



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

MANSONELOSIS EN AMERICA

T E S I S
Que para obtener el Título de:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
p r e s e n t a

MA. EUGENIA GUZMAN ROJAS



México, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1994



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



EXAMENES PROFESIONALES
FAD. DE QUIMICA

Jurado asignado:

- Presidente: Prof. Oscar Velasco Castrejon.
Vocal: Prof. Rodolfo Pastelín Palacios.
Secretario: Prof. Abel Gutiérrez Ramos.
1er. suplente: Prof. Adriana Guadalupe Mejía Chavez.
2o. suplente: Prof. Mayte Astigarraga Zavalela.

Sitio donde se desarrollo el tema:

Diversas bibliotecas de la U.N.A.M. y dependencias del Sector Salud.

Nombre completo y firma del asesor del tema:

Prof.: Abel Gutiérrez Ramos

Nombre completo y firma del sustentante o sustentantes:

Ma. Eugenia Guzmán Rojas.

Dedico este trabajo a quienes con su amor, esfuerzo,
cariño y comprensión me han permitido lograr las metas
que me he propuesto en la vida.

Mil gracias !

A mis padres

Antonio y María Cristina

A ti Migue por tu amor, y cariño, porque eres y siempre serás
mi compañero de toda la vida, mi amigo, mi esposo, en pocas
palabras mi loquillo.

Te adora

Tu Esposa

A mis hermanos Carmen, Toño y Lalo por los momentos felices que hemos compartido juntos.

A mi abuelita Balbi por sus enseñanzas y su amor.

A mi abuelito José que aunque ya no estás con nosotros te recuerdo con cariño.

A la memoria de mis Abuelos Eustolia y Antonio con cariño y respeto.

A mi tío Beto por su confianza y apoyo en los momentos difíciles.

A mis tías Etelvina, Ofelia, Esther y Pepe por su cariño.

A mi suegro Don Beto por su apoyo y cariño con respeto.

A mis maestros de la Facultad de Química por sus enseñanzas.

Con agradecimiento a mi Asesor

Abel Gutiérrez Ramos.

A mis amigas de la facultad por su compañerismo y cariño

Almis Paty

Araceli Pita

Elisa

INDICE

OBJETIVOS	1
INTRODUCCIÓN	2
GENERALIDADES	3
DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA	12
<u>MANSONELLA OZZARDI</u>	
EPIDEMIOLOGÍA	13
MORFOLOGÍA	15
PARASITO ADULTO	18
CICLO BIOLÓGICO	20
PATOGENIA	22
FRECUENCIA	24
RESPUESTA INMUNOLÓGICA	27
EOSINOFILIA TROPICAL	28
EOSINOFILIA EN MANSONELOSIS	31
DIAGNÓSTICO	33
OTROS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO	38
TRATAMIENTO	46
CONCLUSIONES	49
BIBLIOGRAFÍA	51

OBJETIVOS

- **Mencionar los reportes de la forma de transmisión de la enfermedad así como los controles que se han realizado para evitarla.**
- **Mencionar el o los métodos descritos en la literatura para el mejor diagnóstico de la enfermedad.**
- **Mostrar los factores que influyen para una incidencia mayor de la enfermedad.**

INTRODUCCIÓN

Desde los primeros reportes de su existencia la mansonelosis, enfermedad causada por una filaria llamada Mansonella ozzardi, se ha encontrado únicamente en el continente americano.

La infección es por lo tanto endémica en algunas islas del Caribe y en un área limitada de la península de Yucatán en México y en algunos países sudamericanos.

La mansonelosis se manifiesta con algunos síntomas que van desde un sencillo dolor de cabeza hasta la acumulación de filarias en las cavidades serosas de un individuo.

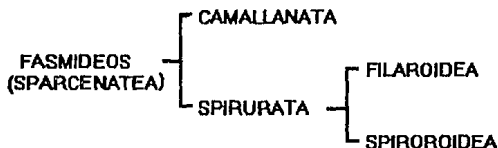
Por lo cual se ha prestado especial atención a esta enfermedad dado que presenta índices importantes en las poblaciones que han sido estudiadas.

En Venezuela , por ejemplo, se ha encontrado un 58% de una población total estudiada de 139 individuos y en Bayeux Haití un 16% de 188 pacientes infectados

El presente trabajo describe fundamentalmente la forma de transmisión de la mansonelosis así como el control , diagnóstico y algunos medicamentos que forman parte del tratamiento para esta enfermedad.

GENERALIDADES

La filariasis es una infección causada por nemátodos llamados filarias y se clasifican en:



Los nemátodos de la superfamilia Filarioidea son el grupo de importancia clínica en este estudio (51).

Muchas especies atacan al hombre y a los animales domésticos y se transmiten por medio de artrópodos hematófagos, frecuentemente moscos (16).

Los moscos Culicoides hembra, sexualmente maduros liberan una multitud de estadios prelarvarios denominados microfilarias; las cuales se diseminan a través de la sangre o la piel del huésped (13).

Las filarias son parásitos de los sistemas circulatorio, linfático muscular, tejidos conectivos y cavidades serosas de vertebrados (8).

Las principales especies que parasitan al hombre son: Wuchereria bancrofti; Brugia malayi; Onchocerca volvulus; Loa loa; Dipetalonema perstans y Mansonella ozzardi (8).

Los hábitats de estos géneros particularmente, dan por sí mismos reacciones inflamatorias y es un síntoma típico de infecciones filariales humanas. En algunos casos, las infecciones causan grandes deformaciones corporales, las cuales son conocidas como elefantiasis (16).

Esto se debe a la inflamación de las paredes de los linfáticos y la hiperplasia consecuente y debido particularmente, al bloqueo mecánico por los gusanos (16).

El mosquito transmite las microfilarias por picadura a otro huésped antes de que pueda crecer más (13).

Los gusanos adultos viven aproximadamente 10 años y las microfilarias de 6 a 12 meses. Un ciclo se lleva a cabo, comúnmente, en un año (13).

Las microfilarias son gusanos alargados, delicados y filiformes, su boca es simple, circular o alargada en sentido dorso ventral, está rodeada de papilas y puede presentar vestíbulo, no tienen labios ni bulbo esofágico. La vulva se encuentra cerca del extremo anterior del cuerpo. El macho puede o no presentar aletas caudales, dependiendo de la especie (27).

Este estudio está enfocado en especial a una filaria:

Mansonella ozzardi

Mansonella ozzardi fué registrada como una filaria desconocida, previamente por Manson (1897), quien descubrió las microfilarias en extendidos sanguíneos, colectados de residentes de San Vicente en el Caribe (42).

El género Mansonella fue creado por Faust en 1929 en honor a Sir Patrick Manson, quien descubrió esta especie con el nombre de Filaria ozzardi (demarquay) (34).

Sin embargo, el estatus genérico de ozzardi es aun incierto, dado que del parásito son conocidas sólo sus microfilarias (las cuales están estrechamente relacionadas a otras microfilarias de Dipetalonema) (42).

Mansonella ozzardi se ha clasificado de la siguiente manera (51):

Clase:	Nematodes
Subclase:	Sercenentea (anteriormente Fasmídeos)
Orden:	Espiruridos
Superfamilia:	Filarioidea
Género:	Mansonella
Especie:	ozzardi

Es de las especies no patógenas, se encuentran en el Este de las Antillas y en las partes Noroeste de América del Sur (16).

Los adultos son delgados y filiformes; se encuentran en el mesenterio y en la grasa visceral; el macho es casi desconocido; los miembros de este género parasitan al hombre, caballos, ganado y antílopes. Las especies en el hombre y en los animales son morfológicamente indistinguibles (16).

Las microfilarias son desenvainadas y se presentan solamente en las capas superficiales de la piel, las cuales penetran por picadura del vector Culicoides furens (16).

Los parásitos causan nódulos en la piel de los huéspedes vertebrados (16).

Se ha señalado que la mansonelosis se transmite por dípteros del género Culicoides (jejenes) (18).

Culicoides, el género de la familia Ceratopogonidae suborden Nematocera, orden Diptera (42).

Son pequeños (1 a 4 mm) las moscas hembra tienen en su boca una parte cortante que succiona y perfora la piel con fuerza, de aquí que comúnmente se llamen "moscos mordedores".

La familia Ceratopogonidae contiene algunos 50 géneros, entre los cuales 4 son médicamente importantes, como los "chupadores de sangre" nombrados: Culicoides, Leptoconops, Forcipomyia, Austroconops (42).

El género Culicoides tiene una amplia distribución en el mundo, contiene algunas 800 especies y muchos de ellos causan severas pestes en el hombre y otros vertebrados (42).

Los Ceratopogonidos o "moscos mordedores", pueden ser separados de otros insectos relacionados tales como los Chronomidos, por la estructura de sus bocas, su peculiar venación de las alas y la posición de las alas al descansar (la cual se sobrepone una con otra). Más especies del género Culicoides tienen las alas manchadas (moteadas) (42).

El ciclo vital consiste de huevo, larva, pupa y estado adulto (Figura No. 1).

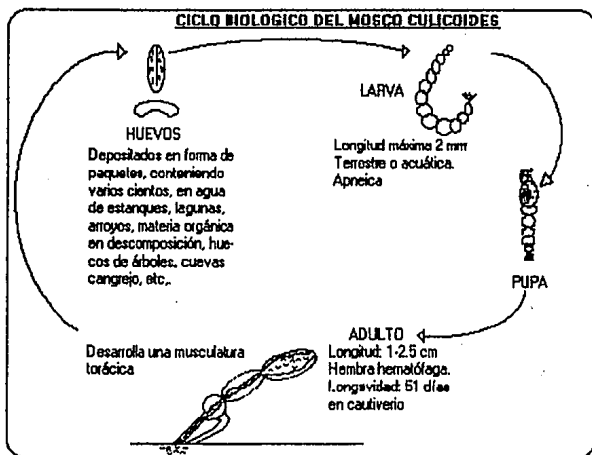


Figura No. 1

Las larvas son vermiculares delgadas y suaves en forma y son acuáticas o semiacuáticas. En el agua pueden fácilmente diferenciarse por sus movimientos rápidos anguilecos; sus criaderos difieren grandemente de acuerdo a las especies e incluyen pantanos, orillas de los ríos, tierra húmeda con materiales de plantas en descomposición, troncos de árboles (42).

Buckley fué el primero en demostrar que *C. furens* (Poey) sirve como huésped intermediario para *M. ozzardi* en la isla de San Vicente (18).

En la región del Caribe, solamente *C. furens* (Poey) y *C. pihebotomus* (Williston), se han encontrado como vectores de *M. ozzardi*, sin embargo, el vector *C. barbosa* compite en el ciclo de transmisión natural en esta región (19).

El sitio de mordedura en el hombre por *C. furens* y *C. barbosa* se ha estudiado ampliamente, la experiencia de Lowrie, reporta una pronunciada

mordedura durante el amanecer y el atardecer. Observó que C. furens se limita predominantemente en la parte más baja de las piernas, mientras que C. barbosai se limita a los brazos y a la cabeza (19).

Al norte de la costa de Trinidad el vector de M. ozzardi es C. phlebotomus (Nathan 1978) y principalmente pica, durante la noche en las piernas y los tobillos (25).

La especie C. furens es el vector de M. ozzardi en Haití y fue reportada hasta 1977 por Ripert y Raccurt (18).

Por otra parte, en la región del Vaupés de Colombia, Tidwell y colaboradores, recuperaron pocas larvas del segundo y tercer estadio a las cuales identificaron como M. ozzardi a partir de C. insinatus (46).

Esta interesante observación sugiere que algunos Culicoides posiblemente pudieran servir como vectores del parásito en la región amazónica (20).

Lowrie y col., reportaron que la especie C. vanipennis es un posible vector de M. ozzardi en la región amazónica (20).

En Brasil, sin embargo, Cerqueira 1959, dirigió intensos estudios sobre la transmisión de M. ozzardi en el pueblo de Codajas, sobre el Amazonas y mencionó a la mosca Simulium amazonicum (Gueldi, 1905) como vector (43).

Gamham y Walliker, 1965, reportaron que el único parásito que infectó al hombre en esta área fué M. ozzardi y no O. volvulus (43).

S. amazonicum, mostró antropofilia, sin embargo, desarrolla la larva filarial similar a la descrita por Buckley en 1934 (42).

El hallazgo de Marinkelle y German, al demostrar que los vectores simúlidos en el área de Mitu, Comisaría del Vaupés Colombia, probablemente

fué debido al hecho de que más de 384 especímenes alimentados con sangre colectados de individuos infectados con M. ozzardi representó una especie relacionada a S. pronisum (46).

Estos moscos conocidos como "bombos" generalmente se encuentran en áreas restringidas de la selva en el interior del país o en el monte y raramente entran a las cabañas de los indígenas (42).

Los simúlidos son relativamente grandes (2.5 - 3.5 mm) y son considerados por los indígenas por su picadura dolorosa. También se ha observado que se alimentan de pájaros, murciélagos, perros, hamsters y monos.

En comparación con los especímenes de S. sanguineum son comunes a lo largo de los ríos, donde la mayoría de las habitaciones se encuentran localizadas.

Son picadores persistentes y fácilmente entran a las chozas de los indígenas para alimentarse; suelen ser especialmente numerosos durante los tres meses de la estación seca (46).

Shelley y Shelley C. (1980), señalaron a S. argentiscurum como vector principal en la cuenca del Río Amazonas (43).

Así mismo recobraron en 1976, la larva infectante de M. ozzardi de S. amazonicum, el desarrollo de la microfilaria al estadio infectante no pudo observarse debido a la elevada mortalidad del mosco en esta región (26).

Yarzabal y Peterson D. (1982), y Ramirez y Pérez reportaron al mosco S. sanchezi localizado en el río del Territorio Federal del Amazonas (TFA) de Venezuela, como vector de M. ozzardi, encontraron que las microfilarias se desarrollan en la cavidad abdominal del mosco (50).

En condiciones de laboratorio el desarrollo de la microfilaria en S. sanchezi fue sincrónico y de progreso lento, presentándose el estadio de larva L1, hasta el día 5; las formas L2 hasta el día 8. El día 7 aparece el estadio infectante alcanzando la cabeza del mosquito 9 días después de su alimentación (50).

En general los moscos negros Simulium sp. o los moscos Culicoides sp. son los vectores y son necesariamente huéspedes intermediarios en los cuales las microfilarias de M. ozzardi se desarrollan en la forma infectante (30).

En el curso de estudios de campo recientes sobre mansonelosis en Haití y Colombia, Orihel & Lowrie Jr., desarrollaron técnicas apropiadas para infectar y transportar vectores de áreas endémicas a su laboratorio de los Estados Unidos.

Trabajaron con diferentes especies de monos que fueron susceptibles a la infección por M. ozzardi, y encontraron que el mono Patas, era una buena selección; esta especie ya había sido antes reportada por Orihel & Moore en 1975, como un huésped, susceptible a una gran variedad de nemátodos parásitos humanos tales como: Brugia malayi, Loa loa, Necator americanus y Trichuris trichiura (32).

Es frecuente encontrar que el control de los moscos Culicoides depende del conocimiento de sus criaderos (42).

En el caso de C. furens los criaderos están en los pantanos y se ha logrado obtener una reducción de hasta un 90 % realizando hoyos o zanjas y/o introduciendo tubería subterránea (42).

También se ha reportado un buen control mediante el uso de una emulsión de Dieldrin, la cual es rociada con equipo de fumigación manual siendo su efectividad de 1 lb/acre para 20 a 40 semanas y de 21 lb/ acre para 65 semanas (42).

En Inglaterra se obtuvieron buenos resultados utilizando una emulsión de BHC aplicada a 100 mg/pie², en pequeñas áreas de criaderos especialmente cuando la lluvia penetró profundamente. También se sugirió en esta temporada aplicar soluciones de DDT sobre lugares de descanso y áreas cercanas a las habitaciones; asimismo, el empleo de repelentes y aerosoles térmicos fueron efectivos en periodos cortos (42).

En Africa se reportó que por medio de la eliminación o tratamiento de los troncos de los plátanos que se encuentran cerca de los pueblos, se logra una considerable protección contra los moscos C. austeni y C. grahami (42).

DISTRIBUCION GEOGRAFICA

Esta filariasis producida por M. ozzardi, (Manson, 1897), Faust 1929, se encuentra distribuida en poblaciones rurales y en ciertas áreas tropicales del continente americano de las cuales abarcan (42):

América Central: Guatemala, Panamá (Provincia de Darién), y en nuestro país existe en la parte occidental de la península de Yucatán a pocos kilómetros de la ciudad de Campeche; es una franja de unos 40 Km de ancho por 100 Km de longitud; encontrándose focos endémicos en Tenabo, Tinun y Nichi (2) (Figura No. 2).

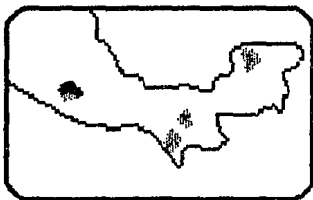


Figura No. 2

Islas del Caribe: Puerto Rico, Bahamas, San Kitts, Isla de Guadalupe, República Dominicana, Barbados, Santa Lucía, San Vicente, Trinidad, Haití (Bondos). (42) Fig. Núm. 3

América del Sur: Venezuela (Alto Orinoco), Guyanas Inglesa, Francesa y Holandesa, Surinam. Fig. 4

Norte de Colombia, Brasil, Argentina (Provincia del Norte Tucuman), Bolivia Fig. 5

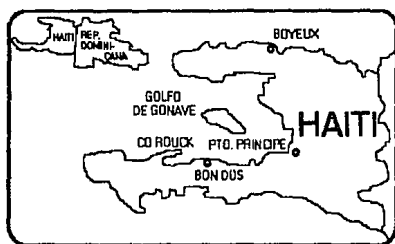


Figura No. 3



Figura No. 4



Figura No. 5

Brasil, principalmente el Amazonas y Territorio del Río Blanco. Fig. No. 6



Figura No. 6

Mansonella ozzardi

EPIDEMIOLOGIA

En un estudio realizado por C. Raccurt y R. C. Lowrie Jr. en 1980, a los habitantes de Bayeux, Haití, buscando microfilarias de M. ozzardi en muestras de sangre de 20 mm³ proveniente del lóbulo de la oreja, encontraron un 16 % de la población infectada y una característica importante fue el porcentaje bajo de infección (menor de 2%) entre hombres y mujeres menores de 20 años contra un porcentaje elevado (mayor de 50 %) en los grupos mayores de 20 años (38).

TABLA 1

Distribución de M. ozzardi por edad y sexo entre los habitantes del Bayeux, Haití.(38)

EDAD (AÑOS)	HOMBRES		MUJERES		TOTAL	
	No.	No. (%)	No.	No. (%)	No.	No. (%)
	EXAMI- NADO	INFEC- TADO	EXAMI- NADO	INFEC- TADO	EXAMI- NADO	INFEC- TADO
0-9	130	3(2.3)	162	3(1.9)	292	6(2.1)
10-19	180	1(0.5)	165	2(1.2)	345	3(0.9)
20-29	62	15(24.2)	78	9(11.5)	140	24(17.1)
30-39	43	13(30.2)	67	8(11.9)	110	21(19.1)
40-49	29	24(82.8)	62	16(25.8)	91	40(44.0)
50-59	37	25(67.6)	50	19(38.0)	87	44(50.6)
60+	46	29(63.0)	54	21(38.9)	100	50(50.0)
TOTALES	527	110(20.9)	638	78(12.2)	1165	188(16.1)

Varios autores han tratado de explicar la disparidad de los rangos de infección entre los grupos de edad más jóvenes y la población adulta, por ejemplo, Marinkelle y Germann trabajando en el Este de Colombia, donde el vector es una o más de una especie de Simulim, observaron que éstos insectos se encontraban en áreas restringidas de la jungla, donde los niños rara vez están en contacto con el vector por lo que afirman que la posibilidad de infección en estos grupos de edad fuera bajo. Se asume comunmente, que las actividades exteriores de los hombres los predisponen desde temprana edad a un contacto con el simúlido que dá como resultado una infección que se intensifica progresivamente con la edad debido a las repetidas picaduras hechas por el vector (38).

Las mujeres jóvenes a diferencia de los hombres están más restringidas a sus domicilios y a menos que ocurra una transmisión activa dentro de las villas, su contacto con el vector ocurre más tarde en su vida cuando empiezan a participar en las actividades domésticas. Para personas más adultas, lavar la ropa familiar en un arroyo cercano. Una mujer casada acompaña siempre a su esposo a los campos o al bosque donde ella puede ayudarle a preparar los alimentos para el grupo que trabaja. En estas circunstancias el riesgo de infección para la mujer es probablemente el mismo que aquel para el hombre (38).

Dichas actividades comunes pudieron explicar el porqué el predominio de la infección en mujeres mayores es similar a la de hombres mayores; aún si la

infección fué transmitida dentro de la villa. las actividades tradicionales domésticas las confinarían más hacia el interior, por lo tanto, se limita el contacto con el vector.(38)

La epidemiología de la transmisión sería diferente de alguna forma, en áreas donde los vectores de la mansonelosis son Culicoides, por ejemplo en Bayeux, Haití, donde el vector es C. furens y sus principales habitats alimenticios son los mangles y los pantanos los cuales acompañan a muchos poblados en esta área (38). Estas especies pican predominantemente al amanecer y al atardecer, cuando la mayoría de los habitantes se encuentran en sus hogares.

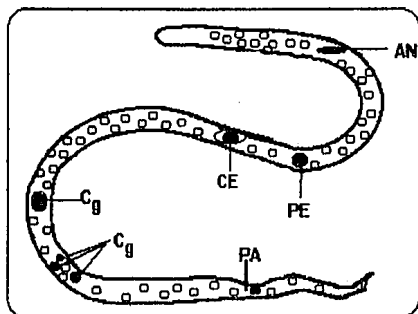
Se han reportado en Venezuela M. ozzardi y D. perstans., en el territorio, de Delta Amacuro ,la cual está alborde de la parte noroeste del estado de Bolívar, en este lugar, Beaver y otros autores encontraron un 15% de predominio del género M. ozzardi sobre D. perstans (11).

MORFOLOGIA

MICROFILARIAS

La microfilaria de M. ozzardi se localiza en la sangre circulante, carece de vaina y núcleo en el extremo caudal; mide de 185 μ a 200 μ de longitud por 7 a 8 μ de diámetro, es de cola aguda y no presenta periodicidad.

Su cutícula es estriada, tiene un poro excretor y un poro anal (18) Figura No. 7.



AN= Anillo nervioso
 PE= Poro excretor
 PA= Poro anal
 CE= Célula excretora
 Cg= Células genitales

Figura No. 7

Investigaciones realizadas por Moraes (1976), y Moraes et,al, (1978), demostraron que las microfilarias de M. ozzardi podían recuperarse no solo de sangre periférica sino de cortes de piel de los indígenas de Ticuna en Brasil; particularmente en pacientes con densidades elevadas de microfilarias (16).

Rachou (1954), y colaboradores, sugirieron tomar en cuenta la longitud de las microfilarias para su identificación.

Rachou (1954) y otros autores trabajaron con 200 muestras de extendidos de sangre comparando longitudes de microfilarias de M. ozzardi proveniente del Amazonas y de 2 especies de W. bancrofti provenientes del Noroeste (Belem) y del Sur (Florianapolis) de Brasil obteniendo el máximo, el mínimo y el promedio de longitudes de 224, 150 y 191 μ , respectivamente de M. ozzardi y 408, 224 y 292 μ respectivamente de W. bancrofti (7).

Concluyeron que la longitud del cuerpo de la microfilaria de M. ozzardi fue mas corta que la de W. bancrofti (7)

Fros (1956), comparó las microfilarias de M. ozzardi y D. perstans en extendidos de sangre fijados con alcohol, colectados de gente de Surinam obtuvo lo siguiente:

TABLA 2

MICROFILARIA	LONGITUD DE MICROFILARIA		
	Mín	Máx	Prom
<u>M. ozzardi</u>	110	232	163
<u>D. perstans</u>	152	207	185

Puntualizó que ambas microfilarias se diferencian por la terminación de la cola; la de M. ozzardi es afilada y delgada, desprovista de núcleo y la de D. perstans contiene núcleo al final y generalmente se engrosa como un palillo de tambor (42).

Sin embargo, Biagi y colaboradores, midieron la longitud de las microfilarias de M. ozzardi y encontraron longitudes menores comparadas a las reportadas por otros investigadores en otras áreas endémicas (7).

TABLA 3

Longitud de microfilarias de M. ozzardi reportadas.(m)

	Biagi y col.	Hackett(6)	Rachou (5)
Mínima	100	175	150
Máxima	180	240	244
Promedio	137	200	191

PARASITO ADULTO

Los parásitos adultos de M. ozzardi son gusanos largos y delgados, la longitud de la hembra es aproximadamente dos veces la del macho (31).

El número de anillos en el cuerpo es de uno a cuatro y se presentan con más frecuencia en las hembras (31).

Según Low (1902), los gusanos adultos de M. ozzardi se recuperaron en dos ocasiones; una vez por Daniels en 1899, de un indígena de la Guyana Inglesa, y otra por Dalgei, en 1899, de un nativo de Santa Lucía (42).

En los dos casos los gusanos se recuperaron de autopsias a partir de la cavidad abdominal en el mesenterio y en el tejido visceral adiposo (42).

De acuerdo a Faust (1929), el macho mide 38 mm de largo por 0.2 mm de ancho y su extremidad posterior es curva y puntiaguda (35).

Presenta un esófago de 0.89 mm de largo; un nervio anular de 0.18 mm que va desde el extremo anterior, una cola de 0.14 mm de largo, plana en forma de cinta, y se enrolla en espiral (figura 8.A.). El aparato reproductor consta de un tubo sencillo, los testículos están en la región del esófago, dos espículas: la izquierda de 0.4 mm de largo y es tubular (figura 8.A,B.) y la espícula derecha de 0.15 mm de largo y se enrolla en la parte media que es más ancha y termina en punta (figura 8.A.).

Tiene once papilas cloacales cinco a la izquierda y seis a la derecha (figura 8.C.). Una papila sencilla colocada al lado izquierdo posterior al círculo pericloacal y un área rugosa bien desarrollada que cubre la superficie ventral de la cola a partir de la cloaca anterior.

La hembra mide 70 mm de largo por 0.23 mm de diámetro, la cutícula es lisa (31).

Lee (1966), considera que la cutícula de los nemátodos es una variedad compleja de tres capas básicas que a su vez se dividen en otras.

La cutícula parece estar formada por colágeno y pequeñas cantidades de carbohidratos y lípidos (E.C. Faust).

La extremidad anterior es finamente redonda y no presenta bulbo en la cabeza (31).

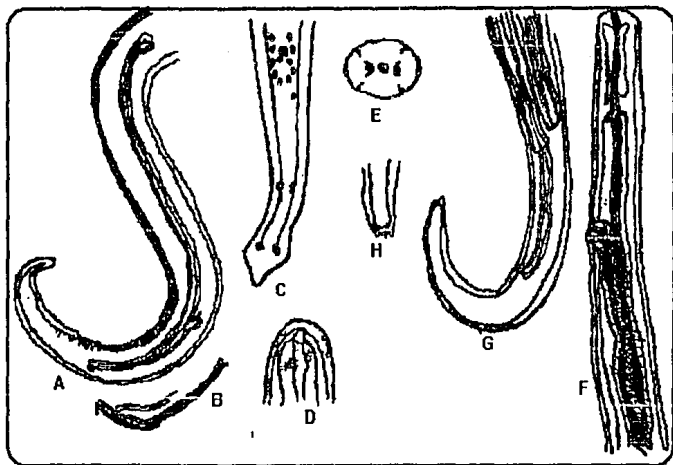


Figura No. 8

La placa cefálica tiene ocho papilas: dos dorsolaterales y dos ventrolaterales localizadas en la parte exterior y cuatro en el círculo interior de la placa (figura 8.D,E.).

Tiene un nervio anular de 0.24 mm, una vulva en la región del esófago que mide 0.58 mm y la base del esófago de 0.95 mm desde el extremo anterior (figura 8.F.).

El aparato reproductor consta de un músculo vaginal largo que en ocasiones se enrolla, una estructura ovoide grande y ramificaciones uterinas. Los ovarios son enroscados y ocupan el 5% de la parte posterior del cuerpo a nivel ano (figura 8.G.) (31).

La cola, en forma de cinta mide aproximadamente 0.22 mm y presenta cuatro papilas lobuladas terminales (figura 8.G,H.) esta dotada de dos apéndices carnosos laterales; es vivípara (35).

CICLO BIOLÓGICO DE MANSONELLA OZZARDI

El ciclo biológico de la filaria de Mansonella ozzardi comprende dos puntos: la ingestión de microfilarias en sangre o tejidos del huésped por el mosquito; estas microfilarias penetran en la pared del estómago y entran en la musculatura torácica del vector donde se acortan y se ensanchan adoptando la forma de salchicha, (6) después de la cual se desarrollan pasando por tres mudas.

En la primera (L1), ocurre una reducción de la microfilaria a 123 μ de largo por 15 μ de ancho, la terminal anterior es afilada y claramente redonda, el intestino es definido, y en algunos especímenes la cutícula se separa de la pared del cuerpo (figura 9.A) (46).

En la segunda muda (L2), la microfilaria mide 291 μ de largo por 23 μ de ancho; se observan esófago, intestino, y una porción de cutícula del primer estadio que generalmente se observa unida aún a la región posterior del orificio anal. Aunque la actividad es tardada, las larvas en el segundo estadio son capaces de concentrarse y enrollarse en espiral en forma considerable. La cubierta del ano se desprende de la cutícula (figura 9.B) (46).

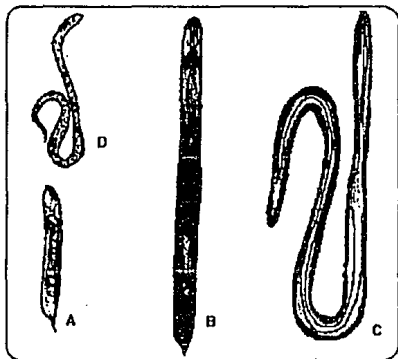


Figura No.9

En la tercera muda (L3), se observa al cabo de 7 u 8 días a temperaturas entre 23 y 27 °C, se convierten en larvas de 630 μ de largo por 18 μ de ancho; migran a la cabeza ejerciendo cierta presión, posteriormente las microfilarias salen de la proboscis del mosquito, estas microfilarias son la forma infectante que pasan al hombre en el momento de la picadura para quedar en contacto con la piel, a través de la cual penetran activamente para dirigirse a los linfáticos en el mesenterio y la grasa visceral donde crecen, llegan al estado adulto se fecundan las hembras y dan nacimiento a nuevas microfilarias que pueden repetir el ciclo (figura 9.C.D,10) (46).

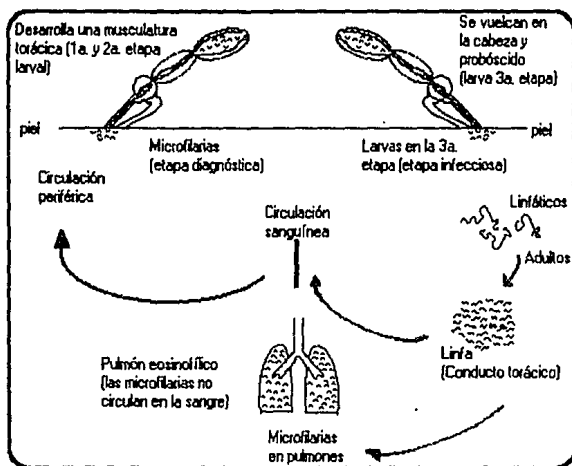


figura No.10

PATOGENIA

La mansonelosis es una filaríasis en la que no se ha descrito un síndrome o enfermedad definida y los pacientes solo manifiestan síntomas inespecíficos como urticaria, linfadenopatías, dolor articular, prurito, dolor de cabeza y muchos individuos infectados son aparentemente asintomáticos (30).

Algunos trabajos de estudios epidemiológicos sobre la infección causada por M. ozzardi en América Central y del Sur se han reconocido como síntomas no específicos por lo que el parásito se ha considerado como no patógeno, aun cuando las numerosas microfilarías estuvieran presentes en sangre circulante (42)

Biagi y Castrejon (1957), reportaron en la península de Yucatán que el parásito causa eosinofilia, especialmente en el estadio temprano de la infección y observaron en el 90% de la población infectada, parasitemias de hasta 900

microfilarías en 20 mm³ de sangre, que cursaban aparentemente asintomáticas (2).

Marinkelle y German reportaron, en Colombia que la mansonelosis no solo causa eosinofilia, sino severo dolor articular y por tanto es un problema de salud pública mayor en las áreas endémicas de la Comisaría del Vaupés (42).

Los gusanos adultos dañan poco a los tejidos conectivo del peritoneo. Eventualmente se notan hidrocele o crecimiento de ganglios linfáticos (8).

No hay síntomas específicos atribuibles a este gusano. Aunque la microfilaria suele estar en la sangre, no es inusitado encontrarla también fuera de los vasos, en la dermis. Sin embargo, en dichas circunstancias no se ha visto patología cutánea (8).

En un trabajo realizado por el Dr. Biagi en 4 poblaciones del estado de Campeche (5), anotó los síntomas que al parecer, presentaban con más frecuencia las personas a las cuales les interrogó; considerando arbitrariamente que la mansonelosis pudiera originar dichas molestias.

TABLA 4

FRECUENCIA DE ALGUNOS SINTOMAS EN PERSONAS CON MANSONELOSIS

	No.	%	No.de microfilarías en 20 mm ³ de sangre
SIN MOLESTIAS	9	43	1, 7, 10, 20, 53, 119, 251, 627, 667.
CEFALEA	7	33	30, 31, 58, 58, 84, 182, 408.
TOS, PRINCIPALMENTE NOCTURNA	4	19	14, 31, 182, 408.
DOLOR ABDOMINAL	3	14	7, 11, 80.
PRURITO	1	5	116

En base a los resultados reportados, Biagi 1956, concluyó que la mansonelosis pasa por ser asintomática y por lo tanto no se considera de importancia sanitaria (3).

Casi la mitad de los pacientes que examinó estaban libres de molestias, a pesar que tenían hasta 667 microfilarias por 20 mm³ de sangre. Esto no parece extraño dado que ocurre también en filariasis indudablemente patógenas para el hombre (3).

Los síntomas que dijeron tener el 57% de los pacientes portadores de microfilarias, pueden ser originados por otras causas y no se puede establecer su relación con la mansonelosis. Sin embargo, consideró que sería útil una evaluación clínica cuidadosa, cuando esta sea posible. Si bien parece no haber reacciones alérgicas ni perturbaciones mecánicas por la filarias adultas, hay la posibilidad de que las microfilarias pudieran causar pequeños focos inflamatorios, como en wuchereriosis (3).

La presentación de los síntomas mencionados no guarda relación con la microfilaremia (8).

Los parásitos adultos únicamente producen ligera reacción inflamatoria a nivel tisular. Su habitat es la cavidad peritoneal, en donde se desplazan por el tejido adiposo de las serosas (27).

La sintomatología es generalmente nula o escasa, ya que solo suelen presentarse en las etapas iniciales náusea, vómito, fiebre y ligero malestar general. Se ha dicho que puede generar hidrocele. La eosinofilia es constante principalmente en niños (27).

FRECUENCIA

La filariasis humana por M. ozzardi observada en nuestro país por Hoffman en 1930, en Yucatán (5).

Mazzoti, publicó en 1942 sus investigaciones hechas hasta entonces, mediante las cuales logró localizar nuestra área endémica en el lado occidental de la Península de Yucatán, abarcando el Norte el Estado de Campeche y un pequeño fragmento del Estado de Yucatán.

El citado autor registró el hallazgo de M. ozzardi en:

Santa Cruz, Santa María y Tancuñe, Hecelchacan del Estado de Campeche y en Chunchucul, Yucatán (5).

Obtuvo 329 gotas gruesas de 20 mm³ de sangre de personas residentes en las poblaciones de Castamay, Nilchí, Tinún y Tenabo situadas en la parte norte del estado de Campeche.

En la tabla 5 se anota el número de personas positivas y el porcentaje de personas infectadas, clasificándolas por edades, dado que encontró que el porcentaje de infección en una edad determinada era semejante en ambos sexos.

TABLA 5

AÑOS	TINUN			NILCHI		
	No. Pers.	No. Posit.	%	No. Pers.	No. Posit.	%
0-2	7	0	0.0	0	0	0.0
3-5	16	5	31.2	5	4	80.0
6-12	45	24	52.3	27	19	70.4
13-19	13	4	37.9	6	5	83.3
20-29	23	17	73.9	9	8	88.9
30-39	13	9	69.2	15	15	100.0
40-49	7	6	85.7	4	4	100.0
50-75	8	8	100.0	7	7	100.0
TOTAL	132	73	55.3	73	62	84.9

AÑOS	T E N A B O			T O T A L		
	No. Pers.	No. Posit.	%	No. Pers.	No. Posit.	%
0-2	0	0	0.0	0	0	0.0
3-5	3	0	0.0	24	9	37.5
6-12	23	1	4.3	95	44	46.3
13-19	14	6	42.8	33	15	45.4
20-29	13	9	69.2	45	34	75.5
30-39	15	11	73.4	43	35	31.4
40-49	13	10	76.9	24	20	83.4
50-75	10	9	90.0	25	24	96.0
TOTAL	91	46	50.6	296	181	61.1

No se encontró infección en niños de dos años o aún menores. Dean y col, encontraron infectados un niño de 5 meses y otro de un año de edad.

El porcentaje de infecciones, asciende al aumentar la edad hasta llegar a ser del 90 al 100% en individuos de más de 50 años (5).

La microfilaremia media por persona, en las diversas edades, es semejante para hombres y mujeres hasta los 29 años, pero a partir de los treinta años ésta es notablemente más elevada en los hombres (5).

Algunos estudios realizados en Colombia, demostraron que la frecuencia de mansonelosis es mayor en hombres que en mujeres y aumenta con la edad en ambos sexos (Kosek, W.I. 1983).

La curva de frecuencia de la infección se inicia a los tres años. A esta edad es igual la abundancia de parásitos en los dos sexos, pero después es

menos abundante en las mujeres pues éstas generalmente se quedan en las poblaciones y ya no van al campo o al monte exponiéndose menos a la transmisión (2) (Figura No. 11).

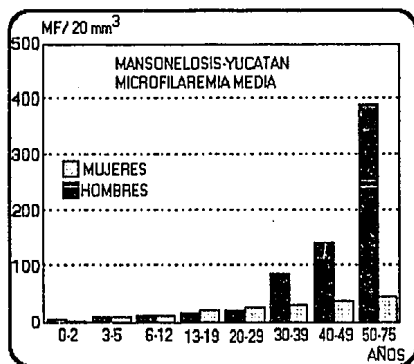


Figura No. 11

RÉSPUESTA INMUNOLOGICA

Los pacientes infectados con helmintos generalmente presentan una respuesta de niveles altos de anticuerpos de tipo IgE (14). Estos anticuerpos en sistemas experimentales han mostrado dar resultado no solamente de respuesta específica al parásito sino también de una activación policlonal específica de todas las células B, programadas para la producción de IgE (14).

Estos anticuerpos facilitan la acción de los eosinófilos que poseen receptores Fc para la IgE. Los eosinófilos al actuar sobre los parásitos se degranulan y producen la lisis de su cutícula. La discontinuidad de esa cutícula permite que el macrófago fagocite fragmentos del citoplasma del parásito que finalmente muere.

Otro mecanismo de defensa contra el parásito, controlado por la IgE, es el producido a través de la degranulación de los mastocitos en la submucosa del tracto gastrointestinal y que acarrea una gran trasudación del líquido y los movimientos peristálticos que favorecen la expulsión mecánica del parásito (40).

Los parásitos tienen características especiales desde el punto de vista de las infecciones. En primer lugar, cambian su expresión antigénica con mucha facilidad, y en esta forma producen infecciones crónicas contra las cuales la defensa es pobre, por que una vez que se ha producido un anticuerpo, el antígeno que lo indujo desaparece de la membrana del parásito y es reemplazado por un antígeno nuevo, permitiendo que el parásito actúe por unos días mientras se inicia la producción de anticuerpos contra ese antígeno. A este mecanismo se le ha llamado variación antigénica, y se efectúa por un pequeño cambio en la superficie de glucoproteína y residuos de monosacáridos.

Se han reportado de fracciones antigénicas en el parásito, parecidas a las del grupo sanguíneo del humano que no permiten que la respuesta inmune se exprese.

Finalmente se postula el fenómeno de "enmascaramiento" mediante las proteínas séricas del huésped fijadas de alguna manera a la superficie del parásito, lo cual hace pasar inadvertido frente a las células encargadas de la respuesta inmune por lo menos en la etapa en la que se encuentran en la circulación.

EOSINOFILIA TROPICAL

La eosinofilia tropical o también llamada enfermedad del pulmón eosinofílico es una respuesta inmunológica exagerada del huésped a la infección por filarias humanas, y es además un síndrome que se caracteriza por síntomas pulmonares tales como tos y estertores con escasa producción de

expectoración e imágenes radiológicas variables; también puede haber hipotermia de escasa importancia, pérdida de peso, linfadenopatía generalizada y hepatomegalia, sobretodo si aparece en niños (29)

La mayor parte de las veces los pacientes presentan manifestaciones frecuentes de hipersensibilidad inmediata, hay eosinofilia extrema (las cifras de leucocitos sobrepasan los 3 000 mm³ de sangre); elevación de IgE en suero (más de 1000 U/ml), hay títulos elevados contra los antígenos de filaria, Neva y Ottesen, 1978 (9); y el diagnóstico por medio de la respuesta a la DEC es por lo general rápida.

Las observaciones realizadas en grupos de población vulnerable que tienen exposición relativamente corta, pero importante, a las filarias indican que presentan episodios agudos de linfangitis (8).

La linfangitis está relacionada con el crecimiento de los gusanos dentro de los linfáticos. Todavía no se conoce el porqué de este proceso, en algunos, progresa hasta obstrucción linfática, depósito de colágeno y por último elefantiasis. Se entiende con mayor claridad la inmunopatología que acompaña al tratamiento de las microfilarias en los tejidos. En estas situaciones las respuestas alérgicas son más prominentes, con espasmo bronquial y síndrome de tipo asmático, que aparece cuando los pulmones son el órgano de choque. La respuesta celular hacia la microfilaria dentro de los tejidos es un absceso eosinofílico virtual (8).

Si se hace una biopsia de los ganglios linfáticos hipertróficos, a menudo se encuentran las microfilarias en los abscesos eosinofílicos que presentan los nódulos. El suero de pacientes con filariasis crónica, contienen factores bloqueadores, derivados del huésped capaces de inhibir la reacción de hipersensibilidad inmediata entre pacientes cuyos basófilos son sensibles a antígenos parasitarios (33).

Los datos de Erich A. Ottesen y V. Kumaraswami demostraron que tales factores bloqueadores en el suero son una característica regular de la respuesta del huésped a una infección filarial y que pueden caracterizarse como anticuerpos bloqueadores IgG (33).

Estos anticuerpos desarrollan de manera natural durante una filarisis crónica y aparecen funcionalmente similares para los anticuerpos bloqueadores descritos en individuos atópicos, especialmente cuando son tratados con inmunoterapia (desensibilización) (33).

Los basófilos y las células cebadas de los pacientes con eosinofilia tropical están sensibilizados con anticuerpos específicos antifilarias IgE. Por eso los leucocitos periféricos liberan grandes cantidades de histamina cuando se exponen a antígenos antifilariásicos humanos, no así cuando es ante parásitos no humanos de filarias. En algunas circunstancias cuando se ha extirpado tejido pulmonar de estos pacientes se han encontrado microfilarias (8).

Aunque los hallazgos y la respuesta al tratamiento indican infección por microfilarias, no se encuentran microfilarias en sangre; por eso a esta situación se le ha llamado filarisis oculta (8).

Spray & Tai en 1976, encontraron en los pacientes con eosinofilia tropical cuentas de 2×10^9 eosinófilos por litro, eosinófilos vacuolados con propiedades estructurales diferentes a las de un eosinófilo normal, por ejemplo: la presencia de un mayor número de vacuolas las cuales se concentran en la periferia de la célula y una disminución en la cantidad de los gránulos específicos con respecto a los eosinófilos normales (44).

Connell en 1968, describió los eosinófilos vacuolados en pacientes con alergia y desde entonces se han encontrado hallazgos similares en pacientes con eosinofilia asociada a varias enfermedades incluyendo eosinofilia tropical, leucemia linfática (44) y endocarditis de Löeffler (Spry y Tai, 1976) (44).

Las mejores descripciones de eosinofilia tropical se han dado a los reportes de Fridmot-Moller y Barton en 1940, y por Weingarten en 1943 (29).

En 1939, Meyers y Kouwenaar, describieron a varios pacientes con marcada eosinofilia, con o sin asma, en quienes no se encontraron microfilarias en sangre periférica pero estuvieron en nódulos linfáticos hiperplásicos (29).

Más tarde, Joe sugirió el termino "filariasis oculta", para describir las manifestaciones pulmonares y extrapulmonares de Infecciones filariales caracterizadas por extremada eosinofilia periférica y atrapamiento de microfilarias en los tejidos (29).

En algunas circunstancias la eosinofilia parece no ser exactamente reactiva como respuesta a una infección o estado alérgico, sino primaria y se constituye en un factor patogénico importante.

La respuesta inmunitaria en la filariasis participan muchos antígenos, tanto de los gusanos adultos como de las microfilarias. En pacientes con filariasis, a menudo hay complejos inmunitarios circulantes y también puede haber antígenos libres circulantes (8).

EOSINOFILIA EN MANSONELOSIS

La eosinofilia en la mansonelosis aparece en el 95% de los menores de 14 años, con o sin microfilarias; sin embargo, la eosinofilia mayor de 20 % es bastante frecuente en niños con mansonelosis (4).

En adultos, la eosinofilia mayor de 20% es frecuente en personas con esta filariasis.

Considerando la edad (tabla 6), Biagi y cols. (4), encontraron que la eosinofilia con mansonelosis es mas importante en los individuos más jóvenes y

puede estar ausente hasta en el 22 % de los casos de individuos de más de 50 años de edad.

La edad del individuo suele estar en relación con la edad de la filariasis dado que esta enfermedad se adquiere en los primeros años de la vida (5), por lo tanto se puede considerar que la eosinofilia es más intensa y más constante en los primeros meses o años de evolución de ésta infección.

También se ha encontrado con gran frecuencia, la eosinofilia en personas sin microfilarias. Se piensa que este dato pueda ser usado como índice endémico global de helmintiasis (4).

TABLA 6

Eosinofilia a diversas edades en personas con mansonelosis

Edades	3-5	6-12	13-19	20-29	30-39	40-49	50-75
No. de personas	9	45	18	28	32	17	22
% de casos con eosinofilia	100	97.8	94.4	96.4	93.8	82.4	77.5
% de casos con eosinofilia mayor de 20%	22.2	40	37.9	14.3	5.5	5.9	4.5
Promedio de eosinófilos	16.2	16.8	15.7	13.3	12.4	12.6	11.0

Por análisis estadístico de los datos reportados por Rachou, la microfilaria parece demostrar una periodicidad semanal diurna (Sasa y Tanaka, 1974), Restrepo (1962), en Colombia reportó la microfilaria de M. ozzardi exhibe una apariencia subperiódica con un máximo a las 8 de la mañana y un mínimo a las 8 de la noche (42).

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de M. ozzardi en el hombre generalmente se realiza por medio de la demostración de la microfilaria en la sangre periférica (42).

Las microfilarias deberían ser diferenciadas de aquellas otras especies de filarias por las características morfológicas.

Los siguientes métodos describen los estudios que se han realizado para su aislamiento e identificación.

A) EXAMEN DIRECTO

En general, el examen directo es un preliminar para identificar microfilarias de cualquier especie.

Las microfilarias de M. ozzardi pueden encontrarse fácilmente en suero, por sus movimientos en el examen, en fresco (es indispensable utilizar cubreobjetos, pues la iniciación de la desecación las inmoviliza) (7).

B) TECNICAS DE CONCENTRACION

Los métodos de concentración de microfilarias son de utilidad cuando los pacientes presentan bajas densidades de microfilarias en sangre (37).

Se realizan tomando 0.5 ml de sangre venosa adicionando 4.5 ml de formol al 2% o ácido acético 2%, posteriormente se observan los sedimentos en fresco y se realizan preparaciones teñidas con Giemsa. Las muestras tomadas con formol, ácido acético y alcohol 70% caliente o frío, se conservan en buenas condiciones durante 8 meses (7).

Parece que las microfilarias se conservan mejor y el sedimento es más claro con formol al 2% (7).

Las soluciones de ácido acético y formol, al ser hipotónicas aumentan de manera notable el tamaño de las microfilarias.

Por lo anterior, estos procedimientos presentan la desventaja de alterar las características morfológicas de las microfilarias (21).

En general, los métodos de concentración no son satisfactorios para el aislamiento de un gran número de microfilarias, por el tiempo se requiere para su purificación, el bajo índice de recuperación y la toxicidad de los reactivos empleados (47).

Sin embargo, en la necesidad de obtener resultados acerca del curso de los estadios larvarios en los vectores artrópodos Robert Lowry en 1980, trabajó una técnica de inmovilización de microfilarias utilizando dimetilsulfóxido (DMSO) en solución al 10 % (21).

Ellos pensaron inicialmente que las larvas iban a morir al ser expuestas a esa concentración; sin embargo, cuando las removieron a esa concentración y se colocaron en una placa con solución amortiguada de fosfatos (PBS), las larvas recobraron su actividad normal y desarrollaron a su estado adulto (21).

Con la aplicación de este método en estudios morfológicos del desarrollo de estadios larvarios, la integridad de las mismas permanece inalterable; comparada con los métodos que involucran la fijación total de las larvas (21).

Las técnicas más útiles para concentrar y examinar mayores cantidades de sangre son:

B.1) la técnica de concentración de Knott

B.2) el método de filtración a través de membrana

M. ozzardi puede aislarse utilizando la técnica de Knott, la cual, parece ser la mejor de las técnicas para detectar microfilarias, especialmente cuando se sospecha una infección leve (37).

Con esta técnica se hemolizan eritrocitos y se concentran leucocitos y microfilarias.

Se procede a obtener un mililitro de sangre mediante punción venosa y se coloca en un tubo de centrifuga que contenga 10 ml de formol al 2%, se mezcla y se centrifuga durante un minuto a 1,500 rpm. Se descarta sedimento se realiza un frotis grueso, se deja secar y posteriormente, se tiñe con colorantes de Wright o de Giemsa (23).

Al menos en algunas áreas endémicas, parecen existir muchas personas mostrando microfilarias en niveles extremadamente bajos.

Marinkelle y German (1970), en Colombia encontraron un 96.1% de 332 indígenas adultos examinados en la comisaría del Vaupés como positivas para la microfilaria; cerca del 70% de los casos positivos, sin embargo, fueron diagnosticados por el método de concentración de Knott y aquellos que mostraron microfilarias en extendidos sanguíneos de 20 mm³ fueron solamente cerca del 30% del total de casos positivos (46).

El otro método clásico de diagnóstico para detectar microfilarias en baja densidad en la sangre es el de filtración por membrana y ha sido utilizado con éxito en estudios de campo.

Consiste en coleccionar sangre en tubos que contengan citrato de sodio al 3.8 % (20 % por volumen de muestra de sangre) (23).

Se coloca un filtro Nucleopore de tamaño de poro 5 µm y un adaptador swinney; se conecta al adaptador una jeringa de plástico desechable de 20 a 50

ml; se agregan varios mililitros de solución salina fisiológica al cilindro que está en posición vertical con la abertura hacia arriba (23).

Por último se adicionan de 2 a 4 ml de muestra de sangre a la solución salina y se hacen pasar por el filtro la mezcla de sangre y la solución salina Dennis y Kean, 1971 (23).

Los procedimientos de purificación muy largos probablemente dañan a las microfilarias, ocurriendo una significativa disminución en el porcentaje de microfilarais activas en el suero, mediada por la adherencia de leucocitos esto se lleva a cabo 16 horas después del aislamiento (47).

C) Otros métodos cuentan con la separación de Ficoll-Paque; El método descrito por M. Van Hoegaerden para purificar microfilarias utilizando un gradiente de Percoll discontinuo seguido por filtración sobre filtro Millipore de éster de celulosa presenta ventajas de rapidez, fácil manejo y la posibilidad de obtener organismos viables bajo condiciones estériles (47).

D) PLACAS FINAS Y GRUESAS DE TINCION

Se toman a cada individuo una gota gruesa de 20 mm³ de sangre, medidos con pipeta para hemoglobina, y las preparaciones se tiñen con Giemsa.

En las películas de sangre pueden encontrarse esporas transportadas por el aire de Helicosporus fungi; ya que se asemejan superficialmente a las microfilarias (Donaldson y Norman, 1955) (8).

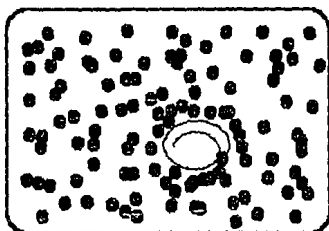


Figura No. 12

En la observación de la gota gruesa teñida se observan las características estructurales de las microfilarias, necesarias para la identificación específica.

En gotas gruesas hechas con sangre oxalatada, guardada a temperatura ambiente varias horas y conteniendo microfilarias inmóviles, Biagi y col, encontraron que un buen número de larvas tenían leucocitos adosados en su superficie, especialmente eosinófilos. Además de que la nitidez de sus estructuras se fue perdiendo (4).

La presencia de mayor número de eosinófilos, cerca de las microfilarias, en gota gruesa, fué observada por Maier para Loa loa, D. perstans y por Schmid y Dassanayake para W. bancrofti, se supone que es debido a un quimiotactismo (4) (Figura No.13).

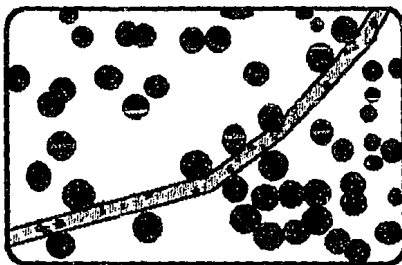


Figura No. 13

En la sangre capilar obtenida por punción dactilar o con sangre venosa oxalata conservada a temperatura ambiente, las microfilarias mantienen su movilidad cuando menos 12h (7).

OTROS METODOS DE DIAGNOSTICO

E) MICROFILARIAS DE Mansonella ozzardi EN BIOPSIAS DE PIEL

Las microfilarias de M. ozzardi se detectan frecuentemente en sangre periférica generalmente en bajo número. Sin embargo, algunos investigadores han reportado que se encuentran también en la piel (10).

Estos hallazgos se han limitado en cortes de piel, o más específicamente en vasos sanguíneos pequeños, encontrados en las capas reticular y papilar de la dermis (10).

La presencia de microfilarias en la piel se conoció primeramente en los indígenas de Brasil, por Rachou (1957), y fue confirmada más tarde por Moraes (1976), y Moraes et. al (1978), quienes utilizaron la técnica de cortes de piel que normalmente se emplea para oncocercuasis (28).

Nelson y Davies, quienes encontraron que las microfilarias de M. ozzardi estaban concentradas en capilares de la piel de individuos infectados en Trinidad, sugirieron que puede ser un patrón característico de la distribución de la microfilaria en la piel como una adaptación al sitio de la picadura del vector (25).

Este fenómeno se ha mostrado para especies de microfilarias de Onchocerca spp. que característicamente viven en la piel (25).

No solamente esas investigaciones mostraron la ausencia de un foco de oncocercuasis, en este país, sino que sugirieron la necesidad de estudiar la

relación entre las densidades de las microfilarias de M. ozzardi en la piel y el sistema sanguíneo de los pacientes infectados (25).

Si dicho efecto de concentración ocurre en capilares de la piel y su relación a los hábitos de alimentación del vector entonces las microfilarias no estarán distribuidas por igual en la sangre, siendo más densa en sangre capilar que en sangre venosa y por lo tanto las densidades de microfilarias en sangre capilar y cortes de piel estarán relacionadas (25).

Se ha encontrado una densidad elevada o mayor de microfilarias en sangre obtenida del lóbulo de la oreja que aquella obtenida por punción capilar en los dedos o en la región escapular (omóplato, glúteos), se debe a dos razones: los capilares del lóbulo son más estrechos que los del dedo impidiendo el paso de las microfilarias por la red capilar, hay una respuesta termotáctica por parte de las microfilarias a los capilares relativamente templados del lóbulo de la oreja por lo que su concentración es mayor en esta zona (27).

Estudios de un grupo pequeño de pacientes infectados por microfilarias de M. ozzardi se encuentran en los capilares superficiales de la piel y son menos probable de encontrarse en sangre venosa cada vez que se utilizan núcleos Nucleopore.

Experimentos de transfusión humana verifican que las microfilarias de M. ozzardi así como aquella de D. perstans pueden persistir por más de dos años después de la transfusión (49).

Las consecuencias de transfusión de microfilarias, por tanto están limitadas a hipotéticas reacciones alérgicas del huésped, a las microfilarias o a las reacciones inflamatorias tardías, así las microfilarias son atrapadas en los tejidos (49).

F) DIAGNOSTICO SEROLÓGICO

Las pruebas serológicas son auxiliares en el diagnóstico de infecciones ocultas tales como larva migrans visceral, cisticercosis y filariasis (41).

F.1) PRUEBAS SEROLOGICAS CUTANEAS

Fueron Talafiero y Hoffman en 1930 los primeros en utilizar la prueba de intrademo-reacción (IDR) en filariasis.

Biagi (1956), condujo un estudio de inmunodiagnóstico en México con pruebas de piel y precipitinas (3).

El antígeno utilizado para la prueba en piel, (IDR) fue un extracto de Dirofilaria immitis al 1:8000, (enviado por el Dr. H. Floch, director del Instituto Pasteur de la Guyana Francesa). Se inyectó 0.1 ml por, vía intradérmica, en la cara anterior del antebrazo. Se hizo la lectura a los 15, 20 y 30 minutos y a las 24 horas, anotando en milímetros el diámetro de la pápula.

También realizó IDR semejantes en adultos jóvenes sanos, que nunca habían vivido en áreas endémicas de ninguna filariasis.

Encontró una reacción positiva de unos 6 mm de diámetro, en 13 de 17 casos de pacientes que portaban microfilarias de M. ozzardi (42).

La prueba fué considerada de poco valor diagnóstico para mansonelosis debido a que para algunos autores, el criterio de positividad en las reacciones fué variable.

Fairley observó pápulas mayores de 25 mm; Alhadeff las observó de más de 29 mm; Mazzotti y Osonio y Floch consideraron como positivas aquellas reacciones de más de 5 mm, y para Wright y Murdock fueron positivas cuando la pápula fué de 3 mm, mayor que la de una IDR testigo con solución salina isotónica (3).

La interpretación de las pruebas serológicas cutáneas para el diagnóstico de filariasis es confusa, debido a la naturaleza compleja de los antígenos que acompañan al parásito, así como el hecho de que la gente supuestamente infectada, a menudo no tiene microfilaremia (41).

La prueba cutánea de tipo inmediato, probablemente deba volver a investigarse, junto con otras valoraciones inmunológicas de hipersensibilidad inmediata como la de liberación de histaminas de los basófilos sensibilizados por IgE (41).

F.2) Con respecto a las pruebas de precipitación trabajó con sueros de pacientes infectados por microfilarias de M. ozzardi en 4 de las poblaciones de Campeche (3).

Colocó en tubos de 6 mm de diámetro, 0.1ml de suero y 0.1ml de extracto al 1:100 de Fasciola hepática, Taenia solium, Cysticercus cellulosae, Ascaris lumbricoides, A. lumbricoides suum, Toxocara canis, Ascaridea columbae y el ya mencionado D. immitis (3).

TABLA 7

REACCIONES DE PRECIPITACION EN MANSONELOSIS

No. mf en 20 mm ³	F.h.	T.s.	Antígeno al 1:100				
			C.c.	A.1	A.1.s.	T.c.	A.c.
10	-	-	-	-	-	-	-
31	-	-	-	-	-	-	-
182	-	-	-	-	-	-	-
183	-	-	-	-	-	-	-
667	-	-	-	-	-	-	-

Antígeno Dirofilaria immitis

No.mf en 20 mm ³	1:100	1:1000	1:2000	1:5000
10	+	+	-	-
31	-			
182	-			
183	-			
667	+	+	+	+

Las abreviaturas corresponden a los nombres de los parásitos.

Se encontraron reacciones de precipitación positivas en menos de la mitad de los sueros de personas con mansonelosis frente al antígeno de D. immitis. Las reacciones fueron negativas con los antígenos de los otros helmintos; es decir que no hubo reacciones cruzadas (3).

Algunos de los métodos utilizados para diagnóstico serológico de rutina y para estudios epidemiológicos son:

F.3) Pruebas evaluadas:

Pruebas de aglutinación, Floculación de bentonita (BF),

Hemaglutinación indirecta (IHA), Inmunofluorescencia indirecta.

F.4) Pruebas descritas en la literatura:

Látex, inmunolectroforesis, conrainmunolectroforesis, ELISA.

F.5) Pruebas experimentales :

Fijación de complemento.

Las pruebas de IHA y BF, con antígenos preparados a partir de Dirofilaria immitis adulta, son utilizadas en el diagnóstico de rutina de filarías. La sensibilidad de estas pruebas varía con la historia clínica del paciente, y la especificidad puede no ser satisfactoria (41).

Uno de los problemas más conocidos y que aún no ha sido resuelto en el diagnóstico inmunológico de infecciones por helmintos es la reactividad cruzada entre antígenos de diferentes especies parasitarias (Fullerbon, 1928; Kagan, 1974, 1979; Ambroise-Thomas 1980) y entre los diversos antígenos de diferentes estadios de desarrollo de las mismas especies (Maizels, et al 1983) (15).

Por lo que en las pruebas serológicas para anticuerpos de filarías los antígenos comunes de otros parásitos helmínticos suelen producir reacciones cruzadas de anticuerpos, y los títulos bajos no son confiables para el diagnóstico de infección por filarías; sin embargo, las concentraciones muy altas de anticuerpos antifilarías, pueden indicar infección por filarías, sobre todo para pacientes que no presentan microfilarías circulantes (41).

El resultado de la reactividad cruzada se ha estudiado por diferentes técnicas tales como: inmunodifusión, inmunoelectroforesis, fijación del complemento y hemaglutinación (Ambroise-Thomas, 1980).

La prueba de IF se ha estudiado recientemente por Pinon y Gentilini, Ten Eyck y Ambroise-Thomas y Kien-Troung.

Utilizando cortes congelados de D. viteae, Ambroise Thomas y Kien-Troung encontraron un 90 % de sensibilidad y una reacción de grupo con todas las especies de filarías. El antígeno homólogo reaccionó a mayor título que el heterólogo.

Ten Eyck, empleó cortes congelados de O. volvulus, encontrando que la prueba IF, posee una sensibilidad comparable a la de la biopsia cutánea para el diagnóstico de la oncocercosis (41).

Niel y cols., comprobaron que el antígeno de Ascaris suum reaccionaba en la prueba DD para filariasis.

La prueba ELISA se ha utilizado en estudios serológicos de un gran número de infecciones parasitarias importantes (Voller et al, 1976), pero está limitada en la mayor parte a la detección de anticuerpos de clase IgG e IgM (12).

Katz et al, detectaron niveles altos de anticuerpos a antígenos filariales utilizando el método ELISA empleando antígenos solubles derivados de los antígenos filariales de B. malayi. Sin embargo éste método se limita a detectar anticuerpos de clase IgG e IgM, por ésta razón se ha investigado el método radioinmunoanálisis en fase sólida no competitiva (SPRIA), en el cual se detectan anticuerpos IgG e IgE en forma satisfactoria (30).

La introducción de procedimientos más recientes se basa en el marcaje radiactivo y la inmunoprecipitación que no solamente se basan en la valoración cuantitativa de anticuerpos sino también en el análisis cualitativo del problema de la reactividad cruzada. La mayor ventaja que ofrece esta prueba son las cantidades mínimas de anticuerpos que se requieren y el alto grado de sensibilidad alcanzada (15).

La introducción de técnicas inmunoblotting ofrecen una nueva herramienta fuerte para el análisis cualitativo de la inmunoreactividad de infecciones por helmintos en suero; ya que ofrecen la ventaja de estudiar las diferentes subclases e isotipos de anticuerpos en un gran panel de antisueros simultáneamente bajo condiciones estandarizadas (15).

La aplicación de técnicas celulares inmunes constituye la mayor innovación en el diagnóstico de la filariasis.

Pinon y Gentilini, han aplicado la prueba de rosetas y la de inhibición migratoria de leucocitos periféricos, comparando estas técnicas de hipersensibilidad celular con las pruebas de IF e IHA mediante el uso de sueros de 15 pacientes con filariasis.

Los sueros que fueron negativos en las pruebas de IHA e IF, resultaron positivos con los otros métodos. Bloch Michel y Waltzing han trabajado también con la técnica de rosetas en la detección de filariasis pero advierten que hasta tanto se disponga de antígenos más purificados, los resultados de la prueba son discutibles (41).

Las pruebas serológicas se han considerado como medios de diagnóstico efectivos para infecciones de M. ozzardi pero su uso en áreas endémicas se ha restringido (17).

Katz analizó la reactividad serológica, de pacientes que residen en Bayeux Haití, un foco endémico de M. ozzardi. Los individuos con microfilaremia y sin microfilaremia fueron serológicamente reactivos a antígenos filariales de M. lewellyni, B. pahangi y D. immitis, y frecuentemente a los antígenos no filariales de A. lumbricoides por cualquiera de las dos pruebas ELISA o IFA (17).

TRATAMIENTO

El tratamiento de la mansonelosis se ha efectuado con diferentes fármacos, entre los cuales se pueden mencionar: el levamisol, un compuesto imidazólico que se utilizó inicialmente como antihelmíntico intestinal y posteriormente se encontró que tenía propiedades inmunorreguladoras, aunque en algunos aspectos se considera una droga controvertida en el campo inmunológico (39).

El levamisol tiene acción por sí solo para disminuir o desaparecer la microfilaremia de M. ozzardi, cuando se administra 2.53 mg/kg (150 mg para adultos) diariamente más de treinta días (39). El determinar eosinofilia sirve para dar seguimiento al tratamiento pues la microfilaremia coincide con la elevación de los eosinófilos circulantes, que al desaparecer las microfilarias, la eosinofilia baja a niveles normales (39).

Pérez y col., en 1980, publicaron sus experiencias con el levamisol en el tratamiento de filariasis por W. bancrofti, observando una rápida disminución de las microfilarias circulantes; el 87.5% de ellos llegaron a ser negativos y el resto persistieron positivos con microfilaremia baja.

Mar y Zaman, obtuvieron una experiencia similar, pero la desaparición de las microfilarias dependió del número de días que recibieron la droga. Otros autores, informaron efectos potenciadores en su acción contra las filarias del levamisol con DEC (dietilcarbamacina), para W. bancrofti (39).

También consiguieron efecto potenciador del levamisol con mebendazol para O. volvulus y D. perstans (39).

Los reportes de la acción microfilaricida de la DEC sobre M. ozzardi son contradictorios. En México, Mazzotti (1948) reportó la falla para reducir la microfilaremia cuando administró una dosis de 8 mg/kg diariamente por 30 días.

Sin embargo, Montestruc et. al. (1950), notó una rápida desaparición de microfilarias en sangre de pacientes de Martinique y Guadalupe cuando trató por 10 días a la misma dosis (1).

C. F. Bartholomew en 1978, presentó un estudio del efecto de la DEC sobre M. ozzardi en un hospital en Trinidad., trabajó con 8 voluntarios, de los cuales 2 personas estaban infectadas con W. bancrofti (1).

El mebendazol (Jansen Pharmaceutica) se ha utilizado con buen resultado en el tratamiento de filariasis linfáticas Onchocerquiasis (48) y Mansonelosis (Maertens and Wery, 1975; Walhgren, 1982; Walhgren and Frolov, 1983) (48).

Como se han informado efectos antifilaríasicos del mebendazol para otras filarias distinta a M. ozzardi, se sugiere ensayar la asociación del levamisol y el mebendazol, para evaluar la posibilidad de acortar el tiempo de tratamiento (39).

Aunque se han observado reacciones adversas al levamisol, especialmente en tratamientos prolongados (39).

El siguiente fármaco es la ivermectina la cual pertenece a una familia de drogas recientemente descubierta, las avermectinas (9).

Las avermectinas se encontraron en un caldo de fermentación de uno de los cultivos de actinomicetos del Instituto de Kitasato, Japón. El actinomiceto es el llamado Streptomyces avermitilis (9).

La ivermectina es una lactona macrocíclica semisintética y es altamente efectiva contra una amplia variedad de helmintos, y de manera especial, en el tratamiento de onchocerquiasis y la filariasis bancroftiana (8).

Algunas propiedades biológicas incluyen los efectos sobre receptores ácido γ -amino butírico de la filaria (30).

Se han reportado casos en el oeste de la India donde la ivermectina reduce el número de microfilarias en la piel de pacientes ligeramente infectados (9).

CONCLUSIONES

En base a los estudios realizados se concluye que:

- La edad y el sexo de los pacientes es determinante para que la enfermedad se manifieste en una mayor incidencia, principalmente en los grupos de edad masculina entre 50 y 75 años.
- Existen diversos métodos descritos en la literatura para efectuar el diagnóstico aislamiento e identificación de M.ozzardi y se emplean tomando en cuenta el estadio de la enfermedad.
- Dado que la microfilaria no presenta periodicidad no es fácil detectarla por lo que el método de concentración de Knott es de gran utilidad cuando se encuentran bajas concentraciones de microfilarias en la sangre.
- Sin embargo pueden utilizarse alternativamente métodos como el de biopsias de piel.
- Las pruebas intradérmicas no son representativas debido a que el parásito presenta variación antigénica.
- En lo que respecta a las pruebas serológicas se consideran efectivas en el diagnóstico de la enfermedad debido a que Mansonella ozzardi presenta reactividad cruzada con antígenos de otros parásitos tales como la Dirofilaria immitis y Brugia pahani.
- El tratamiento de la enfermedad con los fármacos estudiados son prolongados pero efectivos.

Dichos fármacos son el Mebendazol y el Levamisol.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- El control de la enfermedad se efectúa erradicando al vector el cual transmite la microfilaria metacíclica, empleando fumigaciones en las áreas donde se encuentran los criaderos así como el uso de aerosoles en las casas de los habitantes de las áreas endémicas.
- Empleando los métodos mencionados anteriormente, aunados al tratamiento de los pacientes infectados, se podrá lograr la erradicación de la enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- C.F. Bartholomew, M.B. Nathan, E.S. Tikasingh
The failure of Diethylcarbamazine in the treatment of Mansonella ozzardi infections
Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, Vol. 72,
No. 4, 1978.
- 2.- Biagi F.
Enfermedades Parasitarias
Ed. La Prensa Médica Mexicana
México, D.F., Reimpresión 1988.
- 3.- Biagi, F.
Observaciones sobre Mansonelosis en la península de Yucatán. II. Manifestaciones Clínicas, Reacciones intradérmicas y de Precipitación.
Medicina Revista Mexicana.
1956.,36(761): 545-548.
- 4.- Biagi, F.
Observaciones sobre Mansonelosis en la Península de Yucatán. III. La fórmula leucocitaria.
1957, Tomo XXXVII. Núm 768, Marzo 125-128.
- 5.- Biagi F.
Observaciones sobre Mansonelosis en la Península de Yucatán. I. Frecuencia.
Medicina Revista Mexicana.
1956, núm. 760 Tomo XXXVI., 521-526.
- 6.- Biagi F., Tay J.
Observaciones sobre mansonelosis en la Península de Yucatán. V. Culicoides furens como transmisor.
Medicina (Rev Méx), México Agosto 25 de 1958.
- 7.- Biagi, F.
Observaciones sobre Mansonelosis en la Península de Yucatán. IV. Diagnóstico Parasitológico y longitud de las microfilarias.
1957, Tomo XXXVII. Núm 769, pag 1-3.
- 8.- H.W. Brown
Parasitología Clínica
Editorial Interamericana
5a Ed. 1985, México, D.F. pp., 153-170

- 9.- Campbell W.C., Fisher M.H., Stapley E.O.
Ivermectin: A potent new antiparasitic agent.
Science Vol 221 Agosto 1983.823-828.
- 10.- A.Ewert., J.H.Smith., A.Corredor
Microfilariae of Mansonella ozzardi in human skin biopsies.
Am.J.Trop.MedHyg.30(5),1981,pp988-991
- 11.- Godoy G.A., Volcan G., Medrano C.
Mansonella ozzardi infections in indians of the southwestern part of the state of Bolivar, Venezuela.
Am.J.Trop.Med.Hyg.,29(3),1980.,373-376.
- 12.- Hamilton G. Robert., Hussain Rabia.
The quantitation of parasite-specific human IgG and IgE in sera: Evaluation of solid-phase RIA and ELISA methodology.
Journal of immunological methods
44(1981)..pp 101-104
- 13.- Hawking, Frank.
Chemotherapy of Filariasis.
Antibiotics Chemotherapy ,1981.,Vol.30.pp 135-162.
- 14.- Hussain. H., Otessen, E.A.
IgE Responses in Human Filariasis. II. Qualitative Characterization of Filaria-specific IgE.
The Journal of Immunology., Vol 131., Núm 3, Sep.1983.
- 15.- Hussain Rabia, Ottesen A.Eric
Comparison of immunoblot and immunoprecipitation methods for analyzing cross-reactive antibodies to filarial antigens.
Journal of Immunological Methods, 84(1985), pp 291-301.
- 16.- Smuth, J.D.
Introduction to animal parasitology. Chapter XXIX: Phasmid Nematoda:
Spirurata, Camallanata
The English Universities Press, Co., London, 1962,pp 338-344
- 17.- Katz P. Stephen.
Raccurt P. Christian., Lowrie C. Robert Jr.
Mansonella ozzardi in Haiti. IV. Evaluation of antibody Reactivity to Heterologous antigens.
Am. J. Trop. Med. Hyg., 35(2), 1986, p. 303-307.

- 18.- R.C. Lowrie Jr., C. Raccurt.
Mansonella ozzardi in Haiti. II. Arthropod Vector Studies.
Am.J.Trop.Med.Hyg., 30(3), 1981, pp 598-603.
- 19.- R.C.Lowrie Jr.,Ch. Raccurt.
Assessment of Culicoides barbosa as a vector of Mansonella ozzardi in Haiti.
Am.J.Trop.Med.Hyg. 33(6), 1984, p. 1275-1277.
- 20.- R. C. Lowrie Jr. y T.C., Orihel.
Culicoides variipennis, a laboratory vector for the Amazon form of Mansonella ozzardi
Am.J.Trop.Med.Hyg., 31(1),1982.,pp 166-167
- 21.- Lowrie, A.C., Eberhard M.L.
A New Technique for Immobilizing Filaria Larvae using Dimethyl Sulfoxide (DMSO).
J.Parasitol. 1980; 66(1): 169-170.
- 22.- García, Lynne Shore
Manual de Diagnóstico parasitológico
Laboratorio Clínico 2a Ed editorial médica panamericana, México, D.F. 1986,
pp116-120
- 23.- Markell, K. Edward., Vogue Marietta
Parasitología, Diagnóstico, Prevención y tratamiento,
Editorial Manuaal Modemo, México. D.F., 1984, 281,282,290.
- 24.- A.P Moraes M.
Mansonella ozzardi no território federal de Roraima, Brasil.
Distribuição e achado de um novo vetor na área do rio Surumu.
Mem. Inst. Oswaldo Cruz., Rio de Janeiro, Vol.
80(4):395-400.,1985.
- 25.- M.A. P.Moraes.,A.J.Shelley.,
The concentration of Mansonella ozzardi microfilariae in skin apillaries.
Trans. Roy. Soc, Tro, Med. Hyg. Vol 77 No.4, 463-466., 1983.

- 26.- Nathan, M.B., Bartholomew, C.F.
The detection of Mansonella ozzardi microfilariae in the skin and blood with a note on the absence of periodicity.
Trans Roy, Soc, Trop. Med, Hyg., Vol 72, Núm.4 1978
- 27.- M.B. Nathan., C. Raccurt.
Higher concentrations of microfilariae in capillary blood from the ear lobe than from the finger in Wuchereria bancrofti and Mansonella ozzardi infections.
pp324-355J. Trop. Med. Hyg., 30(4), 1981, pp 790-794.
- 28.- Nathan, M.B.
A comparison of Mansonella ozzardi microfilaria densities in the blood and in skin snips from three areas of the body.
Trans. Roy. Soc, Trop, Med, Hyg., Vol 73 Núm 3 1979.
- 29.- Neva, F.A., Ottesen, E.A.
Current Concepts in Parasitology. Tropical (Filarial)
Eosinophilia. Medical Intelligence. The New England Journal of Medicine, 1978,
298(20), pp1129-1131
- 30.- Nutman T. B.
Ivermectina in the successful tratment of a patient with Mansonella ozzardi infection
The Journal of infection diseases
1987; 156(4): 662-665
- 31.- Orihel Thomas C., Eberhard Mark L.
Mansonella ozzardi a redescription with comments on its taxonomic relationships.
Am. J. Trop. Med. Hyg., 31(6), 1982. pp1142-1147.
- 32.- T.C. Orihel., R.C. Lowrie
Susceptibility of Laboratory Primates to Infection with Mansonella ozzardi from man.
- 33.- Otessen, E.A Kumaraswami, R.P., Poindexter, R.W., Tripathy, S.P.

Naturally occurring blocking antibodies modulate immediate hypersensitivity Responses in Human Filariasis
The Journal of Immunology., Vol 127. Núm 5., Nov, 1981

34.- Craig & Faust.

Parasitología Clínica. Salvat editores. Barcelona, España, 1974.
p.p391-392.

35.- Soberon y Parra G., Pelaez Fernández, D.

Las Filarias en "Nociones de parasitología Médica y parasitología Tropical".
Capítulo XXV. Ed. Francisco Mendez Oteo, México D.F. 1975. 324-336.

36.- Raccurt Christian., Bony Jacques.

Défaut de réponse des microfilaries M.o. au test de provocation par le diéthyl-carbamazine
Bull.Soc.Path.Ex., 76, 1983, 178-182.

37.- Raccurt Christian, Lowrie C. Robert. Bony Jacques

Mansonella ozzardi in Haiti. III A comparison of the sensivity of four sampling methods in detecting infections.
Am.J.Trop.Med.Hyg.31(2), 1982., pp 275-279.

38.- Raccurt C., Lowrie C.R.Jr.

Mansonella ozzardi. en Haiti. I Epidemiological survey
Am.Soc.Trop.Med.Hyg.29 (5), 1980, 803-808.

39.- Restrepo M., Ochoa N.

Tratamiento con Levamisol en la infección por Mansonella ozzardi.
Rev.Inst.Med.Trop.Sao Paulo, 28(2): 104-110, 1986.

40.- Rojas William

Inmunología. 5a Edición.

Fondo educativo Interamericano., México, D.F. 1983
p 258, 402, 471

41.- Rose, N.R., Friedman, H.

El laboratorio en la Inmunología Clínica

42.- Sasa, M.

Human Filariasis. A global Survey of epidemiology and control.
University Park. Press, Baltimore., 1976
pp 143-148.

43.- Shelley, A.J., Luna Díaz, P.A.

Simulium species of the amazonicum group as vectors of Mansonella ozzardi in the Brazilian Amazon.
Trans.Roy.Soc.Trop.Med.Hyg., vol 74, Núm 6 1980.

44.- Spry, C.J.F., Tai, P.C.

Studies on Blood eosinophils. II Patientes with Löeffler's Cardiomyopathy
Clín.Exp,Immunol.,1976.,Vol 24.,423-434

45.- P. C. Tai & C.F.Spray

Studies on Blood Eosinophils I. Patients with a transient eosinophilia
Clín exp.Immunol.(1976) 24, 415-422.

46.- M.A. Tidwell..P. Muñoz de Hoyos

Development of Mansonella ozzardi in a black fly species of the Simulium sanguineum group from Eastern Vaupés, Colombia.
Am.J.Trop.Med.Hyg.,29(6),1980.,pp1209-1214.

47.- Van Hoegaerden, M., Ivanoff, B.

A Rapid, simple method for isolation of viable microfilariae
Am.J.Trop.Med.Hyg.,35(1),1986., 148-151.

48.- Van Hoegaerden, M & Ivanoff, B.

The use of Mebendazole in the treatment of filariases due to Loa loa and Mansonella perstans
Annals of tropical Medicine and Parasitology ,Vol
81, No.3.275-282.,(1987).

49.-Weller, F.P., Simon, B.H.

Tourism-Adquired Mansonella ozzardi microfilaremia in a regular blood donor.

JAMA, sep,1978,240(9).

50.-Yarzabal,L.,Basáñez M.G.,Ramírez-Pérez J.
Experimental and natural infection of Simulium sanchezi by Mansonella ozzardi
in the middle Orinoco region of Venezuela.
Trans.of Roy.Soc.Trop.Med.and Hyg..1985.,79,pp 29-33.

51.-Zaman, V -1-
Atlas de Parasitología Médica
Editorial Medica Panamericana. México, D.F.,1979
pag: 195-207

52.-Tay Zavala, J., Lara Aguilera, L.R., Velasco Castrejón, O.
Parasitología Médica.
2a. ed. Editor Francisco Mendez Cervantes, México, D.F., 1985,329-332.