilarias en piel positivas (Daza *et al* 2000), habiéndose realizado el diagnóstico mediante biopsia cutánea. Es el único caso descrito en España de edema linfático. También se describen dos casos de “*sowda*” (Rodríguez *et al* 1992; Hernández Machín 2003) en NZE.

En la bibliografía “no española” ni de “ZEF” (zonas endémicas de filariosis), los casos con “**exantema y/o edema linfático**” también son aislados o series cortas. Jopling (1960), describe el caso de un británico con edema linfático. Wolfe *et al* (1974), describen dos casos de edema linfático en ciudadanos de USA. Glover & Murdoch (1991), describen un caso, en un VIAJ, con exantema pruriginoso y edema linfático. Churchill *et al* (1994), comentan que en una serie de 33 casos de oncocercosis, 4 NZE y 29 VIAJ, 27 (81,81%) tenían prurito y/o exantemas, sin especificar más ni si corresponden a NZE o a VIAJ. Encarnación *et al* (1994), comunican 4 VIAJ con exantema pruriginoso. McCarthy *et al* (1994), comunican una serie de 41 pacientes con oncocercosis, 21 NZE y 20 VIAJ. El 29% de NZE y el 60% de VIAJ ($p=0,06$) tenían exantema. Okhuysen (1997) y Ezzedine *et al* (2006), comunican un caso cada uno de un VIAJ con exantema y edema linfático.

Considerando las “**oncodermatitis**”, en NZE y VIAJ conjuntamente, la más frecuente es la LIQ (17,50%), seguida del “*sowda*” (15,58%), ODPC (15,34%) y despigmentación o piel de leo-

pardo (9,59%). El resto son inferiores al 3%. *The Pan-African Study Group on Onchocercal Skin Disease* (1995), comunica una serie numerosísima, con 6910 personas incluidas en un estudio sobre las “alteraciones cutáneas de la oncocercosis” realizado en ocho centros de cinco países de foresta. En la comparación de sus resultados con los nuestros, los hay semejantes unos y dispares otros. Estos son, LIQ 2,2%, ODPC 13,1% y despigmentación 9,50%, no incluyendo el “sowda” en esta serie. Hay mucha diferencia en la LIQ, 2,2%, frente al 17,50% en nuestra serie, y en la ODPA, 7% frente al 1,43% de nuestros casos. Hay similitudes en ODPC (13,1% frente a nuestro 15,34%), en despigmentación (9,50% frente a nuestro 9,59%) y en atrofia (1,8% frente al 2,87%).

Considerando los “diferentes tipos de oncodermatitis”, “sí” encontramos diferencias estadísticamente significativas en la asociación de “prurito” con las siguientes “oncodermatitis”: LIQ, ODPC, urticaria y “sowda”. No encontramos diferencias estadísticamente significativas con ODPA, “piel de naranja”, despigmentación, atrofia dérmica ni edema linfático. En esta correlación del prurito con las diferentes oncodermatitis hay similitudes y diferencias en nuestros pacientes y los de otras series (Murdoch 2002), en las que si encuentran significación estadística entre la existencia de prurito y la de ODPA, ODPC y LIQ.

La eosinofilia en la oncocercosis es frecuente en los casos comunicados aisladamente, o no se hace mención a ella. No se suele indicar el valor de eosinófilos que se considera anormal y si se trata de eosinofilia absoluta o porcentual. En nuestra serie tienen eosinofilia absoluta 214 (51,31%) del total de las 417 pacientes con oncocercosis, 203 (50,75%) de los 400 NZE y 11 (64,70%) de los 17 VIAJ.

En la serie de Pryce *et al* (1992), de 22 VIAJ, tienen eosinofilia 19 (86,36%) pacientes. Consideran que tienen eosinófilos elevados porque su valor porcentual es $\geq 10\%$, no dando los valores absolutos. Este valor es superior al nuestro, pero es difícil de comparar.

En la serie de McCarthy *et al* (1994), de 21 NZE y 20 VIAJ, tienen eosinofilia 20 (95,23%) y 14 (70,0%) VIAJ. El número de NZE con eosinofilia es muy superior al nuestro (64,70%), mientras que en VIAJ es similar (64,70%). La cifra del valor absoluto de los eosinófilos es de 2634 (rango: 268-7342) en los NZE y de 1056 (250-3245) en los VIAJ ($p < 0,05$). En nuestra serie, el valor absoluto (media \pm DS) es de $995,84 \pm 1080,85$ en los NZE y de $1340 \pm 1159,99$ en los VIAJ, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. En el estudio se excluye a las personas con otra filariosis, pero no determinan si tienen parásitos intestinales/urinarios.

No hemos encontrado datos en cuanto a “eosinofilia” y “asociación con otras filariosis y/o parásitos intestinales/urinarios”.

Solamente hemos encontrado un trabajo sobre oncocercosis en que se haga referencia a la IgE sérica y comparen sus valores entre NZE y VIAJ (McCarthy *et al* 1994). Comentan que la IgE sérica total es policlonal y que está elevada en los dos grupos de pacientes, pero significativamente ($p < 0,001$) más en NZE que en VIAJ, sin dar los valores. En nuestra serie, al contrario, no encontramos diferencias significativas entre NZE y VIAJ ni en cuanto al “valor de la IgE” ni en cuanto a si “está elevada o no”.

Respecto a la serología de la oncocercosis, en nuestra serie, la IgG4 específica ha sido positiva en el 32,12% de pacientes con oncocercosis, frente al 9% de los que no la tenían. En otras series (Gbakima *et al* 1996), lo fue en el 65% y el 40%, respectivamente, valores superiores a los nuestros.

Cabrera *et al* (1988), encuentran que IgG3 es la única subclase de anticuerpos que es mucho más específica del “sowda” que de la oncocercosis generalizada, no así los otros subtipos. En nuestra serie no ha sido así, no habiendo diferencias significativas entre los casos en que es positiva en los pacientes con “sowda” que en los casos sin él.

En España se han publicado 11 trabajos sobre **loaosis**. Tres no los incluimos en el análisis porque ya constan en nuestra serie (Puente *et al* 1994; Puente *et al* 1995a; Puente *et al* 1995b). Hay 5 trabajos con un solo caso (Sanchis-Bayarri Vaillant *et al* 1984; Saldarreaga *et al* 2004; Herrero-Morín *et al* 2006; Franco-Álvarez de Luna *et al* 2007; López-Rodríguez *et al* 2007), un trabajo con 4 casos (Pardo *et al* 2006), otro con 29 casos (Monge-Maillo *et al* 2009) y otro con 30 casos (Carrillo Casas *et al* 2004).

El trabajo de Monge-Maillo *et al* (2009) es sobre enfermedades importadas por inmigrantes y no constan ni formas de diagnóstico, ni datos clínicos ni datos analíticos. El trabajo de Pardo *et al* (2006) es sobre eosinofilia en inmigrantes, no constando, tampoco, los datos clínicos, solo que tenían eosinofilia y microfilarias de *L. loa*. En estos dos trabajos sobre inmigrantes, lógicamente, todos los pacientes son NZE.

Entre los otros seis trabajos, el número total de pacientes es de 35, siendo 34 (97,14%) NZE y 1 (2,85%) VIAJ. Estos porcentajes de los pacientes difieren de los nuestros, en los que el 81,87% son NZE y el 18,12% VIAJ. En estos 35 pacientes, el diagnóstico se hizo por microfilarias de *L. loa* en 33 (94,28%). En 25 (71,42%) pacientes había eosinofilia, porcentaje muy parecido al nuestro (74,37%). En 4 (11,42%) paso de la filaria adulta por conjuntiva ocular. En 3 (8,57 %) pacientes solamente había edemas de Calabar, número muy inferior al nuestro (33,75%). En un solo caso (2,85%) había paso subcutáneo, cifra ligeramente inferior a la nuestra (4,37%). El bajo número de personas con edemas de Calabar hace pensar que pueda haber más casos que los han tenido pero que no se haya sospechado loaosis o que los pacientes no consulten por ellos. En cambio, el número de personas (11,42%) que tienen paso de la filaria por ojo es muy parecido al nuestro (15%). En un caso con microfilarias negativas, el diagnóstico se basó en edemas de Calabar y en el paso de filaria por conjuntiva ocular, siendo extraída e identificada como *L. loa* adulta (Herrero - Morín *et al* 2006). En otro caso, con microfilarias negativas, el diagnóstico se realizó por edemas de Calabar y por el paso subcutáneo, en piel de párpados, de la filaria adulta (López-Rodríguez *et al* 2007).. En nuestra serie, esta asociación de edemas de Calabar y paso subcutáneo la presentan dos VIAJ, uno con microfilarias en sangre y otro sin ellas. También en nuestra serie, la asociación edemas de Calabar + paso subcutáneo + paso por ojo, la presenta un NZE, que tenía microfilarias en sangre, y un VIAJ, en el que las microfilarias eran negativas.

Han sido publicados dos trabajos con calcificaciones en mamas, observadas en mamografías, un trabajo con un caso, que fue considerado como oncocercosis (Arribas *et al* 2005), el otro con 4 casos, que fueron considerados como filariosis linfáticas (Bastarrika *et al* 2001). No creemos que correspondan a estas filariosis, si no a filariosis por *L. loa* calcificadas, o sea,

ya pasadas. En ninguno de los dos trabajos hacen mención a si han realizado algún tipo de estudio analítico, solo describen las imágenes radiológicas.

A continuación compararemos nuestros datos con casos diagnosticados fuera de nuestro país. En nuestra serie, tenían **edemas de Calabar**: 22,90% de NZE y 82,75% de VIAJ. **Paso por conjuntiva ocular**: 14,50% de NZE y 17,24% de VIAJ. **Prurito**: 43,51% de NZE y 55,17% de VIAJ. **Artralgias**: 9,92% de NZE y 10,34% de VIAJ. **Asintomáticos**: 36,64% de NZE y 6,89% de VIAJ. **Eosinofilia**: 70,98% de NZE y 89,65% de VIAJ. **Microfilaremia positiva**: 85,49% de NZE y 34,48% de VIAJ.

Nutman *et al* (1986) comunican una serie de 20 casos, **todos VIAJ**, con los siguientes resultados: **asintomáticos** el 25% de los casos, **prurito** el 75%, **edemas de Calabar** el 70%, **artralgias** 25% y **paso por conjuntiva ocular** en 5%. Los asintomáticos son claramente inferiores en nuestra serie, sin embargo, el paso por conjuntiva ocular es claramente superior en nuestros casos. En esta misma serie, todos los VIAJ tenían **eosinofilia**, mientras que en la nuestra la tienen el 89,65%, cifra muy elevada, igualmente. El 90% tenían elevación de la **IgE sérica**, frente al 55,17% de nuestros VIAJ, cifra también inferior. El 15% tenían **microfilaremia positiva**, menos que en nuestros casos de VIAJ (34,48%).

Churchill *et al* (1996) comunican una serie de 100 casos de loaosis, 51 NZE y 49 VIAJ. Sus hallazgos son: **Edemas de Calabar** en el 35% de NZE y en el 82% de VIAJ ($p < 0,001$), valores muy semejantes a los nuestros. **Paso por conjuntiva ocular** en el 45% de NZE y en el 16% de VIAJ, siendo superior en NZE que en nuestra serie (14,50%) y similar en los VIAJ (17,24%). **Asintomáticos** el 10% de NZE y el 4% de VIAJ ($p > 0,05$), por el 36,64% y el 6,89% de nuestros casos, respectivamente, con diferencias estadísticamente significativas. **Microfilaremia positiva** en el 75% de NZE y el 29% de VIAJ ($p < 0,001$), siendo nuestros valores del 85,49% en NZE y del 34,48% en VIAJ. **Eosinofilia** el 67% de NZE y el 94% de VIAJ ($p = 0,002$), mientras que en la nuestra la tienen el 70,98% de NZE y el 89,65% de VIAJ, también son diferencias estadísticamente significativas.

Klion *et al* (1991) realizan un trabajo en Benín para comparar las diferencias entre NZE y VIAJ que residían en el país. El estudio se hace con 51 NZE y 42 VIAJ. Sus hallazgos son: **Edemas de Calabar** el 16% de NZE y el 95% de VIAJ. **Paso por conjuntiva ocular** el 16% de NZE y 10% de VIAJ. **Asintomáticos** el 73% de NZE y el 2% de VIAJ. **Eosinofilia** el 50% de NZE y el 100% de VIAJ. **Microfilaremia positiva** el 90% de NZE y 10% de VIAJ. Todos estos datos analizados tienen significación estadística ($p < 0,001$), excepto el paso por conjuntiva ocular.

El Haouri *et al* (2001), describen una serie de 26 VIAJ marroquíes que adquirieron la loaosis en Guinea Ecuatorial, donde habían viajado en múltiples ocasiones. Todos los pacientes tenían **edemas de Calabar**, 19 (73,07%) **paso subcutáneo** de la filaria adulta y 13 (50%) **paso por conjuntiva ocular**. Las microfilarias en sangre fueron positivas en 8 (30,76%). **Eosinofilia** en 22 (84,61%). Es llamativo que todos los pacientes tenían edemas de Calabar, siendo en los VIAJ de nuestra serie del 82,75%. El paso subcutáneo, que no se suele referir en las series, también es mayor en esta serie (73,07%) que en los VIAJ de la nuestra (13,79%). La microfilaremia positiva (30,76%) es ligeramente inferior que en los VIAJ de nuestra serie (34,48%). El número de pacientes (84,61%) con eosinofilia es muy parecido al de los VIAJ de nuestra serie (89,65%).

En cuanto a publicaciones con un solo caso de loasis publicados fuera de España y de zonas endémicas de loasis, hay trece trabajos que comentamos a continuación. Cinco de los trabajos tratan sobre loasis diagnosticadas a NZE, cuando estaban residiendo fuera de ZEF (Sacks *et al* 1976; Blum *et al* 2001; Gupta & Kedhar 2005; Weitzel & Jelinek 2006; Ali *et al* 2008). Los otros ocho trabajos corresponden a VIAJ (Eveland *et al* 1975; Nutman & Kradin 2002; van Kortenhof *et al* 2003; Jaksche *et al* 2004; Cho *et al* 2008; Franco-Paredes 2008; Yoshikawa *et al* 2008; Varhaug 2009). En estos trece trabajos, los diagnósticos de loasis han sido realizados en: 5 en Europa (no están incluidos los casos españoles), 6 en América (5 en USA y 1 en México) y 2 en Asia. De los 13 pacientes, 7 tenían **microfilarias positivas** (4 NZE y 3 VIAJ), otros 7 edemas de **Calabar** (todos VIAJ), 6 **paso por ojo** (2 NZE y 4 VIAJ) y uno (NZE) tenía **paso subcutáneo**. Había **eosinofilia** en 7 de los 11 casos (1 NZE y 6 VIAJ). Un solo paciente (NZE) estaba **asintomático** desde el punto de vista de la loasis. Un paciente residía fuera de ZEF desde hacía 9 años, otro 8 años y dos 5 años.

Solamente hemos encontrado cinco comunicaciones españolas relacionadas con la filaria *M. perstans*. En tres de ellas se comunica un caso en cada una, haciendo referencia a formas de diagnóstico no habituales (Fonteciella *et al* 1995; Molina *et al* 1999; Mateu *et al* 2008). Fonteciella *et al* describen el caso de una niña recién nacida cuya madre era de raza negra y había viajado a Camerún durante el 4º y 5º trimestres de embarazo. No dan más datos de la madre, salvo que estaba asintomática. La recién nacida tenía calcificaciones cerebrales y macrocefalia, sin encontrar otra causa que lo justificara, salvo el hallazgo en líquido cefalorraquídeo (LCR) de microfilarias de *M. perstans*. La niña tenía **eosinofilia**. No consta si le hicieron estudio de microfilarias en sangre. A la madre asintomática, sí le encontraron microfilarias de *M. perstans* en sangre. Molina *et al* comunican un caso de *M. perstans* en un NZE infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). No consta el tiempo que hacía que había salido de ZEF. Encontraron las microfilarias en médula ósea, habiendo realizado la punción de hueso por motivos hematológicos relacionados con la infección VIH. También tenía eosinofilia. Posteriormente encontraron microfilarias en sangre. Mateu *et al* comunican el caso de un NZE que había salido de la zona endémica hacía 10 años, sin regresar a ella. Consultó por una tumoración submandibular. Le realizaron una “punción aspiración con aguja fina” (PAAF), en la que encontraron numerosas microfilarias de *M. perstans*, encontrándolas también, posteriormente, en sangre. También tenía eosinofilia del 9%, sin mencionar el valor absoluto de eosinófilos. Descartaron otras filariosis, con pellizcos cutáneos incluidos, así como otras parasitosis que pueden ser causa de eosinofilia.

Estos tres casos no son representativos de *M. perstans*, pues son excepcionales. Por supuesto, que estos métodos diagnósticos no son aplicables a la práctica habitual. Es de reseñar que los 3 casos tenían eosinofilia, al igual que la madre de la niña recién nacida. En el primer caso no consta si se hizo estudio de microfilarias en sangre, mientras que en los otros dos sí se hizo y fueron positivos. En el paciente en el que consta el tiempo que llevaba fuera de ZEF, este fue de 10 años. La niña con macrocefalia había nacido en España.

Las otras dos comunicaciones están incluidas en trabajos sobre temas diferentes, una en un estudio sobre “causas de eosinofilia en inmigrantes” (Pardo *et al* 2006) y la otra sobre “enfer-

medades importadas por inmigrantes” (Monge-Maillo *et al* 2009). En el trabajo de Pardo *et al*, se comunican 13 casos de filariosis por *M. perstans*, todos diagnosticados por la existencia de microfilarias en sangre y teniendo todos eosinofilia, pero no se dan otros datos clínicos. En el trabajo de Monge-Maillo *et al* se comunican 124 casos, pero no se da ningún dato clínico ni analítico, ni forma de diagnóstico.

Sobre la filariosis por *M. perstans* la bibliografía existente es mucho menor que la de las otras dos filariosis que hemos comentado. Fuera de zona endémica hay varias comunicaciones en las que está incluido un solo paciente. En dos de estas comunicaciones (del Río *et al* 2003; Davies & Cohen 2007), la primera de USA y la segunda del Reino Unido, los pacientes, ambos NZE, tenían, además, *O. volvulus*. Los dos pacientes tenían eosinofilia. Una comunicación de Suiza (Fux *et al* 2006) aporta tres casos de VIAJ, los tres miembros de una misma familia que habían residido en África, y que tenían hipereosinofilia.

Hay dos series representativas de filariosis por *M. perstans*, una descrita en USA, con 61 VIAJ (Adolph *et al* 1962) y otra en Uganda (Asio *et al* 2009a)

En nuestra serie, de los 24 casos con edemas de Calabar, solo 9 se pueden atribuir a *M. perstans*, que son los que recibieron tratamiento con mebendazol (100 miligramos/12 horas/30 días) y remitieron con él, así como la eosinofilia que presentaban. O sea, de los 541 casos tienen edemas de Calabar el 1,66%.

En la serie de Adolph *et al* (1962), en la que se analizan 61 pacientes VIAJ, todos ciudadanos de USA que habían residido en diversos países de África, los datos obtenidos son: **edemas de Calabar** en 10 (16,39%) pacientes, mientras que en los casos de VIAJ de nuestro estudio se producen en el 15,78%, valores muy parecidos; **prurito** en 8 (13,11%), estando presente en el 21,05% en nuestra serie; **artralgias** en 12 (19,67%), y en el 7,89% de nuestros casos; **asintomáticos** 30 (49,18%), 68,42% nuestro; **microfilaremia positiva** en 34 (55,73%), mientras que nosotros la encontramos en el 97,36%, valor muy superior; **eosinofilia porcentual** en 27 (44,26%), por 57,84% de eosinofilia porcentual de los VIAJ de nuestra serie, aunque la cifra de eosinófilos para definir eosinofilia porcentual es $\geq 7\%$, y Adolph *et al* (1962) consideran eosinofilia la cifra de $\geq 5\%$. No hacen mención al **dolor abdominal**. De los 34 casos con microfilarias, 17 tenían algún síntoma y otros 17 estaban asintomáticos. De los 27 pacientes amicrofilarémicos, 13 estaban asintomáticos. Emplearon métodos diagnósticos serológicos en 26 casos. Comentan que en los casos amicrofilarémicos los síntomas podrían ser debidos a otras filariosis, sin comentar que aunque tuvieran microfilarias de *M. perstans* los síntomas se podrían deber a loasis amicrofilarémica. No se hicieron pellizcos cutáneos para descartar oncocercosis.

En la serie de Asio *et al* (2009a), de 1333 pacientes, todos NZE, extraemos los datos de los 379 pacientes de ≥ 20 años, pues en el estudio están incluidas personas de ≥ 1 año de edad. Realizan el estudio en dos poblaciones en las que no existen otras filariosis. Los resultados los comparamos con los de los NZE de nuestro estudio. Todos los pacientes tenían **microfilarias de *M. perstans***, al igual que en nuestros casos; **prurito** en 56 (14,77%) frente al 37,77% de nuestra serie; **artralgias** en 47 (12,40%), por el 9,94% nuestro; **edemas de Calabar** 11 (2,90%), frente al 1,66% de nuestra casuística; **dolor abdominal** 7 (1,84%), frente al 2,98% nuestro. En la serie de

Asio *et al* (2009a) no constan los asintomáticos. Tampoco se ha realizado estudio de eosinófilos, solo de microfilarias, positivas en todos. En cuanto a los edemas de Calabar, probables edemas de Calabar, no se menciona si eran transitorios y/o recurrentes o no lo eran. Solo mencionan que había edema, y todos se localizan en MMII (en 10 casos) o en párpados (en uno). No había ningún caso con edemas en MMSS, localización más frecuente de los edemas de Calabar de la loaosis, lo que hace pensar que podrían ser edemas de otra etiología. En el dolor abdominal solo incluimos el localizado en hipocondrio derecho, pues epigastralgias, de dudosa relación con *M. perstans*, son muy frecuentes, concretamente en 68 pacientes de los incluidos en nuestra comparación.

Conclusiones

Conclusiones

1. La infección producida por *Mansonella perstans* es la filariosis que presenta mayor número de casos asintomáticos, seguida de loaosis y oncocercosis.
2. El prurito es el síntoma más común en la oncocercosis y en la mansonellosis, siendo el edema de Calabar el que se observa con mayor frecuencia en la loaosis.
3. Las manifestaciones clínicas que predominan en viajeros que van a zonas endémicas de filariosis son: prurito, urticaria y edema linfático en la oncocercosis; edema de Calabar, prurito y paso por conjuntiva ocular en la loaosis; prurito y edemas semejantes a los de Calabar en la mansonellosis.
4. La loaosis es la única de las tres filariosis estudiadas donde tanto el número de personas con eosinofilia como la cifra total de eosinófilos es mayor en viajeros que van a zonas endémicas que en nativos de dichas zonas.
5. En la oncocercosis la detección de microfilarias en piel es el principal método diagnóstico tanto en viajeros a zonas endémicas como en nativos de dichas zonas. Le siguen en frecuencia los oncocercomas en nativos de zonas endémica y la reacción de Mazzotti en viajeros.
6. En la loaosis la microfilaremia positiva es el método diagnóstico más frecuente en nativos de zonas endémicas, mientras que en viajeros lo son los edemas de Calabar.
7. En la mansonellosis la microfilaremia positiva es el principal método diagnóstico, tanto en viajeros como en nativos de zonas endémicas.
8. Con estancias cortas en zonas endémicas de filariosis se puede adquirir la enfermedad. El diagnóstico de filariosis puede ser realizado muchos años después de haber salido de zona endémica, sin haber regresado a ella.

Bibliografía

Bibliografía (por orden alfabético)

1. Adolph PE, Kagan IG, McQuay RM. Diagnosis and treatment of *Acanthocheilonema perstans* filariasis. *Am J Trop Med Hyg* 1962; 11: 76-88.
2. Aguilar-Tipacamú G, Rodríguez-Vivas RI. Uso de la moxidectina para el tratamiento de los parásitos internos y externos de los animales. *Rev Biomed* 2002; 13: 43-51.
3. Ali S, Fisher M, Juckett G. The African eye worm: a case report and review. *J Travel Med* 2008; 15: 50-52.
4. Anderson J, Fuglsang H, Marshall TF. Studies on onchocerciasis in the United Cameroon Republic. III. A four year follow-up of 6 rain-forest and 6 Sudan-savanna villages. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1976; 70: 362-73.
5. Andy JJ, Bishara FF, Soyinka OO. Relation of severe eosinophilia and microfilariasis to chronic African endomyocardial fibrosis. *Br Heart J* 1981; 45: 672-80.
6. Anosike JC, Dozie IN, Onwuliri CO, *et al.* Prevalence of *Mansonella perstans* infections among the nomadic Fulanis of northern Nigeria. *Ann Agric Environ Med.* 2005; 12: 35-8.
7. Arene FO & Atu FN. *Mansonella perstans* microfilaraemia among the Bori community in the Niger Delta area of Nigeria. *Ann Trop Med Parasitol.* 1986; 80:535-6.
8. Ares Vidal J, Bru Saumell C, Bianchi Cardona L, *et al.* Detección de nódulos subcutáneos por ultrasonidos en la oncocercosis. *Med Clin (Barc)* 1989; 92: 316.
9. Arribas J, Prieto A, Díaz AC, *et al.* Calcifications of the breast in *Onchocerca* infection. *Breast J* 2005; 11: 507.
10. Asio SM, Simonsen PE, Onapa AW. *Mansonella perstans* filariasis in Uganda: patterns of microfilaraemia and clinical manifestations in two endemic communities. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2009a; 103: 266-73.
11. Awadzi K, Boakye DA, Edwards G, *et al.* An investigation of persistent microfilaridermias despite multiple treatments with ivermectin, in two onchocerciasis-endemic foci in Ghana. *Ann Trop Med Parasitol* 2004; 98: 231-249.
12. Awadzi K, Dadzie KY, Klager S, *et al.* The chemotherapy of onchocerciasis. XIII. Studies with ivermectin in onchocerciasis patients in northern Ghana, a region with long lasting vector control. *Trop Med Parasitol* 1989; 40: 361-6.
13. Aziz MA, Diallo S, Diop IM, *et al.* Efficacy and tolerance of
14. Baird JK, Neafie RC, Connor DH. Nodules in the conjunctiva, bung-eye, and bulge-eye in Africa caused by *Mansonella perstans*. *Am J Trop Med Hyg* 1988; 38: 553-7.
15. Baird JK, Neafie RC, Lanoie L, *et al.* Adult *Mansonella perstans* in the abdominal cavity in nine Africans. *Am J Trop Med*
16. Bandi C, Trees AJ, Brattig NW. *Wolbachia* in filarial nematodes: evolutionary aspects and implications for the pathogenesis and treatment of filarial diseases. *Vet Parasitol* 2001; 98: 215-38.

17. Basanez MG, Pion SD, Churcher TS, *et al.* River blindness: a success story under threat? PLoS Med 2006; 3: e371.
18. Bastarrika G, Pina L, Vivas I, *et al.* Calcified filariasis of the breast: report of four cases. Eur Radiol 2001; 11: 1195-1197.
19. Bernacer B, Nieto A, Ferrer C, *et al.* Fiebre, eosinofilia y nódulos subcutáneos. Enf Infec y Microbiol Clin 1992; 10: 425-6.
20. Blacklock DB. The development of *Onchocerca volvulus* in *Simulium damnosum*. Ann Trop Med Parasitol 1926; 20:1-48.
21. Blum J, Wiestner A, Fuhr P, *et al.* Encephalopathy following *Loa loa* treatment with albendazole. Acta Tropica 2001; 78: 63-65.
22. Boatman BA & Richards FO Jr. Control of onchocerciasis. Adv Parasitol 2006; 61: 349-94.
23. Botto C, Planchart S, Martínez M, *et al.* Onchocerciasis hyperendemic in the Unturán mountains: an extension of the endemic region in southern Venezuela. Trans R Soc Med Hyg 1997; 91: 150-2.
24. Bourguinat C, Pion SDS, Kamgno J, *et al.* Genetic selection of low fertile *Onchocerca volvulus* by ivermectin treatment. PLoS Negl Trop Dis 2007; 1: e72. doi:10.1371/journal.pntd.0000072.
25. Boussinesq M. Loiasis. Am Trop Med Parasitol 2006; 100: 715-731.
26. Bregani ER, Balzarini L, Mbaïdoum N, *et al.* Prevalence of filariasis in symptomatic patients in Moyen Chari district, south of Chad. Trop Doct. 2007; 37: 175-7.
27. Bregani ER, Ghiringhelli C, Ceraldi T, *et al.* Identification of *Mansonella perstans* microfilariae in ascitic fluid. Trop Doct. 2002; 32: 249-50.
28. Bregani ER, Rovellini A, Mbaïdoum N, *et al.* Comparison of different anthelmintic drug regimens against *Mansonella perstans*
29. Brieger WR, Awedoba AK, Eneanya CI, *et al.* The effects of ivermectin on onchocercal skin diseases and severe itching: results of a multicentre trial. Trop Med Int Health 1998; 3: 951-61.
30. Brigden ML. A practical workup for eosinophilia. You can investigate the most likely causes right in your office. Postgrad Med 1999; 105: 193-210.
31. Bryan RT, Stokes SL, Spencer HC, *et al.* Expatriates treated with ivermectin. Lancet 1991; 337: 304. Letter.
32. Bums JM Jr, Shreffler WG, Benson DR, *et al.* Molecular characterization of a kinesin-related antigen of *Leishmania chagasi* that detects specific antibody in African and American visceral leishmaniasis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90; 1993: 775-779.
33. Burchard GD & Kern P. Failure of high dose mebendazole as a microfilaricide in patients with loiasis. Trans R Soc Trop Med Hyg
34. Büttner DW, Wanji S, Bazzocchi C, *et al.* Obligatory symbiotic *Wolbachia* endobacteria are absent from *Loa loa*. Filaria J 2003; 2:10 (10 páginas).

35. Cabrera Z, Buttner DE, Parkhouse RM. Unique recognition of a low molecular weight *Onchocerca volvulus* antigen by IgG3 antibodies in chronic hyper-reactive onchodermatitis (Sowda). *Clin exp Immunol* 1988; 74: 223-229.
36. Cabrera Z & Parkhouse RM. Identification of antigens of *Onchocerca volvulus* and *Onchocerca gibsoni* for diagnostic use. *Mol Biochem Parasitol* 1986; 20: 225-31.
37. Carme B, Paraiso D, Gombe-Mbalawa C. Calcifications of the breast probably due to *Loa loa*. *Am J Trop Med Hyg* 1990; 42: 65-6.
38. Carrillo Casas E, Iglesias Pérez B, Gómez i Prat J, *et al.* Cribaje de microfilariasis sanguínea (*Loa loa*) en la población inmigrante de zonas endémicas. *Rev Esp Salud Pública* 2004; 78: 623-30.
39. Clarke V de V, Harwin RM, MacDonald DF, *et al.* Filariasis: *Dipetalonema perstans* infections in Rhodesia. *Cent Afr J Med*. 1971; 17:1-11.
40. Convit J, Rassi E, Harman R. Onchocerciasis. En: Blackwell Scientific Publications (ed): *Clinical Tropical Dermatology* (2ª ed), 1992. Boston - USA. Pag: 344-356.
41. Coulibaly YI, Dembele B, Diallo AA *et al.* A randomized trial of doxycycline for *Mansonella perstans* infection. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1448-58.
42. Crosskey RW. *The Natural History of Blackflies*. Chichester, UK: Wiley 1990.
43. Cuadros JA, Martínez R, Lizasoain M, *et al.* Prurito generalizado y eosinofilia en paciente procedente de Guinea Ecuatorial. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1990; 8: 388-9
44. Cho HY, Lee YJ, Shin SY, *et al.* Subconjunctival *Loa loa* with Calabar swelling. *J Korean Med Sci* 2008; 23: 731--3.
45. Churchill DR, Godfrey-Faussett P, Birley HDL, *et al.* A trial of a three-dose regimen of ivermectin for the treatment of patients with onchocerciasis in the UK. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; 88: 242.
46. Churchill DR, Morris C, Fakoya A, *et al.* Clinical and laboratory features of patients with loiasis (*Loa loa* filariasis) in the U. K. *J Infect* 1996; 33:103-9.
47. Dadzie KY, Remme J, Rolland A, *et al.* Ocular onchocerciasis and intensity of infection in the community. II. West African rainforest foci of the vector *Simulium yahense*. *Trop Med Parasitol* 1989; 40: 348-54.
48. Dadzie KY, Remme J, Baker RH, *et al.* Ocular onchocerciasis and intensity of infection in the community. III. West African rainforest foci of the vector *Simulium sanctipauli*. *Trop Med Parasitol* 1990; 41: 376-82.
49. Darge K, Lucius R, Monson MH, *et al.* Immunohistological and electron microscopic studies of microfilariae in skin and lymph nodes from onchocerciasis patients after ivermectin treatment. *Trop Med Parasitol* 1991; 42: 361-7.
50. Davies JQ & Cohen MC. Onchocerciosis *Mansonella* co-infection presenting as a subcutaneous nodule in a child. *Fetal*
51. Daza RM, Gutierrez J, Burkhart P, *et al.* Lesión cutánea edematosa y pruriginosa en antebrazo izquierdo tras un viaje a Guinea Ecuatorial. *Med Clin (Barc)* 2000; 27: 791-2.

52. del Rio M, Bansal I, Maeda K, *et al.* Progressive vision loss in a man from Cameroon. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1199-2000.
53. Duke BO. Human onchocerciasis - an overview of the disease. *Acta-Leiden* 1990; 59: 9-24.
54. Duke BO, Vincelette J, Moore P. The population dynamics of *Onchocerca volvulus* microfilariae during treatment with suramin and diethylcarbamazine. *Tropenmed Parasitol* 1976; 27: 133-44.
55. Duong TH, Kombila M, Ferrer A, *et al.* Decrease in *Mansonella perstans* microfilaraemia after albendazole treatment. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; 92: 459.
56. Dupont A, Zue-N´ Dong J, Pinder M. Common occurrence of amicrofilaremic *Loa loa* filariasis within the endemic region. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1988; 82: 730.
57. Eberhard ML & Orihel TC. The genus *Mansonella* (syn. *Tetrapetalonema*): a new classification. *Ann Parasitol Hum Comp.*
58. El Haouri M, Erragragui Y, Sbai M, *et al.* Filariose cutanéé à *Loa loa*: 26 marocains d´importation. *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128:899-902.
59. Elson LH, Days A, Calvopiña M, *et al.* In utero exposure to *Onchocerca volvulus*: relationship to subsequent infection intensity and cellular immune responsiveness. *Infect Immun* 1996; 64: 5061-5.
60. Encarnacion CF, Giordano MF, Murray HW. Onchocerciasis in New York City. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1749-51.
61. Eveland LK, Yermakov V, Kenney M. *Loa loa* infection without microfilarfemia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1975; 69: 354-5.
62. Ezzedine K, Malvy D, Dhaussy I, *et al.* Onchocerciasis-associated limb swelling in a traveler returning from Cameroon. *J*
63. Fain A. Les problèmes actuels de la loase. *Bull WHO* 1978; 56: 155-157.
64. Fonticiella M, López-Negrete L, Prieto A, *et al.* Congenital intracranial filariasis: a case report. *Pediatr Radiol* 1995; 25: 171-2.
65. Franco-Álvarez de Luna F, Giménez-Almenara G, Vidal E, *et al.* Paciente procedente de la República del Congo con dolor ocular intermitente. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25: 215-6.
66. Franco-Paredes C. Filariasis caused by *Loa loa* is also a
67. Fuglsang H & Anderson J. Microfilarias of *Onchocerca volvulus* in blood and urine before, during, and after treatment with diethylcarbamazine. *J Helminthol* 1974; 48: 93-97.
68. Fux CA, Chappuis B, Holzer B, *et al.* *Mansonella perstans* causing symptomatic hypereosinophilia in a missionary family. *Travel Med Infect* 2006; 4: 275-280.
69. García-Dihinx Villanova J, Betrián Blasco P, De Juan Martín, *et al.* Parasitosis por *Onchocerca volvulus*. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 486-7.

70. García Donoso C, Guerra Tapia A, Iglesias Díez L. Lesión nodular en planta de pie y prurito generalizado. Filariasis cutánea tipo *Onchocerca volvulus* sin presentación ocular. Rev Clin Esp 2000; 200: 449-50.
71. Gbakima AA, Nutman TB, Bradley JE, et al. Immunoglobulin G subclass responses of children during infection with *Onchocerca volvulus*. Clin Diagn Lab Immunol 1996; 3:98-104.
72. Gentilini M. Filarioses. En: Flammarion Médecine - Sciences (ed): Médecine Tropicale (5ª ed), 1993. Paris - France. Pag: 197-221.
73. Gill G & Beeching N. Onchocerciasis, filariasis and loiasis. En: Wiley-Blackwell (ed): Lectures Notes Tropical Medicine (6ª ed, 2009), Oxford, UK.
74. Glover M & Murdoch M. Subtle early features of onchocerciasis in a European. J R Soc Med 1991; 84: 435.
75. González-Barranco D & Salazar Mallén M. Geografía Medica de la oncocercosis. Género *Onchocerca*, Diesing, 1841. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo 1968; 10: 316-325.
76. González-Hermosa MR, Fonseca E, Contreras F. Oncocercosis. Presentación de cuatro casos clínicos. Piel 1990; 5: 214-219.
77. Greenberg H. Case 1: 2002. N Engl J Med 2002; 346: 1751; author reply 1751.
78. Gryseels B, Polderman AM, Manshande JP, et al. Human filariasis in two forest villages in Maniema (Kivu, Zaire). Ann Soc Belg Med Trop. 1985; 65: 163-71.
79. Gupta A & Kedhar S. Eye worm. N Engl J Med 2005; 353: e22.
80. Gustavsen K, Hopkins A, Sauerbrey M. Onchocerciasis in the Americas: from arrival to (near) elimination. Parasitol Vectors
81. Habbema JD, Alley ES, Plaisier AP, et al. Epidemiological modelling for onchocerciasis control. Parasitol Today 1992; 8: 99-103.
82. Hagan M. Onchocercal dermatitis: clinical impact. Ann Trop Med Parasitol 1998; 92 Suppl 1: S85-96.
83. Hall LR & Pearlman E. Pathogenesis of onchocercal keratitis (river blindness). Clin Microbiol Rev 1999; 12: 445-53. Review.
84. Hawking F 1979. The distribution of human filariasis throughout the World. Part IV. America. Trop Dis Bull. 1979; 76:693-710.
85. Hernández Machín B, Borrego Hernando L, Báez Acosta B, et al. Inmigrante con hiperpigmentación unilateral en extremidades inferiores y eosinofilia. Rev Clin Esp 2003; 203: 47-9.
86. Herrero-Morín JD, Fernández González MN, González Rodríguez F, et al. Filariasis ocular por *Loa loa*. ¿Parasitosis tropical emergente en Europa? An Pediatr (Barc). 2006; 65: 168-70.
87. Higazi TB, Filiano A, Katholi CR, et al. *Wolbachia* endosymbiont levels in severe and mild strains of *Onchocerca volvulus*. Mol Biochem Parasitol 2005; 141: 109-12.

88. Hoerauf A, Büttner DW, Adjei O, *et al.* Onchocerciasis. Clinical review. *BMJ* 2003a; 326: 207-210.
89. Hoerauf A, Mario-Debrekyei Y, Buttner M, *et al.* Effects of 6-week azithromycin treatment on the *Wolbachia* endobacteria of *Onchocerca volvulus*. *Parasitol Res* 2008b; 103: 279-286.
90. Hoerauf A, Specht S, Buttner M, *et al.* *Wolbachia* endobacteria depletion by doxycycline as antifilarial therapy has macrofilaricidal activity in onchocerciasis: a randomized placebo-controlled study. *Med Microbiol Immunol* 2008a; 197: 295-311.
91. Hoerauf A, Volkmann L, Hamelmann C, *et al.* Endosymbiotic bacteria in worms as targets for a novel chemotherapy in filariasis. *Lancet* 2000; 355: 1242-3.
92. Holmes GK, Gelfand M, Boyt W, *et al.* A study to investigate the pathogenicity of a parasite resembling *Acanthocheilonema perstans*. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1969; 63: 479-84.
93. Hopkins AD. Ivermectin and onchocerciasis: is it all solved? *Eye* 2005; 19: 1057-1066.
94. Jaksche A, Wesseis L, Martin S, *et al.* Ocular involvement in systemic *Loa loa* filariasis. Case report and review of the literature.
95. Jeandel P. Loase. Editions Techniques-Encycl. Méd. Chir. (Paris-France). Maladies infectueuses et parasitaires, 8112 A15, 1991, 8 p.
96. Jopling WH. Onchocerciasis presenting without dermatitis. *Br Med J* 1960; 1: 861.
97. Jordan P. Microfilarial density and infection rates of *Wuchereria bancrofti* and *Acanthocheilonema perstans* in the Southern Province of Tanganyika Territory. *Ann Trop Med Parasitol.* 1955; 49: 42-53.
98. Kahn JB. Pleural effusion associated with *Dipetalonema perstans* (*Acanthocheilonema perstans*). *J Infect Dis.* 1983; 147:
99. Keiser PB, Reynolds SM, Awadzi K, *et al.* Bacterial endosymbionts of *Onchocerca volvulus* in the pathogenesis of post-treatment reactions. *J Infect Dis* 2002; 185: 805-11.
100. Klion AD. Loiasis. En: Strickland GT (ed): *Hunter's Tropical Medicine and infectious diseases* (8^a ed, 2000) Philadelphia, WB Saunders 2. Pag: 754-756.
101. Klion AD. Filarial infection in travelers and immigrants. *Clin Infect Dis Rep* 2008; 10: 50-7.
102. Klion AD, Horton J, Nutman TB. Albendazole therapy for loiasis refractory to diethylcarbamazine treatment. *Clin Infect Dis* 1999b; 29: 680-2.
103. Klion AD, Massougbdji A, Horton J *et al.* Albendazole in human loiasis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *J Infect Dis.* 1993; 168: 202-6.
104. Klion AD, Massougbdji A, Sadeler BC, *et al.* Loiasis in endemic and nonendemic populations: immunologically mediated differences in clinical presentation. *J Infect Dis* 1991; 163: 1318-1325.
105. Klion AD & Nutman TB. Loiasis and *Mansonella* Infections. En: Guerrant R, Walker DH, Weller, PF, (Eds): *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice*, Vol 2, Churchill Livingstone, Philadelphia 1999a. Pag 861-872.

106. Kombila M, Duong TH, Ferrer A *et al.* Short- and long-term action of multiple doses of ivermectin on loiasis microfilaremia. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 58: 458-60.
107. Kozek WJ. What is new in the *Wolbachia/Dirofilaria* interaction? *Vet Parasitol* 2005; 133: 127-32.
108. Kratz A, Ferraro M, Sluss PM, *et al.* Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Laboratory reference values. *N Engl J Med* 2004; 351: 1548-63.
109. Lammie P, Liese B, Molyneux D, and the Global Alliance Team. The Global Alliance to Eliminate Lymphatic Filariasis. En: <http://www.filariasis.org/>. Acceso en octubre 2009.
110. Lansoud-Soukate J, Dupont A, De Reggi ML, *et al.* Hypogonadism and ecdysteroid production in *Loa loa* and *Mansonella perstans* filariasis. *Acta Trop*. 1989; 46: 249-56.
111. Linley JR, Hoch AL, Pinheiro FP. Biting midges (Diptera: Ceratopogonidae) and human health. *J Med Entomol*. 1983; 20:
112. Lipner EM, Law MA, Barnett E, *et al.* Filariasis in travelers presenting to the GeoSentinel Surveillance Network. *PLoS Negl Trop Dis*. 2007; 1(3):e88: 1-7.
113. López-Rodríguez I, De La Fuente-Cid R, Carnero-López JM, *et al.* Loiasis, aproximación a una forma de parasitosis ocular. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2007; 82: 55-58.
114. Lukiana T, Mandina M, Situakibanza NH, *et al.* A possible case of spontaneous *Loa loa* encephalopathy associated with a glomerulopathy. *Filaria J* 2006; 5:6 (7 páginas)
115. Mackenzie CD, Homeida MM, Hopkins AD, *et al.* Elimination of onchocerciasis from Africa: possible? *Trends Parasitol* 2012; 28: 16-22.
116. Maizels RM, Blaxter ML, Selkirk ME, *et al.* Parasite Antigens, Parasite Genes: A Laboratory Manual for Molecular Parasitology, Cambridge, UK: Cambridge University Press, 103-104. A Laboratory Manual for Molecular Parasitology, Cambridge, UK: Cambridge University Press, (1992) 103-104.
117. Manson P. The *Filaria sanguinis hominis major* and *minor*, two new species of haematozoa. *Lancet* 1891; 3: 4-9.
118. Marriot WR. Loiasis. *Int J Dermatol* 1985; 24: 329-32.
119. Martinez RM & Saracho AO. Intramuscular onchocercoma. Case report. *J Craniomaxillofac Surg* 1992; 20: 261-3.
120. Mas J, Ascaso C, Escaramis G, *et al.* Reduction in the prevalence and intensity of infection in *Onchocerca volvulus* microfilariae according to ethnicity and community after 8 years of ivermectin treatment on the island of Bioko, Equatorial Guinea. *Trop Med Int Health* 2006; 11: 1082-91.
121. Mateu L, Sopena N, Giménez M, *et al.* *Mansonella perstans* aislada en una punción-aspiración de glándula salival. *Acta Otorrinolaringol* 2008; 59: 145-7.
122. McCarthy JS, Ottesen EA, Nutman TB. Onchocerciasis in endemic and nonendemic populations: differences in clinical presentation and immunologic findings. *J Infect Dis* 1994; 170:

123. McGarry HF, Pfarr K, Egerton G, *et al.* Evidence against *Wolbachia* symbiosis in *Loa loa*. *Filaria J* 2003; 2:9 (7 páginas)
124. Medical Letter. Drugs for Parasitic Infections. Treatment Guidelines from The Medical Letter. Vol 5 (Suppl) 2007; e3-e4.
125. Meyers W, Connor DJ, Neafie R. Dipetalonemiasis. In Binford C, Connor D (eds): *Pathology of Tropical and Extraordinary Diseases*, Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1976, p 382.
126. Michael E & Bundy DA. Global mapping of lymphatic. *Parasitol Today* 1997; 13: 472-476.
127. Molina MA, Cabezas MT & Giménez MJ. *Mansonella perstans* filariasis in an HIV patient: finding in bone marrow. *Haematologica* 1999; 84: 861.
128. Monge-Maillo B, Jiménez BC, Pérez-Molina JA, *et al.* Imported infectious diseases in mobile populations, Spain. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 1745-52.
129. Muñoz E, Picazo A, Corcuera MT, Puente S, *et al.* Oncocercosis: Estudio clínico-patológico de seis casos. *Patología*
130. Murdoch ME. Onchodermatitis. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23: 124-31.
131. Murdoch ME, Asuzu MC, Hagan M, *et al.* Onchocerciasis: the clinical and epidemiological burden of skin disease in Africa. *Ann Trop Med Parasitol* 2002; 96: 283-96.
132. Murdoch ME, Hay RJ, Mackenzie CD, *et al.* A clinical classification and grading system of the cutaneous changes in onchocerciasis. *Br J Dermatol* 1993; 129: 260-9.
133. Neafie RC & Meyers WM. *Mansonella perstans* infection. En: Strickland GT (ed): *Hunter's Tropical Medicine and infectious diseases* (8ª ed, 2000) Philadelphia, WB Saunders 2. Pag: 770-771.
134. Nguyen JC, Murphy ME, Nutman TB, *et al.* Cutaneous onchocerciasis in an American traveler. *Int J Dermatol* 2005; 44:
135. Noireau F, Apembet JD, Nzoudani A. Clinical manifestations of loiasis in an endemic area in the Congo. *Trop Med Parasit* 1990; 41: 37-39.
136. Noireau F, Carme B, Apembet JD, *et al.* *Loa loa* and *Mansonella perstans* filariasis in the Chaillu mountains, Congo: parasitological prevalence. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989; 83: 529-34.
137. Nutman TB & Kradin RL. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 1-2002. A 24-year-old woman with paresthesias and muscle cramps after a stay in Africa. *N Engl J Med*. 2002; 346: 115-22.
138. Nutman TB, Miller KD, Mulligan M, *et al.* 1986. *Loa loa* infection in temporary residents of endemic regions: recognition of a hyperresponsive syndrome with characteristic clinical manifestations. *J Infect Dis* 1986; 154: 10-18.
139. Nutman TB, Miller KD, Mulligan M, *et al.* Diethylcarbamazine provides effective prophylaxis for human loiasis. *N Engl J Med* 1988; 319: 752-6.

140. Okhuysen PC. Onchocerciasis in an expatriate living in Cameroon. *J Trav Med* 1997; 4: 11-13.
141. O' Neill J. On the presence of a filaria in "craw-craw". *Lancet* 1875; i:265-6.
142. Ottesen EA. Filarial infections. *Infect Dis Clin North Am* 1993; 7: 619-33.
143. Ouzilleau F. L'éléphantiasis et les filarioses dans le M' Bomou (Haut-Oubangui). *Ann. Hyg. Méd. Colon.* 1913; 16: 307-321.
144. Ozoh G, Boussinesq M, Bissek AC, *et al.* Evaluation of the diethylcarbamazine patch to evaluate onchocerciasis endemicity in Central Africa. *Trop Med Int Health* 2007; 12: 123-129.
145. Pardo J, Carranza C, Muro A, *et al.* Helminth-related eosinophilia in African inmigrantes, Gran Canaria. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1587-9.
146. Pearlman E & Hall LR. Immune mechanisms in *Onchocerca volvulus*-mediated corneal disease (river blindness). *Parasite Immunol* 2000; 22: 625-31.
147. Pérez-Arellano JL, Carranza-Rodríguez C, Vieira-Lista C, Muro A. Nematodosis I: filariosis. *Medicine* 2010; 10: 3729-38
148. Pérez-Chacón Espino V, Rivero Suárez P, Valerón Martel P, *et al.* Oncocercosis (tres casos). *Actas Dermo-Sifilográficas* 1985;
149. Pryce D, Behrens R, Davidson R, *et al.* Onchocerciasis in members of an expedition to Cameroon: role of advice before travel and long term follow up. *BMJ* 1992; 304: 1285-6.
150. Puente S, Moneo I, Subirats M, *et al.* Filariasis *Loa loa*. *Enferm Infec Microbiol Clin* 1994; 12: 227.
151. Puente S (1995a), Subirats M, González M, *et al.* Tumoraciones subcutáneas recurrentes en mujer ecuatoguineana. *Rev Clin Esp* 1995a; 195: 589-90.
152. Puente S (1995b), Subirats M, Lago M, *et al.* Imagen calcificada en conjuntiva ocular en mujer ecuatoguineana. *Enferm Infec Microbiol Clin* 1995b; 13: 61-2.
153. Puente S (1995c), Subirats M, Martínez ML. *et al.* Lesiones cutáneas despigmentadas en mujer ecuatoguineana. *Enferm Infec*
154. Raillet A & Henry A. Les onchocerques, nématodes parasites du tissu conjonctif. *C. R. Soc. Biol. (París)* 1910; 68: 248-251.
155. Richard-Lenoble D, Kombila M, Burnier I, *et al.* Filariasis in Gabon: treatment with mebendazole of filariasis due to *M. perstans* and *Loa loa*. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 1985; 78: 485-91.
156. Richards FO Jr, Amann J, Arana B, *et al.* No depletion of *Wolbachia* from *Onchocerca volvulus* after a short course of rifampicin and/or azithromycin. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 77: 878-882.
157. Ripert C, Ambroise-Thomas P, Riedel D, *et al.* Epidémiologie des filarioses à *Loa loa* et *M. perstans* dans sept villages de la province du centre-sud du Cameroun. *Bull Soc Pathol Exot* 1977; 70: 504-515.

158. Roberts CJ & Usayi E. Further observations on *Dipetalonema perstans*. Cent Afr J Med. 1971; 17: 144-6.
159. Robles R. Enfermedad nueva en Guatemala (resumen de una conferencia). Juventud Med 1917; 17:97-115.
160. Rodhain J. Quelques aspects de la pathologie indigène dans l'Ouélé. Bull. Soc. Path. Exot. 1915; 8: 734-745.
161. Rodríguez R, Miranda M, Martínez G, et al. Prurito e hiperpigmentación en mujer africana. Enf Inf Med Clin 1992; 10: 169-170.
162. Rothenberg ME. Eosinophilia. N Engl J Med 1998; 1592-600.
163. Ryan E, Felsenstein D, Aquino SL, et al. Case report. A 63-year-old woman with a positive serologic test for syphilis and persistent eosinophilia. N Engl J Med 2005; 353: 2697-705.
164. Sacchi L, Corona S, Casiraghi M, et al. Does fertilization in the filarial nematode *Dirofilaria immitis* occur through endocytosis of spermatozoa? Parasitology 2002; 124: 87-95.
165. Sacks HN, Williams DN, Eifrig ChB. Loiasis: report of a case and review of the literature. Arch Intern Med 1976; 136: 914-5.
166. Saint André A, Blackwell NM, Hall LR, et al. The role of endosymbiotic *Wolbachia* bacteria in the pathogenesis of river blindness. Science 2002; 295: 1892-5.
167. Saldarreaga A, García-Gil D, Soto-Cárdenas MJ, et al. Angioedema recurrente en mujer joven joven. Enferm Infecc Microbiol Clin 2004; 22: 430-1.
168. Sanchis-Bayarri Vaillant V, Lorente Ortuño S, Bataller Blasco H. Hipereosinofilia producida por filaria *Loa-loa*. Med Clin (Barc) 1984; 12: 825.
169. Schulz-Key H, Albiez EJ, Büttner DW. Isolation of living adult *Onchocerca volvulus* from nodules. Tropenmed Parasitol 1977; 28: 428-30.
170. Simonsen PE. Filariases. En: Saunders-Elsevier (ed): Manson's Tropical Diseases (22ª ed) London, Gordon CC & Alimuddin IZ. 2009. Pag: 1477-1513.
171. Simonsen PE, Onapa AW & Asio SM. *Mansonella perstans* filariasis in Africa. Acta Trop (2010), doi:10.1016/j.actatropica.2010.01.014.
172. Soriano Marín E, Sala Estébanez J, Moreno Camacho A, et al. Oncocercosis: un diagnóstico infrecuente. Med Clin (Barc.) 1982; 78: 204-6
173. Specht S, Mand S, Marfo-Debrekyei Y, et al. Efficacy of 2- and 4- week rifampicin treatment on the *Wolbachia* of *Onchocerca volvulus*. Parasitol Res 2008; 103: 1303-1309.
174. Stemmler J, Markwalder KA, Zinkernagel AS, et al. *Loa loa* infection of the eye -- a case series. Klin Monatsbl Augenheilkd 2005; 222: 226-30.
175. Surgheel H, Keystone JS. Eosinophilia in travelers and immigrants. En: Strickland GT (ed): Hunter's Tropical Medicine and infectious diseases (8ª ed, 2000) Philadelphia, WB Saunders 2. Pag: 1062-65.

176. Tabi TE, Befidi-Mengue R, Nutman TB, *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; 7: 211-215.
177. Tamarozzi F, Halliday A, Gentil K, *et al.* Onchocerciasis: the role of Wolbachia bacterial endosymbiont in parasite biology, disease pathogenesis, and treatment. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24: 459-68.
178. Taylor HR, Keyvan-Larijani E, Newland HS, *et al.* Sensitivity of skin snips in the diagnosis of onchocerciasis. *Trop Med Parasitol* 1987; 38: 145-7.
179. Taylor MJ, Bandi C, Horeauf A. *Wolbachia* bacterial endosymbionts of filarial nematodes. *Adv Parasitol* 2005b; 60: 245-84. Review.
180. Taylor MJ & Hoerauf A. *Wolbachia* bacteria of filarial nematodes. *Parasitol Today* 1999; 15: 437-42. Review.
181. Taylor MJ & Horeauf A. A new approach to the treatment of filariasis. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 727-31.
182. Taylor MJ, Makunde WH, McGarry HF, *et al.* Macrofilaricidal activity following doxycycline treatment of *Wuchereria bancrofti*: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2005a; 365: 2116-21.
183. Tefferi A. Blood eosinophilia: a new paradigm in disease classification, diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2005; 80: 75-83.
184. The Pan-African Study Group on Onchocercal Skin Disease. The importance of onchocercal skin disease. TDR/AFR/RP/95.1. pag: 1-56.
185. Toé L 1997, Tang J, Back C, *et al.* Vector-parasite transmission complexes for onchocerciasis in West Africa. *Lancet* 1997; 349: 163-166.
186. Touré FS, Mavoungou E, Kassambara L, *et al.* Human occult loiasis: field evaluation of a nested polymerase chain reaction assay for the detection of occult infection. *Trop Med Int Health* 1998; 3:505-511.
187. Turner JD, Tendongfor N, Esum M, *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 13; 4:e660.
188. Van Hoegaerden M, Chabaud B, Akue JP, *et al.* Filariasis due to *Loa loa* and *Mansonella perstans*: distribution in the region of Okondja, Haut Ogooué Province, Gabon, with parasitological and serological follow-up over one year. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1987; 81: 441-446.
189. Van Korten Hof NM, Jaspers CA, Sanders CJ. A patient with loiasis following a trip to Central Africa. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147: 1327-9.
190. Varhaug P. Subconjunctival *Loa loa*: first case report from Norway. *Acta Ophthalmol.* 2009 ;87: 929-30.
191. Wanji S, Tendongfor N, Esum M, *et al.* Heterogeneity in the prevalence and intensity of loiasis in five contrasting bioecological zones in Cameroon. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003; 97: 182-187.

192. Weitzel T & Jelinek T. Imagens in clinical medicine. Loiasis. N Engl J Med 2006; 355: e6.
193. WHO 1995a. Report of a WHO expert committee on onchocerciasis control. WHO. Tech Rep Ser 1995; 852: 1-103.
194. WHO 1995b. The importance of onchocercal skin disease: report of the Pan-African Study Group on onchocercal skin disease. Document TDR/AFR/RP/95. Geneva: WHO.
195. WHO 1995c. Onchocerciasis and its control. World Health Organ Tech Rep Ser 1995 ; 852: 1-103.
196. WHO 2000. Lymphatic filariasis 2000. En: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs102/en/
197. WHO 2007a. WHO Meeting of the International Task Force for Disease Education 11 January 2007. Wkly Epidemiol Rec 82, 2007a. pp. 197-208.
198. WHO 2009a. African Programme for Onchocerciasis Control (APOC). En: <http://www.who.int/blindness/partnerships/APOC/en/>
199. WHO 2009b. CONSULTATIVE COMMITTEE (TCC). DIR/COORD/APOC/REP/TCC29 (11/02/2010).
200. WHO. TDR. 2008. Drug development and evaluation for helminths and other neglected tropical diseases. Annual Report 2008. TDR Business Line 6.
201. WHO. TDR. 2009. New drug that could dramatically speed up the elimination of river blindness across Africa begins clinical trial. WHO. 9 A.D. 2-11-0009.
202. Wolfe MS, Petersen JL, Neafie RC, *et al.* Onchocerciasis presenting with swelling of a limb. Am J Trop Med Hyg 1974; 23: 361-368.
203. Yoshikawa M, Uji Y, Hayashi N, *et al.* Diagnostic problems in a patient with amicrofilaremic *Loa loa*. J Travel Med 2008; 15: 53-7.
204. Zimmerman PA, Dadzie KY, DeSole G, *et al.* Onchocerca volvulus DNA probe classification correlated with epidemiological patterns of blindness. J Infect Dis 1992; 165: 964-8.
205. Zimmerman PA, Katholi CR, Wooten MC, *et al.* Recent evolutionary history of American Onchocerca volvulus, based on analysis of a tandemly repeated DNA sequence family. Mol Biol Evol 1994; 11: 384-392.

