

Oncocercosis: de lo básico a lo clínico

Onchocerciasis: From basics to clinical / Oncocercose: do básico ao clínico

Julián Carvajal Fernández^{1,2}, Juan Guillermo Zambrano Saldarriaga^{1,2}, Juan Camilo Suárez Escudero^{2,3}, Daniel Duque Restrepo^{1,2}

Fecha de recibido:
12 de abril de 2016

Fecha de aprobación:
29 de junio de 2016

RESUMEN

La oncocercosis es una de las enfermedades tropicales desatendidas, producida por el nemátodo filárico *Onchocerca volvulus* y transmitida por la picadura de la mosca negra del género *Simulium*. Es considerada la segunda causa mundial de ceguera prevenible y está presente en 35 naciones de tres continentes: África, América y Asia. Existen tres países declarados libres de oncocercosis: Colombia, Ecuador y México. Las principales manifestaciones clínicas son dermatológicas y oculares; sin embargo, también se han descrito alteraciones linfáticas y neurológicas. El diagnóstico se realiza por identificación de microfilarias en biopsia de piel o esclerocorneal, nodulectomía para buscar gusanos adultos o con lámpara de hendidura y observar el parásito en el ojo. Existe tratamiento farmacológico con ivermectina o quirúrgico con extracción directa de los nemátodos adultos de los oncocercomas. Los programas mundiales se basan en control vectorial y farmacoterapia. Con los conocimientos actuales y esfuerzos mundiales, la oncocercosis continúa siendo un grave problema de salud pública y causa de discapacidad. Por estas razones, se hace necesario una actualización en el tema.

Palabras clave: oncocercosis; *Simuliidae*; ivermectina.

ABSTRACT

Onchocerciasis is one of the neglected tropical diseases; it is produced by the filarial nematode *Onchocerca volvulus* and is transmitted through the bites of infected black flies of the *Simulium* genus. It is considered the second leading cause of preventable blindness and is present in 35 countries on three continents: Africa, America, and Asia. The following three countries have been declared free from onchocerciasis: Colombia, Ecuador, and Mexico. The main clinical manifestations are dermatological and ocular; however, lymphatic and neurological alterations have also been described. Diagnosis is made by identification of microfilariae in skin or sclerocorneal biopsy, by nodulectomy in search of adult worms, or by using a slit lamp to observe the parasite in the eye. There is pharmacological treatment through the use of ivermectin or surgical treatment by direct removal of adult nematodes from the oncocercomas. World programs are based on vector control and drug therapy. Despite current knowledge and global efforts, onchocerciasis remains a serious public health issue and an important cause of disability. Thus, an update on the topic is warranted.

Keywords: onchocerciasis; *Simuliidae*; ivermectin.

RESUMO

A oncocercose é uma das doenças tropicais desatendidas, produzida pelo nemátodo filárico *Onchocerca volvulus* e transmitida pela picada da mosca negra do gênero *Simulium*. É considerada a segunda causa mundial de cegueira evitáveis e está presente em 35 nações de três continentes: África, América e Ásia. Existem três países declarados livres de oncocercose: Colômbia, Equador e México. As principais manifestações clínicas

Forma de citar este artículo:

Carvajal J, Zambrano JG, Suárez JC, Duque D. Oncocercosis: de lo básico a lo clínico. Med U.P.B. 2016;35(2):111-119. DOI:10.18566/medupb.v35n2.a05

1. Estudiante pregrado Medicina, Facultad de Medicina, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.
2. Línea de investigación en discapacidad, Grupo de Investigación Salud Pública, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.
3. Médico, especialista en rehabilitación neuropsicológica. Docente facultades de Medicina y Psicología, Universidad Pontificia Bolivariana. Docente postgrado Universidad CES e Institución Universitaria ITM. Medellín, Colombia.

Dirección de

correspondencia: Juan Camilo Suárez. Correo electrónico: juanca.suarez@upb.edu.co

son dermatológicas e oculares; apesar disso, também se há descrito alterações linfáticas e neurológicas. O diagnóstico se realiza por identificação de microfílaras em biopsia da pele ou esclerocorneano, nodulectomia para buscar larva adultas ou com lâmpada de fenda e observar o parasita no olho. Existe tratamento farmacológico com ivermectina ou cirúrgico com extração direta dos nemátodos adultos dos oncocercomas. Os programas mundiais se baseiam no controle vectorial e farmacoterapia. Com os conhecimentos atuais e esforços mundiais, a oncocercose continua sendo um grave problema de saúde pública e causa de deficiência. Por estas razões, se faz necessário uma atualização no assunto.

Palavras chave: oncocercose; *Simuliidae*; ivermectina.

INTRODUCCIÓN

La oncocercosis hace parte de las Enfermedades Tropicales Desatendidas (ETDs), un grupo de 17 patologías infecciosas que proliferan en minorías étnicas¹ y en condiciones de pobreza, especialmente en el área tropical, en la que predominan el calor y la humedad². El concepto de ETDs es resultado de la iniciativa entre la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Agencia Alemana de Cooperación Técnica en 2003, que delegó responsabilidades para el control y tratamiento preventivo^{3,4} en el ámbito mundial. Entre 2003 y 2009 se trataron 887 millones de personas, del total de un billón de afectados con ETDs^{5,6}.

Las ETDs tienen un alto impacto social, producen sufrimiento y son altamente discapacitantes, a pesar de tener una tasa de mortalidad menos significativa que otras enfermedades infecciosas como la malaria, el VIH/SIDA o la tuberculosis^{7,8}. Actualmente, se estima que ocho millones de personas están ciegas por tracoma y 300 000 por oncocercosis, ambas ETDs de fácil prevención^{9,10}.

En este artículo se realiza una revisión sobre oncocercosis, se alude a varias generalidades como epidemiología, biología, manifestaciones clínicas, métodos de diagnóstico, tratamiento y programas de control y eliminación.

Generalidades

La oncocercosis es una enfermedad tropical parasitaria producida por el nemátodo filárico *Onchocerca volvulus*^{11,12}.

Se transmite por la exposición repetida a picaduras de moscas negras del género *Simulium* infectadas, que requieren de ríos de corriente rápida y aguas bien oxigenadas para desarrollarse, de ahí uno de los nombres de la enfermedad: ceguera de los ríos¹³. Asimismo, se denomina enfermedad de Robles, por el médico guatemalteco Rodolfo Robles, quien fue el primero que documentó la relación causal entre *O. volvulus* y pérdida de la visión y ceguera y, además, descubrió el agente etiológico^{12,14}. Se considera la segunda causa de ceguera prevenible en el mundo^{15,16}.

Los principales sitios de afectación en el humano son la piel y el ojo^{17,18}, pero causa enfermedades dermatológicas crónicas, prurito severo y lesiones oculares que pueden progresar a ceguera irreversible¹⁹. Para comprender la morbilidad de la enfermedad se deben tener presentes todos los síntomas del paciente, puesto que la afección extraocular puede potenciar las limitaciones en la actividad y promover restricciones en la participación, lo que conlleva a pérdida de la calidad de vida y de años de vida por causa de un síntoma^{20,21}.

Epidemiología

En 1993, el comité experto de la OMS reportó 360 000 casos de ceguera por oncocercosis y enfatiza que el 99.5% se ubicaba en el África subsahariana y 0.5% en América Latina y el Caribe²². Para 2013 el Center for Disease Control and Prevention (CDC) estimó que existían aproximadamente 123 millones de personas en riesgo de infección en los países endémicos y, al menos, 25.7 millones es-

taban infectados, de los cuales 300 000 estaban ciegos y 800 000 tenían discapacidad visual grave^{10,11,19}.

Actualmente, reportes oficiales de la OMS indican que la parasitosis está presente en 35 naciones de tres continentes: en África, en el que esta enfermedad es endémica en 31 países; en América existen tres países con focos dispersos (Brasil, Venezuela y Guatemala); y en Asia, específicamente en Yemen^{14,17}.

Sólo hay tres países declarados libres de oncocercosis: Colombia en abril de 2013, tras dosificar, desde 1996 hasta 2007, ivermectina bianualmente a toda la población de López de Micay, Cauca²³⁻²⁶. Ecuador en septiembre de 2014 y México en julio de 2015¹⁴. Guatemala interrumpió las intervenciones en 2012 y se espera su notificación de resultados en 2016^{10,17}. Brasil y Venezuela continúan sus esfuerzos por erradicar la enfermedad ocular²⁷.

Es preciso manifestar que en Colombia se cuenta con un protocolo de vigilancia de Salud Pública para esta infección, lo que demuestra el compromiso de asegurar la sostenibilidad de la eliminación de la oncocercosis con vigilancia epidemiológica en el único foco que existió hasta eliminarla de América²⁶.

Programas para el control y la eliminación de la oncocercosis

Las estrategias están encaminadas al control (reducción de la incidencia, prevalencia, intensidad y morbimortalidad) y eliminación (reducción de la incidencia de una infección a cero en un área geográfica definida, con mínimo riesgo de reintroducción) de la patología^{14,28}. Mientras el control vectorial y la nodulectomía se aplicaron en el pasado, la actual estrategia de intervención se basa en la administración masiva de medicamento, en este caso, ivermectina (disponible a partir de 1987 con la donación de Mectizan® de la casa Merck) en al menos 85% de la población en riesgo de sufrir la enfermedad. Todo esto direccionado por diferentes guías de la OMS^{14,29,30}. Por medio de los siguientes programas se ha buscado el control y la eliminación de la parasitosis:

África occidental: Onchocerciasis Control Program (OCP) que funcionó de 1974 hasta 2002, fundamentado en el uso aéreo de insecticidas para eliminar las larvas del vector y aplicación de Mectizan® a partir de 1989. Previno la infección de 40 millones de personas, la ceguera de 600 000 y logró que 18 millones de niños nacieran libres de la amenaza de esta patología^{17,31,32}.

África: African Program for Onchocerciasis Control (APOC) activo desde 1995, enfocado en el uso del antiparasitario en las personas y en la lucha antivectorial con métodos inofensivos para el medio. A partir de 2009 se modificó la meta de control por la de eliminación¹⁷. Los resultados son alentadores porque se advierte una

disminución de los años de vida ajustados por discapacidad, que pasaron de 23.1 por 1 000 personas en 1995 a 8.6 por 1 000 personas en 2010. Para 2015 se estima una reducción a 3.7 por 1 000 personas³¹⁻³³.

América: Onchocerciasis Elimination Program for the Americas (OEPA) vigente desde 1992 en 13 focos de seis países³¹, en los que se ha administrado semestralmente ivermectina. Los resultados demuestran la efectividad del tratamiento al reportar el último caso de ceguera infecciosa en 1995^{17,34} y al pasar de 500 000 dosis del medicamento inicialmente a 20 000 en 2013. En la Tabla 1 se muestran estos lugares^{28,35}.

Tabla 1. Estatus de transmisión de la oncocercosis en América.

Foco	Población en riesgo	Estatus de transmisión
Oaxaca, México	44 919	Eliminado y verificado
Norte de Chiapas, México	7 125	Eliminado y verificado
Sur de Chiapas, México	117 824	Eliminado y verificado
Huehuetenango, Guatemala	30 239	Eliminado
Centro de Guatemala	124 498	Eliminado
Escuintla, Guatemala	62 590	Eliminado
Santa Rosa, Guatemala	12 208	Eliminado
Norte y centro de Venezuela	14 385	Interrumpido
Noreste de Venezuela	95 567	Interrumpido
Área de Yanomami (sur de Venezuela y Amazonas, Brasil)	27 625	En curso
López de Micay, Colombia	1 366	Eliminado y verificado
Esmeraldas, Ecuador	25 863	Eliminado y verificado

Ciclo de vida

El parásito pasa por tres formas que se dan en el hombre, quien es el hospedero definitivo. Comienza cuando el vector pica y le transfiere al humano las larvas estadio 3, que progresan a la adultez en nódulos subcutáneos, en tres meses a un año. El macho mide de 2-5 cm, mientras la hembra tiene una longitud de 33-50 cm y puede dar de

1 300 a 1 900 microfilarias por día, durante nueve años en promedio. Los adultos pueden vivir en los nódulos por 15 años, aproximadamente^{10,36}.

Las microfilarias miden de 0.02-0.03 cm y migran a distintos lugares como globos oculares, canales linfáticos y dermis, en los que pueden vivir de 12 a 18 meses³⁷, de allí son succionados por el hospedero intermediario, la hembra del género *Simulium*, para pasar a larvas estadio tres (proceso que demora de 10-12 días) y completar el ciclo¹⁰. El período prepatente (entre el inóculo y la aparición de microfilarias) es de 15 meses en promedio¹¹. En la Figura 1 se resume el ciclo de vida del nemátodo.

Mosca negra *Simulium spp*

Vector díptero, con actividad diurna y que pica principalmente en la mañana³⁸. Se ha demostrado el origen de la enfermedad en América por el comercio de esclavos en el siglo XVI. Las especies más importantes en el mundo son: el complejo *Simulium damnosum* en África, *S. ochraceum* en Guatemala y México, y *S. exiguum* y *S. guianense* en América del sur¹². Al picar, usa su mandíbula y da mordidas que laceran la piel y generan un cúmulo de sangre, del que se pueden alimentar por cuatro o cinco minutos¹¹.

Manifestaciones clínicas

Entre las manifestaciones clínicas descritas de la oncocercosis se encuentran las de compromiso dermatológico, linfático, ocular³⁹ y se ha relacionado en estudios con trastornos neurológicos como la epilepsia⁴⁰.

Manifestaciones dermatológicas

El hallazgo dermatológico clásico de la enfermedad son nódulos subcutáneos, denominados oncocercomas. Se presentan usualmente en la cabeza, torso y miembros inferiores⁴¹. Los oncocercomas son de evolución crónica, indoloros y ausentes de inflamación, su tamaño varía generalmente de 1-2 cm, suelen presentarse menos de cinco nódulos, no obstante, algunos pacientes pueden presentar más de 100. Son de consistencia inicialmente blanda³⁹, pero pueden calcificarse si el parásito muere⁴¹. Existen otros hallazgos dermatológicos que pueden aparecer en pacientes infectados tales como la piel de leopardo (despigmentación en miembros inferiores)²⁰, la dermatitis, también llamada “sarna filariana”, que se presenta usualmente como una inflamación papulonodular altamente pruriginosa, se le atribuye su causa a la reacción alérgica desencadenada por el movimiento de

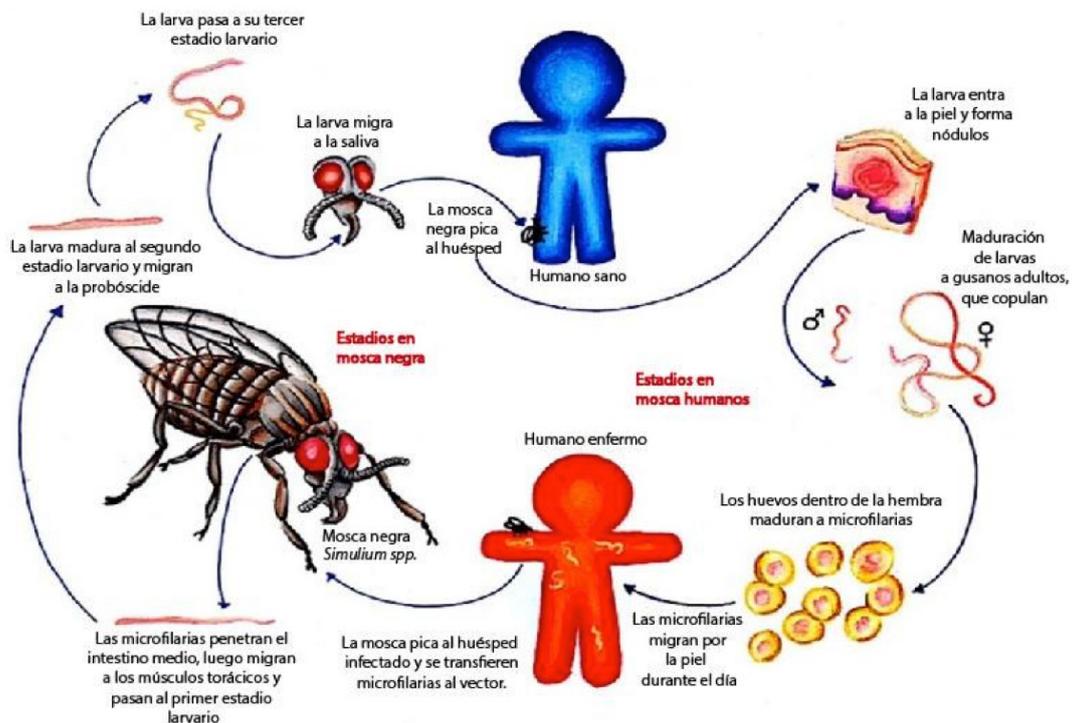


Figura 1. Ciclo de vida de *Onchocerca volvulus*. Adaptado de Hopkins DR. Disease eradication. N Engl J Med. 2013 Jan 3;368(1):54-63.

las microfilarias por la dermis, puede acompañarse de atrofia epidérmica, descamación, edema y cambios en la coloración de la piel. Se presenta principalmente en hombros, cadera y glúteos. Varias formas clínicas de la dermatitis han sido descritas, entre ellas: papular aguda con pústulas o vesículas, papular crónica con lesiones de gran tamaño y pruriginosas, en ocasiones hiperpigmentadas e hiperqueratóticas³⁹. En algunos pacientes es posible encontrar placas liquenificadas⁴¹.

Manifestaciones linfáticas

Las microfilarias eventualmente se pueden acumular en los canales linfáticos y provocar su inflamación y ocasionan en la ingle un fenómeno llamado “ingle colgante”. Por la obstrucción ganglionar linfática se puede causar elefantiasis, en la que, en ocasiones, cuando se da en el escroto, se asemeja a una filiarisis linfática³⁹.

Manifestaciones oculares

La oncocercosis tiene la capacidad de producir baja visión y ceguera secundaria a las lesiones oculares resultantes de la migración de las microfilarias al ojo y la respuesta inflamatoria desencadenada por su muerte³⁷. La enfermedad ocular activa atribuible a oncocercosis se define con una prevalencia mayor al 1% de microfilarias en la córnea o cámara anterior del ojo²⁷. El segmento anterior del ojo se ve principalmente afectado por la presencia de las microfilarias vivas o muertas. Las microfilarias muertas pueden ocasionar una uveítis anterior grave con formación de sinequias, cataratas, glaucoma secundario y degeneración retinal⁴². La córnea se puede ver eclipsada por opacidades confluentes, que conducen, en última instancia, a una queratitis esclerosante con pannus fibrovascular y reducción marcada de la función visual⁴³. A su vez, se ha descrito la presencia de una relación simbiótica entre la bacteria *Wolbachia* y los parásitos adultos, que podría estar involucrada en la patogénesis del segmento anterior. En la patogénesis del segmento posterior se involucran la neuritis óptica con posterior atrofia del nervio y coriorretinitis⁴⁴. Adicionalmente, se puede manifestar como atrofia del epitelio pigmentario de la retina, asociada con cicatrices coroidoretinianas y fibrosis subretinal⁴³.

Manifestaciones neurológicas

Se ha descrito una asociación de la parasitosis con el síndrome de asentir con la cabeza, en el que hay paroxismos de cabeceo^{36,45,46}. Se plantean dos hipótesis principales: a) los anticuerpos generados para luchar contra la oncocercosis, pueden reconocer una proteína cerebral en los

niños vulnerables y estimular las convulsiones; b) la mosca negra transporta un patógeno desconocido, como un virus neurotrópico^{47,48}. Este síndrome es un trastorno epiléptico de etiología desconocida, con alta prevalencia en África Oriental (específicamente en Tanzania, Uganda y Sudán del Sur), que afecta, generalmente, a personas entre cinco - 15 años^{40,49}. Concomitantemente con esto, los menores presentan diferentes grados de discapacidad intelectual, retraso en el crecimiento y falta de diferenciación sexual secundaria. Los infantes son sanos hasta los episodios de convulsiones, que pueden resultar mortales⁵⁰.

Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad se realiza mediante varias técnicas: a) identificación de las microfilarias en biopsia de piel (de la zona escapular, cresta ilíaca y los miembros inferiores) o esclerocorneal, que se incuba por 24 horas, tras las cuales los parásitos son visibles al microscopio (este es el estándar de oro vigente); b) nodulectomía en busca de gusanos adultos y c) uso de una lámpara de hendidura, para observar el nemátodo en la córnea, cámara anterior o en humor vítreo⁵¹. Rara vez se encuentran microfilarias en orina⁵² y en líquido cefalorraquídeo^{40,53}. Asimismo, en centros especializados de investigación se cuenta con estudios altamente sensibles y específicos como^{10,54,55}:

- Pruebas de anticuerpos: antígeno OV-16 y el sistema de inmunoprecipitación luciferasa de OV, que demuestran un contacto previo pero no infección y tendrían valor en áreas endémicas. No ha sido aprobado para el diagnóstico en Estados Unidos.
- Pruebas de antígenos.
- Reacción en cadena de polimerasa (PCR).

Anteriormente se utilizaba la prueba de Mazzotti, en la que se administraban 50 mg de dietilcarbamazina al paciente y se notaba una exacerbación del rash cutáneo y prurito por la rápida muerte del parásito^{49,56}.

Por el lado de los paraclínicos básicos, se encuentra eosinofilia y aumento de la inmunoglobulina E, que son hallazgos poco específicos⁵⁶. En la Figura 2 se muestran las principales recomendaciones diagnósticas elaboradas por el CDC¹⁰.

Tratamiento

Las principales metas son prevenir el desarrollo de secuelas irreversibles y contrarrestar los síntomas⁵⁷, basados en dos pilares fundamentales: el farmacológico y el quirúrgico. El primero incluye el uso de ivermectina, que reemplazó la dietilcarbamazina y suramina por sus menores efectos adversos¹¹. Como alternativa se puede usar doxiciclina 100 mg/día por seis semanas, que disminuye

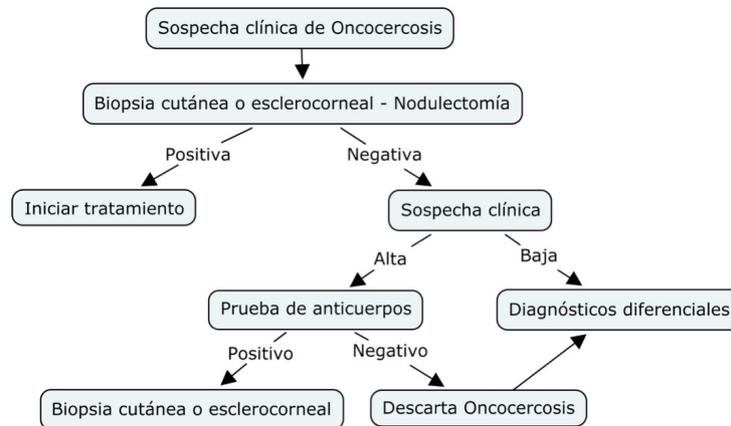


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de oncocercosis. Tomado de CDC¹⁰.

la longevidad de los parásitos adultos a dos-tres años y permanentemente esteriliza a las hembras, con un efecto macrofilaricida al eliminar la bacteria endosimbionte *Wolbachia*⁵⁸. En cuanto al segundo, se limita a la extracción de adultos de los oncocercomas ubicados en la cabeza (por la proximidad con el globo ocular)^{49,57}. Actualmente, no hay vacunación o fármacos que eviten la infección⁴⁹.

Ivermectina:

Es un antihelmíntico derivado de la lactona macrocíclica avermectina, producido por el hongo *Streptomyces avermitilis*⁵⁹. Se da por vía oral 150 µg/kg (se ha demostrado que dosis más altas no tienen mayor eficacia) cada seis a 12 meses, por mínimo 10 años, aunque al administrarlo cada tres meses se disminuye el riesgo de efectos adversos⁶⁰⁻⁶³.

Actúa mediante la apertura de los canales de cloruro dependientes de glutamato asociados con la membrana neuromuscular, que provocan la hiperpolarización celular y parálisis muscular, principalmente de la faringe del nemátodo, que impide la ingestión de alimento⁶⁴. No tiene actividad macrofilaricida; sin embargo, tiene actividad microfilaricida y larvicida tanto en piel como en ojo, lo que explica los años que se debe dar para evitar la proliferación de la progenie de la especie mientras vive el parásito adulto (longevidad mayor a 10 años)^{60,65}.

Es bien tolerado por los pacientes porque tiene efectos adversos leves como: fiebre, prurito, urticaria, mialgias, edema, hipotensión postural y linfadenopatía (posiblemente por la reacción al helminto muerto), además de tener un riesgo mínimo de causar una reacción de Mazzotti (respuesta inflamatoria severa)⁵².

Es menester resaltar que está contraindicado en pacientes coinfectados con *Loa loa*, que tengan una carga parasitaria >8 000 microfilarias/mL, porque puede

provocar reacciones graves y facilitar su paso al sistema nervioso central y producir meningoencefalopatía⁵⁷. Además, no se recomienda el uso en embarazo, lactancia y niños pequeños³⁷.

Moxidectina:

Derivado semisintético de nemadectina, que es producido por *Streptomyces cyanogriseus*⁶⁶. Es un antiparasitario usado en animales, con mecanismo de acción similar al de la ivermectina, no obstante, se ha encontrado que tiene acción tanto microfilaricida como macrofilaricida, por lo que se ha buscado usar en humanos⁵⁸. Recientemente ha entrado en estudios fase III, con resultados prometedores⁶⁷.

CONCLUSIONES

El plan de salud ocular universal de la OMS plantea como objetivo general “reducir la discapacidad visual evitable como problema mundial de salud pública y asegurar el acceso a los servicios de rehabilitación para las personas con deficiencia”, a través de la identificación de la magnitud y causas de discapacidad visual, elaboración y desarrollo de políticas, planes y programas nacionales integrados que permeen todos los niveles de atención hospitalaria y la participación multisectorial. Para mayor información ver el Plan de Acción Mundial 2014 - 2019: Salud ocular universal de la OMS.

Con base en lo anteriormente expresado, es oportuno concluir que se ha combatido arduamente la oncocercosis por medio de los programas implementados para controlarla y eliminarla, que han arrojado resultados prometedores y han disminuido su incidencia y han presentado los tres primeros países libres de la patología;

no obstante, continúa siendo un grave problema de salud pública y la segunda causa de ceguera infecciosa.

Por consiguiente, se hace necesario que los países con eliminación de esta entidad supervisen continuamente la no reaparición de esta afección por medio de la vigilancia activa para identificar oportunamente, confirmar o descartar la patología y activar las acciones necesarias para contenerla.

La prevención, el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno son los eslabones para impactar en la historia natural de la enfermedad, por lo que se requiere educar y actualizar a todos los miembros del personal de salud en el tema y lograr el compromiso de todos para tener un tratamiento adecuado.

AGRADECIMIENTOS

A la estudiante de Medicina UPB, Laura Segura, por la realización de la Figura 1 del ciclo de vida del parásito.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Nelson R. Neglected tropical diseases take hold in the USA. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14(11):1050-1051.
2. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades tropicales desatendidas: preguntas más frecuentes. [Sitio en internet]. Hallado en: http://www.who.int/topics/tropical_diseases/qa/faq/es/ Acceso 8 junio de 2015.
3. Litt E, Baker MC, Molyneux D. Neglected tropical diseases and mental health: A perspective on comorbidity. *Trends Parasitol* 2012; 28(5):195-201.
4. World Health Organization. Preventive chemotherapy in human helminthiasis: coordinated use of anthelmintic drugs in control interventions: a manual for health professionals and programme managers. Geneva; 2006.
5. World Health Organization. Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases. Geneva; 2010.
6. No authors listed. Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases –Summary. *Wkly Epidemiol Rec*. 2011; 86(13):113-120.
7. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859):2197-2223.
8. Nakagawa J, Ehrenberg JP, Nealon J, Fürst T, Aratchige P, Gonzales G, et al. Towards effective prevention and control of helminth neglected tropical diseases in the Western Pacific Region through multi-disease and multi-sectoral interventions. *Acta Trop* 2015; 141(Pt B):407-418.
9. Fenwick A. The global burden of neglected tropical diseases. *Public Health* 2012; 126(3):233-236.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Parasites - Onchocerciasis (also known as River Blindness). [Sitio en internet]. Hallado en: http://www.cdc.gov/parasites/onchocerciasis/health_professionals/ Acceso en 27 junio de 2016.
11. Crump A, Morel CM, Omura S. The onchocerciasis chronicle: from the beginning to the end? *Trends Parasitol* 2012; 28(7):280-288.
12. Gustavsen K, Hopkins A, Sauerbrey M. Onchocerciasis in the Americas: from arrival to (near) elimination. *Parasit Vectors* 2011; 4:205.
13. Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA. Chapter 46. Medical Parasitology. In: Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA. eds. *Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology*, 26e. New York, NY: McGraw-Hill; 2013.
14. World Health Organization. Guidelines for Stopping Mass Drug Administration and Verifying Elimination of Human Onchocerciasis: Criteria and Procedures. Geneva: WHO; 2016.
15. Dunn C, Callahan K, Katabarwa M, Richards F, Hopkins D, Withers PC Jr, et al. The Contributions of Onchocerciasis Control and Elimination Programs toward the Achievement of the Millennium Development Goals. *PLoS Negl Trop Dis* 2015; 9(5):e0003703.
16. Norris J, Adelman C, Spantchak Y, Marano K. Social and Economic Impact Review on Neglected Tropical Diseases. Washington DC: The Hudson Institute; 2012.
17. Organización Mundial de la Salud. Onchocercosis. [Sitio en internet]. Hallado en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs374/es/> Acceso en 23 junio de 2016.
18. Rodríguez-Pérez MA, Unnasch TR, Real-Najarro O. Assessment and monitoring of onchocerciasis in Latin America. *Adv Parasitol* 2011; 77:175-226.

19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Progress toward elimination of onchocerciasis in the Americas - 1993-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013; 62(20):405-408.
20. Coffeng LE, Fobi G, Ozoh G, Bissek AC, Nlatté BO, Enyong P, et al. Concurrence of dermatological and ophthalmological morbidity in onchocerciasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2012; 106(4):243-251.
21. Murray CJL, Lopez AD. Progress and directions in refining the global burden of disease approach: A response to Williams. *Health Econ* 2000; 9:69-82.
22. Thylefors B, Négrel AD, Pararajasegaram R, Dadzie KY. Global data on blindness. *Bull World Health Organ* 1995; 73(1):115-121.
23. Knudson A, Ariza Y, López MC, Fajardo OS, Reyes P, Moncada LI, et al. [The effect of ivermectin on geohelminth frequency (i.e. as used in the onchocerciasis control program in Colombia)]. *Rev Salud Pública (Bogotá)* 2012; 14(4):681-694.
24. Rodríguez GC, Lizarazo C. Revisión epidemiológica de la Oncocercosis en América Latina. *Rev Fac Nac Salud Pública* 2010; 28(1):73-80.
25. Pérez Cárdenas JE. Razones por las cuales Colombia fue el primer país en lograr la eliminación de la oncocercosis. *Biosalud [serial on the Internet]*. 2013 June [cited 2015 July 02]; 12(1): 5-7. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95502013000100001&lng=en.
26. Ministerio de Salud y Protección Social, Programa Nacional de Eliminación de la Oncocercosis de Colombia (Pneoc), Instituto Nacional de Salud. *Oncocercosis*. Bogotá: Minsalud, Pneoc, INS; 2014. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública.
27. Furtado JM, Lansingh VC, Carter MJ, Milanese MF, Peña BN, Ghersi HA, et al. Causes of blindness and visual impairment in Latin America. *Surv Ophthalmol* 2012; 57(2):149-177.
28. Hopkins DR. Disease eradication. *N Engl J Med* 2013; 368(1):54-63.
29. Organización Mundial de la Salud. *Salud ocular universal: un plan de acción mundial para 2014-2019*. Ginebra: OMS; 2013.
30. Organización Mundial de la Salud. *Proyecto de plan de acción para la prevención de la ceguera y la discapacidad visual evitables 2014-2019. Salud ocular universal: un plan de acción mundial para 2014-2019*. Ginebra: OMS; 2013. Informe de la Secretaría 66° Asamblea Mundial de la Salud.
31. Keating J, Yukich JO, Mollenkopf S, Tediosi F. Lymphatic filariasis and onchocerciasis prevention, treatment, and control costs across diverse settings: a systematic review. *Acta Trop* 2014; 135:86-95.
32. West S, Munoz B, Sommer A. River blindness eliminated in Colombia. *Ophthalmic Epidemiol* 2013; 20(5):258-259.
33. Coffeng LE, Stolk WA, Zouré HG, Veerman JL, Agblewonus KB, Murdoch ME, et al. African programme for onchocerciasis control 1995-2015: updated health impact estimates based on new disability weights. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8(6):e2759.
34. No authors listed. Report from the 2009 Inter-American Conference on Onchocerciasis: progress towards eliminating river blindness in the Region of the Americas. *Wkly Epidemiol Rec.* 2010; 85:321-326.
35. No authors listed. Progress toward eliminating onchocerciasis in the WHO Region of the Americas: verification of elimination of transmission in Mexico. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015; 90(43):577-581.
36. Kaiser C, Pion SD, Boussinesq M. Case-control studies on the relationship between onchocerciasis and epilepsy: systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7(3):e2147.
37. Taylor MJ, Hoerauf A, Bockarie M. Lymphatic filariasis and onchocerciasis. *Lancet.* 2010; 376(9747):1175-1185.
38. Rodríguez GC, Lizarazo C. Revisión epidemiológica de la Oncocercosis en América Latina. *Rev Fac Nac Salud Pública*. [serial on the Internet]. 2010 Jan [cited 2015 July 02]; 28(1): 73-80. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-386X2010000100010&lng=en
39. Capítulo 11 Filariasis. En: Botero D, Restrepo M. 5 eds. *Parasitosis humanas incluye animales venenosos y ponzoñosos*. Medellín, Antioquia: CIB; 2012. Pp. 413-447.
40. Kaiser C, Pion S, Boussinesq M. Do helminths cause epilepsy? The case of *Onchocerca volvulus*. *Parasite Immunol.* 2010; 32:79-80.
41. Que SK, Weston G, Suchecki J, Ricketts J. Pigmentary disorders of the eyes and skin. *Clin Dermatol.* 2015; 33(2):147-158.
42. West S, Munoz B, Sommer A. River blindness eliminated in Colombia. *Ophthalmic Epidemiol* 2013; 20(5):258-259.
43. Enk CD. Onchocerciasis--river blindness. *Clin Dermatol.* 2006; 24(3):176-180.
44. Ejere HOD, Schwartz E, Wormald R, Evans JR. Ivermectin for onchocercal eye disease (river blindness). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 8. Art. No.: CD002219.
45. Winkler AS, Friedrich K, Velicheti S, Dharsee J, König R, Nassri A, et al. MRI findings in people with epilepsy and nodding syndrome in an area endemic for onchocerciasis: an observational study. *Afr Health Sci* 2013; 13(2):529-540.

46. Foltz JL, Makumbi I, Sejvar JJ, Malimbo M, Ndyomugenyi R, Atai-Omoruto AD, et al. An Epidemiologic Investigation of Potential Risk Factors for Nodding Syndrome in Kitgum District, Uganda. *PLoS One* 2013; 8(6):e66419.
47. Colebunders R, Post R, O'Neill S, Haesaert G, Opar B, Lakwo T, et al. Nodding syndrome since 2012: recent progress, challenges and recommendations for future research. *Trop Med Int Health* 2015; 20(2):194-200.
48. Colebunders R, Hendy A, Nanyunja M, Wamala JF, van Oijen M. Nodding syndrome-a new hypothesis and new direction for research. *Int J Infect Dis* 2014; 27:74-77.
49. Dowell SF, Sejvar JJ, Riek L, Vandemaele KA, Lamunu M, Kuesel AC, et al. Nodding syndrome. *Emerg Infect Dis* 2013; 19(9):1374-1384.
50. Sejvar JJ, Kakooza AM, Foltz JL, Makumbi I, Atai-Omoruto AD, Malimbo M, et al. Clinical, neurological, and electrophysiological features of nodding syndrome in Kitgum, Uganda: An observational case series. *Lancet Neurol* 2013; 12(2):166-174.
51. VanRooyen MJ, Venugopal R. World Travelers. In: Tintinalli JE, Stapczynski J, Ma O, Cline DM, Cydulka RK, Meckler GD, T. eds. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*, 7e. New York, NY: McGraw-Hill; 2011.
52. Rosenthal PJ. Protozoal & Helminthic Infections. In: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW. eds. *Current Medical Diagnosis & Treatment* 2015. New York, NY: McGraw-Hill; 2014.
53. Berkowitz AL, Raibagkar P, Pritt BS, Mateen FJ. Neurologic manifestations of the neglected tropical diseases. *J Neurol Sci* 2015; 349(1-2):20-32.
54. Ayong L, Tume C, Wembe F, et al. Development and evaluation of an antigen detection dipstick assay for the detection of human onchocerciasis. *Trop Med Int Health* 2005; 10:228-233.
55. Juckett G. Chapter 11. The Neglected Tropical Diseases. In: Markle WH, Fisher MA, Smego RA, Jr. eds. *Understanding Global Health*, 2e. New York, NY: McGraw-Hill; 2014.
56. Levinson W. Nematodes. In: Levinson W. eds. *Review of Medical Microbiology and Immunology*, 13e. New York, NY: McGraw-Hill; 2014.
57. Nutman TB, Weller PF. Filarial and Related Infections. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19e. New York, NY: McGraw-Hill; 2015.
58. Walker M, Specht S, Churcher TS, Hoerauf A, Taylor MJ, Basáñez MG. Therapeutic efficacy and macrofilaricidal activity of doxycycline for the treatment of river blindness. *Clin Infect Dis* 2015; 60(8):1199-1207.
59. Moore TA. Agents Used to Treat Parasitic Infections. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19e. New York, NY: McGraw-Hill; 2015.
60. Rosenthal PJ. Clinical Pharmacology of the Antihelminthic Drugs. In: Katzung BG, Trevor AJ. eds. *Basic & Clinical Pharmacology*, 13e. New York, NY: McGraw-Hill; 2015.
61. Udall DN. Recent updates on onchocerciasis: diagnosis and treatment. *Clin Infect Dis*. 2007; 44(1):53-60.
62. Fobi G, Gardon J, Kamgno J, Aimard-Favennec L, Lafleur C, Gardon-Wendel N, et al. A randomized, double-blind, controlled trial of the effects of ivermectin at normal and high doses, given annually or three-monthly, against *Onchocerca volvulus*: ophthalmological results. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005; 99:279-289.
63. Kamgno J, Gardon J, Gardon-Wendel N, Demanga-Ngangue, Duke BO, Boussinesq M. Adverse systemic reactions to treatment of onchocerciasis with ivermectin at normal and high doses given annually or three-monthly. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2004; 98:496-504.
64. McCarthy J, Loukas A, Hotez PJ. Chapter 51. Chemotherapy of Helminth Infections. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12e. New York, NY: McGraw-Hill; 2011.
65. Burki T. River blindness elimination in Columbia. *Lancet Infect Dis* 2013; 13(11):922-923.
66. Babalola OE. Ocular onchocerciasis: current management and future prospects. *Clin Ophthalmol* 2011; 5:1479-1491.
67. Awadzi K, Opoku NO, Attah SK, Lazdins-Helds J, Kuesel AC. A randomized, single-ascending-dose, ivermectin-controlled, double-blind study of moxidectin in: *Onchocerca volvulus* infection. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8(6):e2953.