



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: Tratamiento de las filariosis**

Autor: Carmen Albert Díaz

Tutor: Mercedes Martínez Grueiro

Convocatoria: Junio 2018

RESUMEN

Las filariosis son un grupo de enfermedades endémicas en muchos países cuyo tratamiento, a pesar de existir opciones disponibles, se encuentra limitado por diferentes motivos. Las que tienen una mayor relevancia, dada su alta prevalencia, son la oncocercosis y las filariosis linfáticas. Sin embargo, el éxito de las terapias masivas en estas áreas, que son efectivas contra las microfilarias, bloqueando su transmisión, ha supuesto un brote de esperanza para estas poblaciones, cuyo desarrollo estaba influido por estas enfermedades, más que por su mortalidad, por su morbilidad. El conocimiento del parásito y su interacción con el hospedador han sido fundamentales a la hora de establecer las asociaciones terapéuticas, y para la búsqueda de nuevas dianas. Esto último es importante dada la aparición de resistencias a los tratamientos actuales en los últimos años.

ABSTRACT

Filariasis is a group of endemic diseases in many countries whose treatment, despite many available options, is limited for different reasons. Those that have a greater relevance given their high prevalence are onchocerciasis and lymphatic filariasis. Nevertheless, the success of massive therapies in these areas, which are effective against the microfilariae by blocking their transmission, has brought hope for these populations, whose development was influenced by morbidity of these diseases rather than by their mortality. The knowledge of the parasite as well as its interaction with the host have been fundamental when establishing therapeutic associations and searching for new targets, which are important given the appearance of resistance to current treatments in recent years.

Palabras clave: filariosis, oncocercosis, tratamiento, quimiopprofilaxis preventiva, enfermedades desatendidas.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Las filariosis engloban a un grupo de enfermedades transmitidas por vectores, y que se producen por la presencia en el organismo tanto de animales como de humanos, de nematodos de varias especies¹. Las que presentan una mayor importancia por su prevalencia y morbilidad, son las filariosis linfáticas, producidas por *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* y *Brugia timori*, y la oncocercosis, también conocida como “ceguera de los ríos” producida por *Onchocerca volvulus*, que es una filariosis subcutánea. Ambas enfermedades se diferencian tanto en los agentes causantes como en la localización de estos en el hospedador, lo que determinará las manifestaciones clínicas que podrán producirse y sus respectivos tratamientos.

I. Clasificación

1. Filariosis linfática

Enfermedad parasitaria conocida comúnmente como elefantiasis, causada por la infección por nematodos de la familia de las filarias. *Wuchereria bancrofti* es la que causa la mayoría de las infecciones (90%), principalmente a edades muy tempranas de la infancia y que se mantiene durante el resto de la vida de la persona, *Brugia malayi* y *Brugia timori* causan las restantes^{1,2}. Los vectores que participan en la transmisión son mosquitos de los géneros *Anopheles* (presente principalmente en las zonas rurales), *Aedes* (endémico en varias islas del Pacífico), *Culex* (muy extendido en las zonas urbanas y semiurbanas) y *Mansonia*, que actúan como hospedadores intermediarios en el ciclo biológico al transmitir el parásito de un hospedador definitivo a otro a través de la picadura en el momento de alimentarse. Los nematodos adultos pueden vivir una media de 6 a 8 años y a lo largo de su vida producen millones de microfilarias que circulan por sangre, y que serán ingeridas por el vector. Las formas adultas del parásito se encuentran en el sistema linfático del hospedador definitivo alterando su funcionamiento, donde causan las manifestaciones clínicas típicas que son la aparición de linfedemas e hidroceles en las personas infectadas. Estas manifestaciones, a menudo dolorosas y con carácter desfigurante, pueden causar discapacidad permanente, no sólo físicamente sino mentalmente ya que quienes los padecen, sufren prejuicios mentales, sociales y financieros. La filariosis linfática se caracteriza por tanto de una morbilidad importante, lo que conlleva a graves problemas de estigmatización y de pobreza en estas poblaciones. La eliminación de la filariasis linfática podría evitar sufrimientos innecesarios y contribuir a la reducción de la pobreza, permitiendo junto a la modificación de otros factores, el desarrollo de estas poblaciones².

2. Filariosis subcutánea

2.1. Oncocercosis

Enfermedad parasitaria, más conocida con el nombre de “ceguera de los ríos”, causada por un nematodo de la familia de las filarias, *Onchocerca volvulus*. Al igual que las anteriores, se transmite por la picadura de un vector, en este caso la “mosca negra” (*Simulium spp*), cuya presencia es común en zonas rurales, cerca de arroyos y ríos. La hembra de *Simulium*, que actúa como hospedador intermediario, es fundamental para la transmisión de la enfermedad de un hospedador a otro al desarrollarse en ella las formas larvarias, y completándose con la picadura al hospedador definitivo, donde se desarrollan los adultos. A diferencia de las filariosis linfáticas, las manifestaciones clínicas de la enfermedad son causadas

principalmente por la presencia de microfilarias en la piel³. Entre sus síntomas, de los que hablaremos más adelante se encuentran prurito intenso, afecciones cutáneas desfigurantes, y discapacidad visual que puede llegar a ceguera permanente, dándole el nombre común a la enfermedad.

2.2. Loa loa (Loiasis)

También llamada edema de Calabar, o gusano del ojo africano, es una enfermedad causada por el nematodo parásito *Loa loa*, y que pertenece al grupo de las filariosis subcutáneas. Se transmite a humanos a través de picaduras de tábanos del género *Chrysops*, que están presentes en selvas tropicales de África Central y Occidental. Hay cerca de 29 millones de personas en situación de riesgo para contraer esta infección⁴. La infección con este parásito puede causar tumefacciones en la piel por todo el cuerpo conocidas como edemas de Calabar. Por lo general, la infección por *L. loa* suele ser asintomática, donde lo más llamativo que se observa, es el desplazamiento de las filarias por la superficie ocular. Hay muy pocos estudios en los que se describan síntomas más graves, por ello no se suele incluir en los programas de tratamiento contra las filariosis. Sin embargo, su presencia en África es importante ya que las personas infectadas por esta filaria pueden estar coinfectadas por las otras filarias citadas, causando problemas en los programas de quimioprofilaxis para eliminar estas enfermedades⁵. Para estas personas, se pueden presentar reacciones adversas al tratamiento que pueden llegar a ser muy graves debidas a la muerte masiva de las microfilarias, al producirse reacciones inflamatorias exageradas en el hospedador, lo que puede empeorar su situación. La gravedad de estas reacciones está relacionada con el número de microfilarias que estas personas presenten.

II. Ciclo biológico

Para saber en qué puntos se debe actuar con respecto al tratamiento, es importante conocer el ciclo biológico de los parásitos para entender la diana de los tratamientos de los que hablaremos a continuación.

En las dos enfermedades, el ciclo biológico es indirecto donde el hospedador definitivo es el Hombre y el intermediario o vector es un artrópodo. Para las filariosis linfáticas, dependiendo de la localización geográfica y de la especie de filaria implicada, el vector puede pertenecer a diferentes géneros de mosquitos siendo *Culex*, *Anopheles* y *Aedes* los principales. Cuando ingiere sangre, el mosquito infectado que presenta larvas 3 (L3) en sus piezas bucales (formas infectantes), las deposita sobre el hospedador definitivo⁶. Estas penetran activamente por el

orificio de la picadura y se incorporan a la circulación sistémica donde completan sus mudas hasta las formas adultas, ya en los vasos linfáticos, donde establecen su localización definitiva. Aquí se produce la cópula, dando lugar a las microfilarias (mf) que se mueven activamente desde los vasos linfáticos hacia la sangre. Las formas adultas seguirán produciendo microfilarias durante el resto de su vida, tiempo en el cual la enfermedad podrá transmitirse. Esto será importante para establecer los tratamientos, ya que como se explicará más adelante, se desea interrumpir la transmisión y para ello va a ser necesario que estos abarquen toda la etapa adulta de las filarias. En este momento, el vector puede ingerir las microfilarias presentes en la sangre. Desde el intestino de éste, las microfilarias migran a los músculos torácicos del vector donde mudan hasta el estado de L3, desde donde pueden volver a pasar a las piezas bucales y así transmitirse a un nuevo hospedador, cuando el vector se vuelva a alimentar.

Debido a los hábitos del vector, puede existir periodicidad nocturna o diurna, es decir que las microfilarias aumenten su número en circulación periférica a ciertas horas del día, mientras que fuera de ese tiempo quedan retenidas en los capilares pulmonares.

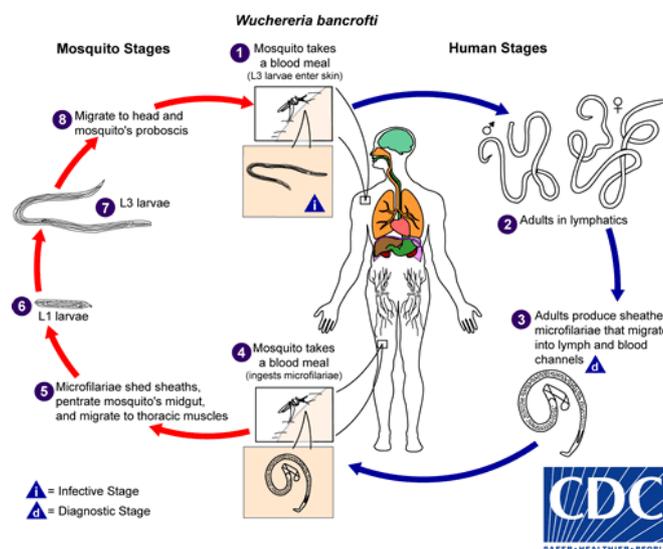


Ilustración 1: Ciclo biológico de *Wuchereria bancrofti*

En la oncocercosis, durante la ingesta de sangre, el vector infectado, la mosca negra del género *Simulium* deposita L3 en la piel del hospedador definitivo, que penetran a través de la picadura, al igual que en el caso anterior. En el tejido subcutáneo, éstas mudan hasta las formas adultas, que pueden producir nódulos u oncocercomas⁷. Se produce la cópula, dando lugar a las microfilarias que se encuentran principalmente en la piel y en los vasos linfáticos del tejido conectivo. Cuando otro vector se alimenta del hospedador definitivo, ingiere las microfilarias que pasan al intestino. Estas migran a los músculos torácicos y realizan las

mudas hasta las formas infectantes, que vuelven a pasar a las piezas bucales desde donde podrán acceder a otro hospedador definitivo, cerrándose el ciclo.

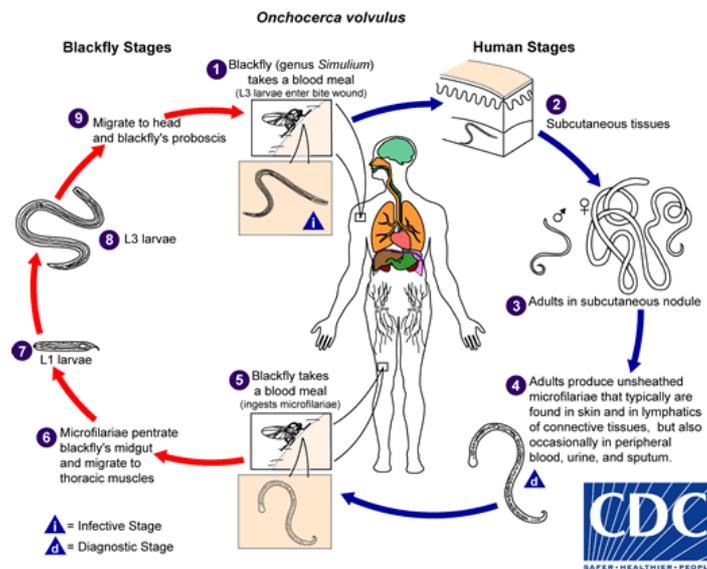


Ilustración 2: Ciclo biológico *Onchocerca volvulus*

III. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son características de cada una de las enfermedades, pero tienen algo en común y es que muchas de ellas son causadas por las reacciones inflamatorias frente a los parásitos, que presentan gran cantidad de moléculas que actúan como epítopos y las pueden desencadenar⁸. Las infecciones suelen ser crónicas debido a la complicada interacción del parásito con su hospedador, en la que se produce una inmunosupresión del sistema inmunitario por parte de los nematodos adultos⁹.

En las filariosis linfáticas, la clínica se debe sobre todo a la presencia de las formas adultas en los vasos linfáticos, pudiendo adoptar formas asintomáticas, agudas y crónicas. La mayoría de las infecciones son asintomáticas y no presentan signos externos, pero en aquellas donde sí se presentan, se pueden producir daños en el sistema linfático, el renal, así como en el sistema inmunitario del hospedador. Se puede observar una adenolinfangitis, acompañada de malestar y fiebre, y manifestaciones relacionadas con la obstrucción de los vasos linfáticos como el hidrocele, que consiste en una acumulación de líquidos en el escroto, y que puede asociarse a orquitis. Si se cronifica, la respuesta de las personas afectadas puede ser muy variable, pudiendo producirse una estabilización o bien el desarrollo de formas más graves de la enfermedad¹⁰. En relación también con la obstrucción linfática, puede haber linfoedemas, habitualmente en miembros inferiores (piernas y escroto), asociados a un engrosamiento fibrótico y una inflamación local de la piel, que pueden evolucionar en elefantiasis. En este estado, hay mucha tendencia a que se produzcan sobreinfecciones bacterianas cutáneas, pues

las defensas normales se han deteriorado debido al daño linfático, y debido a las interacciones del parásito con el sistema inmunitario. Como se ha comentado antes, estas lesiones son causa frecuente de estigmatización social y alteraciones de la salud mental, con la consecuente pérdida de oportunidades de obtener ingresos y que además, suponen un aumento de los gastos médicos para los pacientes y para quienes los cuidan.

En la oncocercosis, la presencia de hembras adultas en los oncocercomas o nódulos subcutáneos (aunque pueden tener otras localizaciones) tiene un efecto desfigurante pero en general son indoloros; son las microfilarias las responsables de la patogenia. La migración de las microfilarias causa dermatitis, brotes de carácter inflamatorio acompañados frecuentemente de malestar y fiebre, que pueden ocasionar cambios de color de la piel (piel de leopardo), pérdida de elasticidad y envejecimiento prematuro de ésta. Por otra parte, provocan lesiones oculares en los segmentos anterior y posterior del ojo, y en el nervio óptico, que pueden terminar en ceguera, lo que explica la denominación de esta enfermedad. Esto último también puede ser causado por la muerte masiva de microfilarias debido a un tratamiento agresivo, como la dietilcarbamacina (DEC). Hoy en día, se trata de evitar usando fármacos más adecuados para esta patología.

IV. Epidemiología

Conocer la epidemiología de estas enfermedades, nos ayudará a entender la importancia y el impacto que tienen los tratamientos y cómo estos ayudan tanto a superar la enfermedad, como al progreso de las poblaciones afectadas por ellas. Para las dos enfermedades, los factores climatológicos (como la temperatura y la humedad), son necesarios para que el vector y el parásito puedan desarrollarse y determinan la localización de los países afectados.

Afectan a cerca de 200 millones de personas, principalmente en países en vías de desarrollo en África, América Latina y Asia, donde tienen un impacto importante tanto social como económico debido a las consecuencias físicas que presentan las personas que han padecido estas enfermedades.

La filariasis linfática es endémica en países tropicales de Asia, África, Sudamérica y Centroamérica. Afecta a más de 120 millones de personas, de las cuales unos 40 millones se encuentran desfiguradas e incapacitadas por la enfermedad. Existe una población de riesgo cerca de 860 millones de personas en más de 52 países, personas que requieren tratamiento profiláctico a gran escala (quimioterapia preventiva) para evitar la propagación de la enfermedad². Esta quimioterapia preventiva consiste en administrar durante un mínimo de 5 años, y de forma anual, una combinación de fármacos. Desde el año 2000, se han

administrado 6700 millones de tratamientos para detener la propagación de la enfermedad. Si se le suma a esta quimioprofilaxis otra serie de medidas asistenciales, puede aliviarse el sufrimiento y evitarse una mayor discapacidad entre las personas que tienen la enfermedad.

La oncocercosis está presente principalmente en África Subsahariana (31 países), donde se encuentran la mayoría de los casos⁸, aunque también se reportan casos en América Latina y en Yemen, y al igual que la anterior, los focos se sitúan en las zonas tropicales. Afecta a unos 50 millones de personas en todo el mundo, y se considera una de las principales causas de ceguera³. En este caso, la estrategia que se aplica para eliminar la enfermedad se basa también en tratamientos masivos de quimioterapia preventiva, para acabar con la transmisión. También son importantes las medidas de control del vector así como otras medidas profilácticas que pueden aplicarse a otras enfermedades tropicales.

Por estos motivos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) las considera enfermedades desatendidas, ya que con las medidas adecuadas en profilaxis, diagnóstico, y tratamiento, estas enfermedades podrían llegar a controlarse e incluso a erradicarse.

Desde hace varios años, la OMS junto con otras organizaciones más locales a nivel de las zonas endémicas, han instaurado diversos programas a largo plazo, destinados a conseguir eliminar la enfermedad^{2,3}. Estos programas consisten en implementar en las áreas endémicas tratamientos farmacológicos masivos (MDA en inglés) solos o en combinación, una o dos veces al año con el fin de proteger a la población y evitar la transmisión de las microfilarias y con ello la expansión de la enfermedad. El ser humano es el reservorio principal o fuente de infección primaria para todas las filarías humanas, por lo que se considera una antroponosis, y el mecanismo de transmisión se efectúa por diferentes hospedadores intermediarios, que varían dependiendo del parásito. La duración de estos programas viene determinada por el tiempo de vida de las formas adultas de las filarias, entre los 5 y los 15 años, tiempo en el cual son capaces de producir microfilarias, que son las responsables de la transmisión. Con ello se pretende en unos años, interrumpir la transmisión, para que las filariosis ya no supongan un problema en estas poblaciones, cuyo desarrollo está obstaculizado por enfermedades de este tipo. La eficacia de estos programas viene determinada por muchos factores entre los que se incluyen el número de personas tratadas, el área que cubre, el cumplimiento terapéutico, el grado de infección de estas personas y sus patologías asociadas, causadas por otros parásitos que determinan la posible interacción con el tratamiento.

La estrategia de la OMS en estos programas se basa en dos componentes clave: por una parte, la interrupción de la propagación de la infección mediante el tratamiento anual con las quimioterapias masivas a gran escala de todas las personas de las zonas endémicas que cumplan los criterios para recibirlo. Para ello es importante conocer la cantidad de microfilarias en sangre, y las posibles coinfecciones con otras filarias, para evitar interacciones. Por otra parte, el otro objetivo es aliviar el sufrimiento ocasionado por la enfermedad mediante actividades de gestión reforzada de la morbilidad y prevención de la discapacidad, fundamental para lograr el éxito de estos programas.

En el año 2000, se implementó un Programa Mundial para Eliminar la Filariasis Linfática (PMEFL), y se apuntó el año 2020 como plazo para lograr su eliminación. Desde entonces, algunos países han conseguido erradicar la enfermedad, otros de ellos han aplicado las estrategias recomendadas, han detenido el tratamiento a gran escala y están actualmente en vigilancia hasta que se demuestre la erradicación de la enfermedad¹¹. Pero sigue habiendo algunos que todavía no han conseguido estos resultados debido a la lenta instauración de los programas (los últimos a finales del 2016), por lo que se necesitan estrategias mejoradas para alcanzar el objetivo propuesto. Otra de las limitaciones ha sido la dificultar a la hora de acceder a estas áreas¹², muchas de ellas al situarse en entornos rurales, presentan mala comunicación. Para la oncocercosis, ha habido varios programas desde finales de los 70¹³ (Programa de Lucha contra la Oncocercosis OCP, Programa Africano de Lucha contra la Oncocercosis APOC, Programa para Eliminación de la Oncocercosis en las Américas OEPA) que se han aplicado con los mismos objetivos que para el anterior: prevención de la enfermedad y su transmisión con el fin de conseguir la eliminación, reducción de la morbilidad y lucha antivectorial. A día de hoy, se está llevando a cabo un programa apoyado por la OMS, que además está destinado a controlar otras enfermedades desatendidas (Proyecto Especial Ampliado de Eliminación de Enfermedades Tropicales Desatendidas en África ESPEN). Los resultados de estos programas son en mayor y en menor medida, esperanzadores ya que en muchos países la incidencia ha disminuido, de tal forma que ya no necesitan tratamiento, gracias a que la cobertura ha sido alta.

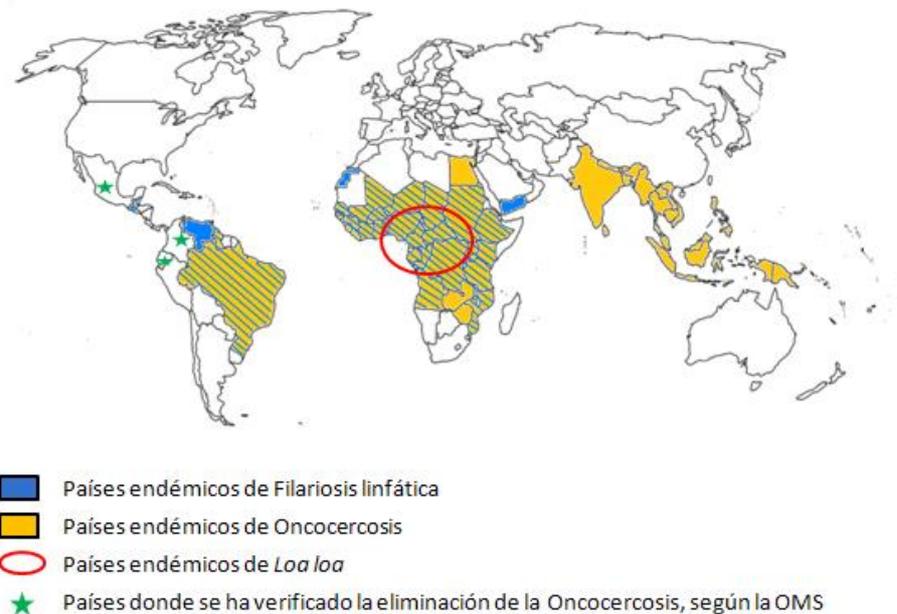


Ilustración 3. Distribución geográfica de las filariosis.

OBJETIVOS

Dar a conocer y presentar de forma detallada y actualizada los tratamientos farmacológicos disponibles para estas enfermedades, los sintomáticos, pero sobre todo aquellos para evitar la transmisión de los parásitos involucrados, al actuar sobre las formas adultas o sobre las microfilarias, y cómo están destinados a mejorar el estado clínico de los infectados. Por un lado, se tendrán en cuenta la utilización terapéutica de estos tratamientos (características químicas, mecanismos de acción, diana farmacológica, efectos sobre el parásito y sobre el paciente), guías terapéuticas actuales en las que se incluyen, con las ventajas e inconvenientes que puedan presentar, y cómo esto plantea la búsqueda y el desarrollo de nuevos fármacos. Por otro lado, se comentará su eficacia con su respectivo balance beneficio-riesgo, resaltando las limitaciones que presentan cada uno de ellos, recalcando su importancia en cuanto al control de las filariosis y en un futuro, posible erradicación de ellas.

METODOLOGÍA

Revisión bibliográfica de la evidencia científica disponible, incluyendo webs oficiales, libros, bases de datos y artículos científicos actualizados y de interés sobre el tema, así como revisiones de ensayos clínicos y estudios de campo realizados en las áreas endémicas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El tratamiento de estas enfermedades está formado por una serie de fármacos que han demostrado su eficacia en distintos estudios y son los que se emplean en los programas de quimioprofilaxis masiva aprobados por la OMS, además de contar con el apoyo de las farmacéuticas que los fabrican o bien de la solidaridad de los contribuyentes. Algunos programas también pueden estar apoyados a nivel local por las poblaciones, o por los propios países implicados.

La estrategia de la OMS para eliminar la filariasis linfática es la administración en masa de medicamentos, es decir, una dosis anual combinada de dos medicamentos a la población de riesgo durante un periodo mínimo de 5 años. Los tratamientos generales que se aplican en estas campañas son los siguientes:

- Albendazol 200mg + Ivermectina 150-200µg/kg.
- O Albendazol 200mg + Citrato de Dietilcarbamacina (DEC) 6mg/kg, salvo si se trata de un país endémico de oncocercosis.
- También se recomienda en monoterapia, la administración de DEC en áreas libres de oncocercosis.

Para la oncocercosis, la OMS recomienda:

- Ivermectina 150-200µg/kg en monoterapia (de elección).
- O Ivermectina 150-200µg/kg + Albendazol 200mg.

Se debe administrar al menos una vez al año durante un periodo de 10 a 15 años. Cuando existe coinfección con *Loa loa*, se ajustan las estrategias terapéuticas, pudiéndose aplicar en ese caso, tratamientos individualizados en los que participen otros fármacos.

Para aquellas personas que presenten una clínica más grave y que lo requieran, estos tratamientos se acompañan de tratamientos enfocados a paliar la sintomatología (corticoides y antihistamínicos).

	África	Resto del mundo
Filariasis linfática	Ivermectina 150µg/kg en dosis única + Albendazol 200mg en dosis única anual	DEC 6mg/kg en dosis única + Albendazol 200mg en dosis única
Oncocercosis	Ivermectina 150µg/kg en dosis única anual	Ivermectina 150µg/kg en dosis única anual

Tabla 1. Tratamiento de masas de las filariosis (referencias 9 y 14).

Los tratamientos empleados hasta el momento sólo han demostrado su eficacia frente a las microfilarias, reduciendo considerablemente su número en el torrente sanguíneo y previniendo la propagación de los parásitos por los vectores, pero tienen un efecto limitado frente a las formas adultas¹⁴. Al usarse en combinación, se produce un efecto sinérgico al afectar a dos rutas esenciales para la supervivencia de los parásitos, con lo que se consigue una mejor eficacia, al igual que una menor aparición de posibles resistencias. La administración en masa de medicamentos puede interrumpir el ciclo de transmisión al realizarse anualmente durante un periodo de 5-15 años (tiempo de supervivencia de las formas adultas), y logra una cobertura efectiva sobre la población expuesta al parásito. En los últimos años gracias a estas medidas, se ha conseguido reducir la transmisión en muchos países, la prevalencia, al igual que el número de personas en situación de riesgo.

Los efectos secundarios derivados del tratamiento para las filariosis son raros y si se producen no llegan a ser muy graves salvo que en la misma área una persona pueda estar coinfectada por varios tipos de filarias (entre ellas, *Loa loa*), y si la microfilaremia para éstas, es alta. En ese caso, los efectos secundarios pueden ser más graves debido a la muerte de las filarias pudiendo producir un deterioro neurológico progresivo y encefalopatías^{8,9,16}, entre otras manifestaciones, que pueden agravar la situación del paciente.

Por todo ello, el tratamiento de las filariosis supone un reto complicado, porque el tratamiento elegido para una filariosis linfática, no siempre es el adecuado para una filariosis subcutánea, y si una persona está coinfectada por ambas, hay que saber priorizar qué es lo más importante, ya que en muchas ocasiones, este tratamiento puede agravar los síntomas, y el efecto no sería positivo¹⁵. Es importante conocer las asociaciones terapéuticas que pueden emplearse en los diferentes casos que puedan presentarse y en determinados casos, aplicar los tratamientos individualizados correspondientes.

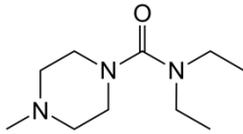
	De elección	Alternativa
Filariosis linfática	DEC 6mg/kg/día x 12 días +/- Doxiciclina 100-200mg/día x 6-8 semanas	Albendazol en dosis única (400mg) + Ivermectina en dosis única (150-200µg/kg)
Oncocercosis	Ivermectina 150-200µg/kg en dosis única (repetir cada 6-12 meses hasta asintomático)	Doxiciclina 100-200mg/día x 6 semanas seguido de Ivermectina 150µg/kg en dosis única
<i>Loa loa</i>	DEC 9mg/kg/día en 3 dosis x 12 días (si la carga de microfilarias no es muy alta)	Albendazol 400mg/día x 3 semanas seguido de DEC 6- 9mg/kg/día en 3 dosis x 12 días (si

	alta carga de microfilarias en sangre)
--	--

Tabla 2. Tratamiento individual de las filariosis (referencias 9 y 14).

I. Tratamientos generales

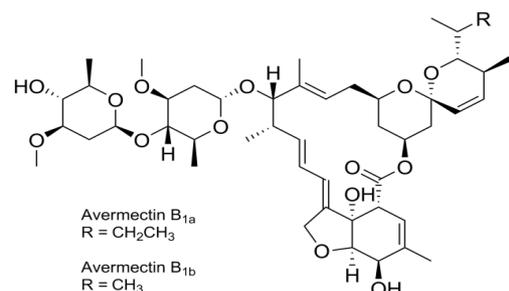
Dietilcarbamazina (DEC)



Descubierta en 1948, ha sido durante muchos años el tratamiento principal para las filariosis. Es un derivado de piperazina que actúa como microfilaricida, pero a altas dosis y en periodos prolongados también actúa sobre las formas adultas⁷. Es el tratamiento más efectivo para las filariosis linfáticas. El mecanismo de acción de este fármaco no es del todo conocido, pero se piensa que provoca la parálisis y la inmovilización de las microfilarias, al modificar sus membranas y facilitar la fagocitosis. Algunos estudios han demostrado que la DEC tiene un mecanismo de acción indirecto con efectos anti-inflamatorios al inhibir la vía de la ciclooxigenasa y la lipoxigenasa que resultan de la muerte de las microfilarias^{12,13}. Presenta una buena absorción por vía oral. Las reacciones adversas son el principal inconveniente de este fármaco: pueden ser debidas directamente al fármaco, y no suelen ser muy graves, o pueden ser secundarias a la destrucción de las filarias y la consecuente liberación de sus productos. En este último caso, sí pueden llegar a ser graves, y por ello no se recomienda para tratamientos masivos en áreas endémicas de Oncocercosis, donde puede llegarse a producir ceguera por la destrucción de las microfilarias. Estas reacciones pueden ser a menudo controladas con corticoides.

Ivermectina (IVM)

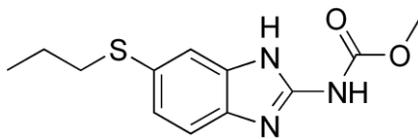
Se compone por una mezcla 80:20 de avermectina B_{1A} y B_{1B}. Son lactonas macrocíclicas semisintéticas derivadas de las avermectinas naturales producidas por *Streptomyces avermitilis*^{16,17}. Actúan como microfilaricidas y se consideran el tratamiento de elección para la oncocercosis¹⁸. Su descubrimiento supuso una ventaja con respecto a la DEC



ya que la dosificación es menos compleja (una dosis única), se puede tomar por vía oral, y presenta menos efectos secundarios. Sin embargo, tampoco es capaz de matar a las formas adultas. En el tratamiento de la oncocercosis, es necesario, repetir la dosis una vez al año, hasta los 10-15 años, que es el tiempo que viven las formas adultas. Actúa como agonista y como modulador alostérico de ciertos canales, siendo los más importantes los canales de cloro regulados por glutamato (GluCl_s), presinápticos, que produce un incremento en la entrada de

iones cloruro, y los canales regulados por el GABA, situados en la membrana celular de las células nerviosas y musculares. La ivermectina se une a estos canales produciendo una hiperpolarización irreversible que conduce a parálisis dando lugar a la muerte por inanición del parásito, y la inhibición en la secreción de proteínas inmunomoduladoras por parte del parásito, responsables de la inhibición del sistema inmunitario del hospedador. La inhibición de la secreción de dichas proteínas, permite al sistema inmune reconocer a los parásitos y destruirlos. A largo plazo, produce esterilidad de las hembras adultas lo que a su vez reduce el número de microfilarias. Entre las reacciones adversas que se pueden presentar, las más comunes son las reacciones alérgicas debidas a las filarias destruidas, como pueden ser la aparición de prurito, edema, cefaleas, linfadenopatías, artralgias y mialgias. Todas ellas son menos graves que las que se producen por DEC. En los últimos años, se ha observado la aparición de resistencias por la pérdida de genes que codifican estos canales en algunos parásitos.

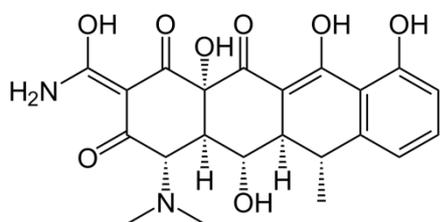
Albendazol (ALB)



Se trata de un fármaco perteneciente al grupo de los benzimidazoles, usados como antihelmínticos en muchas afecciones. Es un antihelmíntico de amplio espectro activo, por vía oral, frente a varios nematodos, cestodos y plathelminos¹² que se absorbe de forma irregular en el tracto gastrointestinal. Se metaboliza en el hígado rápidamente, y su metabolito, el sulfóxido de albendazol, sigue manteniendo actividad antihelmíntica²³. La dosis óptima no ha sido totalmente establecida. Su mecanismo de acción conlleva la alteración de varias reacciones bioquímicas, muchas de ellas relacionadas con la captación de glucosa. Su acción principal se debe a la interacción con la tubulina, proteína del citoesqueleto, inhibiendo la formación de los microtúbulos. Esto tiene como consecuencia la inmovilización y la muerte de los parásitos. Se ha visto que en combinación con DEC o ivermectina contribuye a reducir la microfilaremia, más que si se empleasen estos fármacos en monoterapia¹². En las filariasis linfáticas, si se asocia con DEC, no aumenta el efecto sobre las formas adultas. En la oncocercosis, tampoco aumenta el poder microfilaricida, ni en la actividad reproductora de los adultos. En los tratamientos masivos, suele emplearse ya que actuará frente a las filarias y frente a otros nematodos, en especial frente a los intestinales, que también pueden ser endémicos en estos países. Esto supone una ventaja ya que se evita el uso de fármacos distintos para ambas afecciones, por lo que se facilita la administración. Las reacciones adversas son gastrointestinales principalmente, y se producen cuando se administran dosis

múltiples o cuando el tratamiento es prolongado. Puede causar trastorno hepático, leucopenia y alopecia si su uso es prolongado. Es teratógeno en animales por lo que se debe evitar en el primer trimestre del embarazo.

Doxiciclina (DX)



De uso mucho más reciente que los anteriores, se trata de un antibiótico del grupo de las tetraciclinas que actúa sobre *Wolbachia*, una bacteria que mantiene una relación de simbiosis con la mayoría de las especies de filarias implicadas en estas enfermedades (menos en *Loa loa*⁵).

La bacteria es fundamental para la supervivencia del parásito, ya que está muy relacionada con la fertilidad, el crecimiento y las mudas. Diversos estudios han demostrado que la bacteria es la responsable de gran parte de las reacciones inflamatorias que se producen tras la muerte de los parásitos¹⁸. A través de lipoproteínas que presenta en su superficie, se produce la activación de ciertos receptores (TLR2, TLR6), sustancias proinflamatorias (interferón γ , IL-1 β) y VEGF (factores de crecimiento epitelial, en el caso de las filariosis linfáticas) que conducen al reclutamiento de neutrófilos, provocando manifestaciones en ambas parasitosis. Si se compara con los demás tratamientos, varios estudios han contemplado que al reducirse la presencia del endosimbionte gracias a este fármaco, se actúa de forma muy significativa frente a las formas adultas, cosa que no se consigue con los otros, mejorando el cuadro clínico de las filariosis. Este tratamiento tiene como ventaja que apenas tiene efectos secundarios relacionados con la muerte de los parásitos, sino que sólo se aprecian los relativos al tratamiento prolongado con antibióticos, como la diarrea. El tratamiento con doxiciclina no sustituye los estipulados en los MDA, por diversos motivos (la relación coste-beneficio no es la ideal, administración complicada y prolongada, contraindicado en mujeres embarazadas y en niños menores de 9 años...). Tampoco se recomienda su uso en áreas endémicas, donde el paciente puede volver a infectarse y tendría que repetirse el tratamiento. En el tratamiento de la oncocercosis, se ha observado que si se asocia con ivermectina se potencia el efecto sobre las formas adultas en comparación a si se usa solamente ivermectina, al igual que se mejoran las consecuencias oculares, aunque estos resultados necesitan ser corroborados por más estudios¹⁹.

Los regímenes de administración en los programas de quimioprofilaxis masiva no siempre cubren las necesidades individuales de los pacientes. El tratamiento individualizado (IDA) en el que se incluye la doxiciclina, supone una medida complementaria que se puede aplicar en

estos casos y que ayuda a mejorar la clínica de los pacientes, así como la eliminación de las formas adultas de los parásitos²⁰.

Otros antibióticos como la rifampicina, se están ensayando en este sentido y se ha visto que podrían tener actividad antiwolbachia (y filaricida). Muchos de ellos usados en combinación, podrían resultar incluso más eficaces, por lo que se debería seguir investigando por este camino. El uso de antibióticos está todavía por explotarse^{24,27}.

II. Desarrollo de resistencias

El desarrollo de resistencias a los antihelmínticos es un fenómeno que cada vez está más presente desde que se implementaron los programas de control de estas enfermedades (sobre todo para las filariosis linfáticas), por su larga duración, y por el número de personas tratadas²¹. Una de las medidas que se han empleado para prevenirlas, ha sido la asociación de varios fármacos con diferentes mecanismos de acción. Estas resistencias se han empezado a dar en algunos países de África, donde los nematodos han empezado a presentar mutaciones en los genes que codifican para la β -tubulina (diana del albendazol) y para los canales sobre los que actúa la ivermectina. En los modelos animales, se ha visto que la resistencia al albendazol es causada por la sustitución de dos aminoácidos (fenilalanina por tirosina) en las posiciones 167 o 200 en la β -tubulina del parásito²². Estos resultados, también se han observado en cepas humanas (*Wuchereria bancrofti*) y con más frecuencia, en aquellas personas tratadas con el fármaco. Esta mutación no influiría sobre los efectos a corto plazo (destrucción de las microfilarias), sino que repercutiría a largo plazo sobre las hembras adultas y su descendencia. Se piensa que el desarrollo de este tipo de resistencia podría estar relacionado con el uso de este fármaco como antihelmíntico frente a nematodos intestinales, ya que también se usa para este propósito, y es muy prevalente en los países en desarrollo²³.

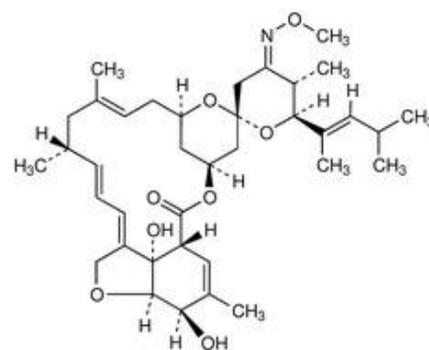
III. Nuevos retos: Búsqueda de nuevos tratamientos

Para cumplir el objetivo de la OMS y eliminar las filariosis con los programas de quimioterapia masiva, es necesario encontrar nuevas dianas y nuevos fármacos que sean capaces de dar esos resultados. La complicada relación de los parásitos con el hospedador, reflejo de su adaptación, hace difícil encontrar una diana que sea eficaz para su eliminación. Sin embargo, algunos fármacos están siendo probados, con resultados prometedores. Entre ellos, el flubendazol, otro fármaco de la familia de los benzimidazoles, aprobado para el tratamiento de otros nematodos, se está considerando una opción al ser activo frente a las formas adultas. Se observó en un estudio que su uso evita el desarrollo de microfilarias a L3,

independientemente de la duración de exposición y de la concentración²⁴. La combinación de estas nuevas terapias con las que ya existen, en asociación con otras medidas, podrían ayudar a que se consiga el propósito de eliminación de las filariosis en 2025²⁵.

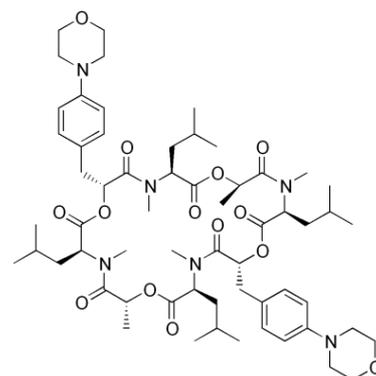
Moxidectina

Es el único fármaco en desarrollo para el tratamiento de la oncocercosis²⁵. Está muy relacionado con la ivermectina, por lo que tiene un mecanismo de acción similar, y ha mostrado un efecto mayor en algunos modelos animales reduciendo considerablemente el número de microfilarias. Estos resultados requerirán más estudios ya que a pesar de la existencia de resistencias frente a la ivermectina, el efecto incrementado de la moxidectina podría implicar otros mecanismos de acción no conocidos hasta el momento.



Emodepside

Fármaco que es activo frente a varios nematodos intestinales en animales²⁶. Está aprobado su uso en animales para el tratamiento y la prevención de ciertas infecciones causadas por nematodos. Se administra de forma tópica u oral, lo que da cierto margen de seguridad para su potencial utilización en humanos²⁷. Se ha demostrado en ciertos estudios que tiene efecto microfilaricida y macrofilaricida para ciertas especies de filarias a altas dosis²⁸. Actúa sobre canales de calcio dependientes de voltaje y los de potasio.



IV. Tratamientos y medidas de control complementarias

1. Tratamiento sintomático

También es importante destacar los tratamientos destinados a gestionar la morbilidad y prevenir la discapacidad de las personas infectadas, que deberían tener la misma presencia que aquellos citados anteriormente, con el fin de ofrecer a estas personas un seguimiento completo en todos los aspectos de la enfermedad.

El hidrocele y los oncocercomas pueden curarse con métodos quirúrgicos. Otros síntomas como el linfedema y sus complicaciones (inflamación, infecciones bacterianas...), se podrían reducir y evitar con medidas higiénicas básicas, tratamientos dermatológicos y antiinflamatorios, ejercicio y elevación de los miembros afectados. Aquellas personas que ya

lo presenten deberán recibir asistencia continuamente el resto de su vida con el fin de combatir la enfermedad y prevenir su evolución hacia fases más avanzadas, permitiéndoles aliviar su sufrimiento y mejorar su calidad de vida en lo que respecta.

2. Vacunas

Encontrar una vacuna para estas enfermedades sería la mejor solución para controlar la transmisión, y como medida de protección para las poblaciones de riesgo²⁹. Hoy en día no existe vacuna para ninguna de ellas, pero se han realizado estudios en modelos animales con vacunas vivas atenuadas y con vacunas recombinantes, por lo que se conocen los mecanismos que inducen la inmunidad protectora en estos modelos. Estos conocimientos ofrecen la posibilidad de que en un futuro se desarrollen vacunas en humanos.

Las personas afectadas por filariasis presentan por lo general una fuerte respuesta de tipo Th2, con altos niveles de IgE. Sin embargo, existe un porcentaje de personas afectadas que, aunque estén infectadas por estos parásitos de forma crónica, apenas presentan manifestaciones clínicas de la infección. Esto demuestra la existencia de una inmunidad protectora frente a las filariasis, que sería interesante de explotar en el desarrollo de vacunas. Por desgracia, debido a la complejidad de la respuesta inmune y del parásito en sus diferentes estadios (variedad de epítomos), es complicado desarrollar una vacuna que sea totalmente eficaz, y que se pueda aplicar en los programas de vacunación en las áreas endémicas.

3. Medidas frente a los vectores (Lucha antivectorial)

Se trata de una estrategia complementaria a los programas de quimioprofilaxis masiva apoyada por la OMS con el objetivo de limitar la propagación de las filariasis y otras infecciones transmitidas por vectores. En función de la especie, se aplican diferentes medidas como la utilización de mosquiteras tratadas con insecticidas, la fumigación de las viviendas con insecticidas de acción residual o medidas de protección personal que pueden ayudar a evitar que las personas se infecten. Estas medidas mejoran el impacto en la transmisión si complementan los tratamientos masivos de medicamentos. En algunos entornos, la lucha antivectorial ha permitido eliminar la filariasis linfática en ausencia de quimioprofilaxis a gran escala. Para la oncocercosis, algunos de los programas de prevención y control que se han aplicado, han empleado medidas para el control del vector mediante la fumigación de insecticidas contra las larvas de la mosca negra desde helicópteros y aviones sumado al tratamiento profiláctico con ivermectina.

CONCLUSIONES

La aparición de resistencias en algunas cepas junto con la escasez de fármacos disponibles para tratar estas enfermedades requiere la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas para poder desarrollar nuevos fármacos más eficaces. Esta búsqueda puede realizarse mediante herramientas como la bioinformática³⁰, o probando con fármacos ya disponibles pero que podrían ser efectivos (como los antibióticos). Sin embargo, la falta de interés en estas enfermedades, determina que exista a su vez una falta de financiación en la investigación de nuevos tratamientos, haciendo que este avance sea lento. Todo ello complica el objetivo principal de los tratamientos masivos que consisten fundamentalmente en controlar estas enfermedades, reducir su transmisión, y el impacto que tienen en las poblaciones de las áreas endémicas. A pesar de todas estas contras, el avance en el conocimiento de la enfermedad y el modo de combatirla a través del tratamiento farmacológico con las campañas de quimioprofilaxis masiva, han servido para ver de forma más optimista su evolución y su pronóstico para las sociedades futuras. Medidas adicionales de control del vector, de higiene, tratamientos individualizados, y nuevos regímenes de administración, aplicables para otras enfermedades infecciosas, también serán necesarias para conseguir con éxito el objetivo de la OMS para eliminar las filariosis en las áreas endémicas. Por otra parte, el conocimiento de los parásitos y las manifestaciones que producen, son igualmente importantes para poder realizar un diagnóstico diferencial, y a la hora de establecer el tratamiento adecuado, considerando aquellas personas afectadas por más de un parásito.

BIBLIOGRAFÍA

¹ Werner Apt. Parasitología Humana. McGraw Hill. 2013.

² Filariasis linfática [Internet]. World Health Organization. 2018 [citado 23 de mayo 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/lymphatic-filariasis>

³ Oncocercosis [Internet]. World Health Organization. 2018 [citado 23 de mayo 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/onchocerciasis>

⁴ CDC - Loiasis [Internet]. Cdc.gov. 2018 [citado 23 May 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/parasites/loiasis/index.html>

⁵ Gottfried Metzger W, Mordmüller B. Loa loa – does it deserve to be neglected?. Lancet Infect Dis. 2014; vol 14: 353-357.

⁶ CDC - Lymphatic Filariasis - Biology - Life Cycle of Wuchereria bancrofti [Internet]. Cdc.gov. 2018 [citado 23 de mayo 2018]. Disponible en:

https://www.cdc.gov/parasites/lymphaticfilariasis/biology_w_bancrofti.html

⁷ CDC - DPDx - Onchocerciasis [Internet]. Cdc.gov. 2018 [citado 23 de mayo 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/dpdx/onchocerciasis/index.html>

⁸ Hoerauf A, Pfarr K, Mand S, Debrah A, Specht S. Filariasis in Africa—treatment challenges and prospects. Clinical Microbiology and Infection. 2011;17(7):977-985.

⁹ Taylor MJ, Hoerauf A, Bockarie M. Lymphatic filariasis and onchocerciasis. Lancet. 2010 Oct 2;376(9747):1175-85.

-
- ¹⁰ Kwarteng A, Ahuno S, Akoto F. Killing filarial nematode parasites: role of treatment options and host immune response. *Infectious Diseases of Poverty*. 2016;5(1).
- ¹¹ World Health Organization. Global Programme to eliminate lymphatic filariasis: progress report, 2015 [Internet]. World Health Organization; 2016 p. 441-460. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250245/WER9139.pdf;jsessionid=5E60B467CD187706E16DE859B69C0F6F?sequence=1>
- ¹² Koudou, B., de Souza, D., Biritwum, N., Bougma, R., Aboulaye, M., Elhassan, E., Bush, S. and Molyneux, D. Elimination of lymphatic filariasis in west African urban areas: is implementation of mass drug administration necessary?. *The Lancet Infectious Diseases*, 2018: 18(6), pp.214-220.
- ¹³ APOC statement on the 2015 annual letter of the Bill & Melinda Gates Foundation [Internet]. World Health Organization. 2018 [citado 23 de mayo 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/apoc/en/>
- ¹⁴ Bockarie M, Deb R. Elimination of lymphatic filariasis: do we have the drugs to complete the job?. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2010;23(6):617-620.
- ¹⁵ Díaz-Menéndez M, Norman F, Monge-Maillo B, Pérez-Molina JA, López-Vélez R. Las filariasis en la práctica clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. Elsevier. 2011;29(Supl5):27-37.
- ¹⁶ Wolstenholme A, Maclean M, Coates R, McCoy C, Reaves B. How do the macrocyclic lactones kill filarial nematode larvae?. *Invertebrate Neuroscience*. 2016;16(3).
- ¹⁷ Jairo Victoria Ch. Ivermectina: Sus Múltiples Usos, Seguridad y Toxicidad. *Revista Chilena de Dermatología*. 2010; 26(4):358-368.
- ¹⁸ Awadzi K. Clinical picture and outcome of Serious Adverse Events in the treatment of Onchocerciasis. *Filaria Journal*. 2003, 2 (Suppl I):S6.
- ¹⁹ Abegunde A, Ahuja R, Okafor N. Doxycycline plus ivermectin versus ivermectin alone for treatment of patients with onchocerciasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;.
- ²⁰ Hoerauf A. Filariasis: new drugs and new opportunities for lymphatic filariasis and onchocerciasis. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2008;21(6):673-681.
- ²¹ Cobo F. Determinants of parasite drug resistance in human lymphatic filariasis. *Revista Española Quimioterapia*. 2016;29(6): 288-295.
- ²² Schwab AE, Boakye DA, Kyelem D, Prichard RK. Detection of benzimidazole resistance associated mutations in the filarial nematode *Wuchereria bancrofti* and evidence for selection by albendazole and ivermectin combination treatment. *Am J Trop Med Hyg*. 2005 Aug;73(2):234-8.
- ²³ McCarthy J. Is antihelmintic resistance a threat to the program to eliminate Lymphatic filariasis?. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 73(2), 2005, pp. 232-233.
- ²⁴ O'Neill M, Njouendou JA, Dzimianski M, Burkman E, Ndongmo PC, Kengne-Ouafo JA, Wanji S, Moorhead A, Mackenzie CD, Geary TG. Potential Role for Flubendazole in Limiting Filariasis Transmission: Observations of Microfilarial Sensitivity. *Am J Trop Med Hyg*. 2018 Jan;98(1):21-26.
- ²⁵ Higazi T, Geary T, MacKenzie C. Chemotherapy in the treatment, control, and elimination of human onchocerciasis. *Research and Reports in Tropical Medicine*. 2014;:77.
- ²⁶ Geary T, Mackenzie C. Progress and challenges in the discovery of macrofilaricidal drugs. *Expert Reviews Anti. Infect*. 2011; Ther. 9 (8), 681-695.
- ²⁷ Kuesel A. Research for new drugs for elimination of onchocerciasis in Africa. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*. 2016;6(3):272-286.
- ²⁸ Keiser J, Utzinger J. Chapter 8 – The Drugs We Have and the Drugs We Need Against Major Helminth Infections. *Advances in Parasitology*. Volume 73, 2010, Pages 197-230.
- ²⁹ Babayan S, Allen J, Taylor, D. Future prospects and challenges of vaccines against filariasis. *Parasite Immunology*. 2012. 34(5), pp.243-253.
- ³⁰ Hande S, Goswami K, Jena L, Reddy M. Exploring apposite therapeutic target for apoptosis in filarial parasite: A plausible hypothesis. *Medical Hypotheses*. 2014;82(3):356-361.