

DESCUBRIMIENTOS RECIENTES EN EL TRATAMIENTO Y CONTROL DE LA ONCOCERCOSIS EN EL ECUADOR

Dr. J. ROBERTO PROAÑO, Dr. RONALD H. GUDERIAN H.,
Dr. MARCO A. HERDOIZA V.

*Departamento de Oftalmología del Hospital Vozandes,
Proyecto de Oncocercosis, Unidad de Inmunología del Instituto de
Investigaciones de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad Central del Ecuador*

RESUMEN

Se discute el tratamiento de oncocercosis usando el diethylcarbamazine y el suramin sodium, los cuales pueden eliminar el parásito *Onchocerca volvulus* en diferentes etapas. Debido a que recientes estudios han demostrado la seria limitación de estas dos drogas, su uso no puede ser recomendado para tratamiento en masa. De las nuevas clases de componentes que están siendo analizados (los benzimidazoles y las avermectinas), la droga ivermectina ofrece las mejores posibilidades de seguridad y efectividad. En Ecuador, la nodulectomía ha probado ser una positiva medida en un intento de controlar la enfermedad. Se discute el posible papel de los amino-quinolines como agente quimioterapéutico contra la oncocercosis. (*Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito, 12: 83, 1987)*).

La oncocercosis es una infección filárica que no sólo causa ceguera y debilidad física, sino también muy profundos problemas socio-económicos. Se considera que la patología y la sintomatología de la oncocercosis son causadas por microfilarias muertas o que están muriendo. Los parásitos muertos provocan intensas reacciones inflamatorias las cuales son inmunológicamente interpuestas y las respuestas patológicas varían de acuerdo al sitio. Poco o ningún peligro se cree que ha sido inducido por microfilarias vivas, aunque en el ojo hay disturbios mecánicos causados por estas microfilarias que no pueden ser descontados.

Las drogas anti-oncocercosis en general, y las drogas microfilaricas en particular, aceleran la muerte natural debido a envejecimiento del parásito adulto o huésped inducido, matando microfilaria en la piel y en los ojos. De cual-

quier modo ninguna droga es capaz de revertir los efectos secundarios en la piel y en los ojos, tales como fibrosis, pérdida de la elasticidad de la piel, anormalidades en la pigmentación, queratitis esclerosante y lesiones del segmento posterior del ojo. Sin embargo, después de terminar un exitoso curso de terapia, ciertos signos y síntomas, como prurito, erupciones populares agudas, lagrimeo, pueden desaparecer todos juntos y aún más la progresión de las lesiones puede ser detenida.

Al momento, es posible tratar individuos infectados, pero por la seriedad de los efectos colaterales asociados con los medicamentos corrientemente disponibles, el tratamiento está limitado a personas con severos y visibles síntomas o con agudas lesiones por picazón de la piel (22). El tratamiento en masa de millones de personas infectadas con *Onchocerca volvulus* es

inaceptable por el alto riesgo que esto involucra, si bien, todos ellos constituyen un receptáculo del parásito.

Las dos drogas para el tratamiento de la oncocercosis, el diethylcarbazine y el suramin sodium, han sido usadas por más de tres décadas pero solo recientemente se han entendido sus serios y duraderos efectos colaterales. Nuevas drogas han sido sintetizadas y viejos componentes han sido reexaminados en un esfuerzo por encontrar mejores regímenes quimioterapéuticos. Está generalmente aceptado que una nueva e ideal droga debe matar o esterilizar permanentemente a la lombriz adulta de *Onchocerca volvulus* sin causar severas reacciones alérgicas desde la acción microfilaricida en los recipientes. También debe estar a salvo bajo condiciones normales de uso, y adecuadas para una larga escala de administración oral, barata y efectiva en una sola o en un número pequeño de dosis.

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

El severo prurito causado por la enfermedad puede ser disminuido con la aplicación local de la loción Calamine o por el uso sistemático de antihistamínicos, ej. Diphenhydramine, 25 mg tid; Promethazine, 25 mg tid. Esta clase de tratamientos puede aliviar problemas de escoriación inflingida a sí mismo. Se considera que la continua y traumática escoriación contribuye a la patología vista en pacientes con oncocercosis, conduciendo finalmente a permanentes y desfigurantes lesiones en la piel.

Las infecciones piogénicas secundarias de la piel podrían ocurrir en la oncocercosis y severas complicaciones pueden ser prevenidas por medio de un adecuado tratamiento de la infección bacteriana. Los organismos pueden ser cultivados en lesiones purulentas y su sensibilidad a los antibióticos apropiados, también identificada. En la ausencia de facilidades de cultivo, pueden administrarse antibióticos de amplio espectro.

TERAPIA ESPECIFICA PARASITARIA

¿Quiénes son estos pacientes, susceptibles de tratamiento y quiénes en los cuales el tratamiento es contraindicado en consideración al riesgo de enfermedades de ojo?. Aunque diversos criterios fueron emitidos por la Organización Mundial de la Salud en 1982 (22), a fin de identificar esta mayoría de riesgo de ceguera, hay todavía mucha controversia. Estas pautas son válidas pero cada una en particular debe ser evaluada con todos los riesgos que implica. El tratamiento no deberá ser dado sin una buena supervisión médica. Especial atención merece que se le de al nivel de microfilaridemia y compromiso del ojo para prevenir cualquiera de las severas y sistemáticas reacciones a la droga (15), y la secuela de deterioro de la visión, la cual por sí misma puede conducir a la ceguera.

TERAPIA CON DROGAS EXISTENTES

DIETHYLCARBAMIZINE (DEC)

Diethylcarbazine ha sido el soporte para el tratamiento de oncocercosis por muchos años. Hay de cualquier modo dos desventajas mayores en su uso: una, es que el huésped marcado responde inducido por él, in vivo matando a la microfilaria, y la otra es el efecto en la lombriz adulta, así que el efecto terapéutico es sólo temporal. Después del tratamiento con DEC, la piel y los ojos son nuevamente repoblados por nuevas microfilarias por un período de aproximadamente seis a nueve meses.

El tratamiento de oncocercosis con DEC no tiene serios efectos colaterales. La muerte rápida de microfilarias en el tejido subcutáneo de la piel y los ojos, resulta en forma de severas reacciones alérgicas (reacción Mazzotti). La intensa comezón ocurre dentro de los treinta minutos siguientes a la administración de la droga. El lagrimeo de los ojos puede ser evidente. Más tarde el edema urticante de la piel ocurre especialmente en las nalgas, muslos y los genitales, con hinchazón y ablandamiento de los nódulos linfáticos inguinales y el desarrollo de una fina

erupción maculopapular. Fiebre, dolor de cabeza, dolor de músculos, dolor de las articulaciones y taquicardia, son comunes. Ocurre una aguda inflamación del ojo y la muerte de la microfilaria en el segmento anterior del ojo puede aumentar la queratitis punteada. DEC puede inducir serias e irreversibles lesiones del segmento, demostrables por angiografía fluorescein. Estos cambios reconocidos como neuritis óptica y la corioretinitis, son asociados con proteinuria y pueden ser manifestaciones de depósitos de tejido de complejos inmunes (9). Para compensar por la falta de efecto en lombrices adultas, la supresión por largos períodos de las dosis de DEC han sido defendidas a fin de mantener los niveles bajos de microfilarias. De cualquier modo la terapia de supresión no ha sido más efectiva que un convencional período del tratamiento con DEC. Después de seis meses de eliminar la terapia, la reacción Mazzotti todavía continúa ocurriendo, con cada dosis semanal. El número de microfilaria intraocular actualmente se ha incrementado; y otras complicaciones han ocurrido quizás debido a los altos niveles de circulación de complejos inmunes (9). De particular importancia fue el encontrar de nuevo lesiones en el segmento posterior ocular, que se habían desarrollado durante el largo término en el que el tratamiento fue suprimido (18).

Otro intento para disminuir los efectos colaterales del tratamiento con DEC han sido el reducir las dosis de DEC. La aplicación local de loción de DEC ha sido experimentada, pero ambas han demostrado ser menos efectivas y más peligrosas que las convencionales tabletas de DEC (17). Dosis muy bajas de DEC (3-5 ug/kg/hr) todavía han producido algunas características de la reacción Mazzotti. De cualquier modo el conteo de microfilarias no se ha alterado significativamente.

El efecto microfilaricida de DEC ha sido poco entendido. En la oncocercosis la DEC induce la movilización de microfilarias de la dermis a la epidermis, corriente sanguínea y orina. La acción microfilaricida de DEC puede resultar en una célula mediadora entre el ataque sobre el parásito (8). Estudios *in vitro* muestran

que el DEC por sí mismo no ha tenido efecto en microfilarias, pero se halló que la adición del DEC y el suero inmune y las células blancas inducen a incrementar la adherencia y eliminación de las microfilarias (14).

SURAMIN

Suramin Sodio, el cual mata a la microfilaria y la lombriz adulta, es una droga inherentemente peligrosa por su alta capacidad en alterar la función enzimática (12). El riesgo de neuropatía óptica, nefrotoxicidad, la muerte ocasional asociada al tratamiento con Suramin Sodium limita severamente su uso. Suramin Sodium es absorbido pobremente por el tracto gastrointestinal. Las inyecciones intramusculares o subcutáneas causan irritaciones locales, dolor severo, y posible descamación y formación de absceso en el sitio de la inyección. En este caso la droga debe ser aplicada por vía intravenosa, limitando así en gran manera su uso para tratamiento en masa.

Suramin Sodium es una droga tóxica las reacciones son más comunes en personas con mala nutrición. La eliminación de la droga es lenta y la toxicidad puede ser acumulativa. Las reacciones inmediatas pueden ocurrir en minutos. Los síntomas incluyen náusea, vómitos, colapsos, conmoción, sudoración y pérdida de la conciencia. Las reacciones tardías pueden ocurrir de tres a veinticuatro horas más tarde, y pueden incluir, fiebre, uveitis, lagrimeo, distensión abdominal e hipoestesia cutánea. Las reacciones tardías son las más comunes con el desarrollo de la albuminuria y cambios celulares, debido al deterioro del conducto renal. Las pruebas sobre la función renal son esenciales durante el tratamiento.

Con todos estos efectos colaterales del Suramin Sodium sólo restos de la droga quedan como único compuesto aprovechable que ofrece cura de la enfermedad. Deberá ser usado con cuidado y bajo estricto control médico y oftalmológico. Casi cuarenta años han transcurrido desde que se trata la oncocercosis, pero todavía hay falta de conocimiento acerca de la

farmacoquinética, distribución del tejido y niveles efectivos en la sangre que se necesita para su acción microfilaricida o macrofilaricida.

DROGAS BAJO EVALUACION

BENZIMIDAZOLES

Los Benzimidazoles tienen un efecto inusual en embriogénesis en varias especies de *Onchocerca*. Su mecanismo de acción a nivel celular aparece y produce la fragmentación de la formación microtubular la cual resulta en la cesación de la maduración de oocitos hacia estado de mórula precoz (19). De este modo ellos aparecen para esterilizar al adulto femenino y permitir una gradual disminución en el número de microfilarias muertas, estas no pueden ser reemplazadas. Desde aquí las microfilarias no son eliminadas y por lo tanto no inician el torrente de eventos que conducen a la reacción Mazzotti.

Mebendazole es el benzimidazole más ampliamente probado. Cuando es usado en altas dosis (30–50 mg/kg/ diarios por 4 semanas), tiene un efecto significativo en embriogénesis y prolonga la reducción de contaje microfilarial en la piel (16). Pero estudios han demostrado que el efecto de la embriogénesis es temporal y termina por solo un período de tres a seis meses. El mebendazole ha sido usado en combinación con levamisole y los resultados muestran que esta combinación no ofrece ventajas en el uso de Mebendazole solamente. El levamisole por sí mismo no reduce el contaje microfilarial o el efecto en la lombriz adulta.

El mebendazole tiene tres serias desventajas cuando es usado en prolongadas dosis de alto nivel para tratamiento de oncocercosis. La primera y más seria es que es teratogénico en animales experimentales y por consiguiente altamente improbable de ser aceptable para uso general especialmente en tratamiento de mujeres. En segundo lugar la neutropenia idiosincrática puede desarrollarse y la muerte por septicemia ha sido reportada en un paciente que estaba recibiendo dosis altas de mebendazole para el tratamiento del mal de hidátide (21). Finalmen-

te la droga tiene un moderado efecto microfilaricida que produce un tipo de reacción Mazzotti suave.

El Flubendazole ha sido el agente más recientemente desarrollado de benzimidazole y es aún menos absorbido que el mebendazole (6). Únicamente ha sido probado con inyecciones intramusculares (7). La formulación usada produce marcadas reacciones locales, con dolor severo e inflamación en el sitio de la inyección. De cualquier modo no produce ningún efecto colateral demostrable y bloquea totalmente la embriogénesis normal en lombrices hembras.

El flubendazole no tiene la desventaja de ser teratogénico y no es conocida la causa de neutropenia, de cualquier modo, es caro. La duración del efecto del flubendazole en la embriogénesis del *Onchocerca volvulus* es desconocida y tiene que ser determinada.

IVERMECTINA

La ivermectina es una lactona macrocíclica derivada del *Streptomyces avermitilis*, ha sido mostrado en estudios iniciales no controlados (3), que son efectivos en una sola dosis, en dosis de larga duración de microfilaricida de *Onchocerca volvulus*. En los pacientes persiste la microfilaria negativa por sobre los nueve meses después del cual el contaje del mismo en la piel empieza a subir nuevamente. Las reacciones sistemáticas al tratamiento han sido moderadas y ninguna diferencia en la función ocular ha sido reportada. Ivermectina tampoco es macrofilaricida o embriotóxica, y la prolongada supresión de contaje de microfilarias de la piel ha sido atribuida a la falta de la microfilaria madura para abandonar el útero de las lombrices adultas al final del ciclo reproductivo (1). Después de una sola dosis de 12 mg, al mes, el examen directo de una lombriz hembra adulta revela un incremento en la producción de embriones pero a los seis meses hubo degeneración intrauterina de las microfilarias. Se ha postulado que la droga causa parálisis de los músculos uterinos pero que después de nueve meses, los efectos de la droga han disminuido al nivel en que los músculos no

son más afectados y las microfilarias son liberadas nuevamente.

Un reciente estudio comparativo de doble ciego, de ivermectim y de diethylcarbamizine (2) mostró que la ivermectina era superior en seguridad, tolerancia y eficacia, pero un trabajo más completo se hace necesario para evaluar totalmente sus efectos en pacientes con un considerable contaje de microfilarias intraocular. También recientes estudios en estos pacientes cuyo número de microfilarias en la piel estuvo incrementándose (doce meses después del tratamiento inicial) y administrada una segunda y tercera dosis, no hubo respuesta a la droga, ej. el número de microfilarias no decrecía como en la dosis inicial (20). Ninguna explicación fue dada para el continuo incremento en la piel de microfilarias, o porque los músculos uterinos de la hembra adulta no habían respondido a la segunda dosis de droga. Estudios más amplios son necesarios para clarificar esta observación así como definitivamente decrece el valor de la droga en su uso en cualquiera de las medidas de control de la enfermedad. Los estudios también han demostrado que la droga no es efectiva matando la forma infecciosa de la larva, L3, de este modo se anula el uso de la droga en cualquiera de las medidas profilácticas. No obstante esta droga es una principal candidata para reemplazar a DEC para el tratamiento de alto riesgo de los pacientes mientras la búsqueda de la droga ideal continua.

Aunque el ivermectim ha estimulado mucho el entusiasmo desde que las pruebas clínicas han comenzado, alguna precaución está justificada en lo relativo a posibles efectos secundarios en los seres humanos. Ha sido demostrado que en ciertas razas de perros existe una anomalía genética en la barrera de sangre al cerebro, ivermectim causa parálisis, pérdida de la conciencia y puede ser fatal. Esta seria secuela se piensa que ocurre debido al efecto potencial del ácido de la droga. Se ha descubierto que ivermectim es secretado en la leche de vaca y de este modo probablemente aparece en la leche de la mujer que amamanta. La droga tiene un largo período de desintegración, probablemente debido a su

alta solubilidad en grasas. En este caso la droga no puede ser usada durante el embarazo por sus potenciales efectos en el desarrollo fetal. Hay también peligro potencial en neonatos cuya barrera de sangre al cerebro no ha completado su desarrollo, permitiendo así a la droga pasar por absorción de la leche. En algunas comunidades, mujeres embarazadas y las que están amamantando, y los niños abarcan tres quintos de la población, este punto de la investigación da a conocer que la droga es sólo una droga de hombre. Pacientes con oncocercosis con lesiones en la meninge por cualquier causa son de riesgo. Estudios más amplios de ivermectim deberán incluir observaciones sobre su acción SNC en seres humanos, también los efectos SNC pueden limitar el uso de la droga.

METODOS DE TRATAMIENTO EN EL ECUADOR

NODULECTOMIA

La extirpación de nódulos oncocercóticos es uno de los primeros métodos de tratamiento de oncocercosis y ha sido ampliamente usado por más de cuarenta años en México y Guatemala, donde nódulos purulentos son relativamente comunes. La eficacia de la nodulectomía en África fue examinada en 1982 por Kale, quien encontró que este procedimiento no modificaba significativamente los contajes microfilariales de la piel. Esto podría deberse a que las lombrices adultas no tenían todavía nódulos formados o que fueron tan profundos que no podían ser palpados.

El efecto de la nodulectomía en el número de microfilarias en la piel y ojos en pacientes con oncocercosis en el Ecuador ya ha sido evaluado (11). Este estudio ha mostrado que el procedimiento ha tenido efecto positivo en oncocercosis ecuatoriana. La extirpación quirúrgica de todos los nódulos palpados redujeron el número de las microfilarias en 40 de 46 pacientes estudiados, con un promedio de reducción del 65.4o/o del número de microfilarias existentes antes de la nodulectomía, con completa eli-

minación de parásitos detectables en algunos pacientes. En cinco individuos se ha incrementado el número de microfilarias, pero todos desarrollaron nuevos nódulos palpables. La nodulectomía también reduce el nivel de los parásitos en la córnea o en la cámara anterior en 10 de 15 pacientes. Ambas manifestaciones clínicas, la dérmica y la ocular fueron reducidas en pacientes nodulectomizados. De este modo estos estudios proveen clara evidencia de que la nodulectomía es un procedimiento beneficioso y que puede ser recomendado como una medida de control de la enfermedad en el Ecuador.

QUIMIOTERAPIA

Ninguna quimioterapia en masa ha sido usada en el Ecuador por los problemas inherentes a las drogas que se pueden obtener. De cualquier modo a causa de severos avances en lesiones de los ojos debido a la oncocercosis, varias personas de Río Cayapas han recibido tratamiento con DEC. Ellos fueron seleccionados y tratados con control de acuerdo a las normas emitidas por OMS.

Recientes estudios indican que la cloroquina puede ser efectiva eliminando *Onchocerca volvulus* en Ecuador (10). En 1980 una investigación de oncocercosis hecha en Río Onzoles, provincia de Esmeraldas, fue repetida en 1985 para determinar si la transmisión activa ocurrió en los últimos 5 años. En 1985 en la población de Gualpi se encontró que tenía una frecuencia de sólo el 100/o mientras que la población de Pambi había estado recibiendo cloroquina, 500 mg semanalmente en los últimos 8 meses como quimioprofilaxis contra la malaria. En todos quienes estuvieron tomando cloroquina la oncocercosis era negativa, mientras que en los que no habían tomado era positiva. Todos los que habían recibido cloroquina estaban libres de oncodermatitis aguda en la piel, no se quejaban de prurito y no tenían evidencia de que pudiera hallarse alguna microfilaria ocular. En contraste, en la población de Pambi, todas las manifestaciones clínicas de la enfermedad fueron encontradas. Una evidencia más amplia

fue vista en el hecho de que durante los últimos 10 años todos los miembros del grupo local habían estado tomando como quimioprofilaxis antimalaria, cloroquina de 500 mg semanalmente. Aunque con constante exposición a la enfermedad todos los miembros tenían todavía pruebas negativas de oncocercosis. De cualquier modo, en el último año dos investigadores auxiliares no tomaron cloroquina y en menos de un año ambos tenían pruebas positivas de oncocercosis, con densidades de 15 mf/mg y 21 mf/mg. Los miembros de una compañía minera, que habían estado trabajando en el foco oncocercal por cinco años han estado tomando con regularidad cloroquina como profilaxis para la malaria, también tuvieron pruebas negativas de oncocercosis.

Estudios *in vitro* muestran que esas microfilarias son eliminadas por cloroquina en concentraciones de 4 ug/1 o más y los adultos son eliminados en una concentración más grande que 12 ug/1. Estudios más amplios sobre otras lombrices filarias muestran que la cloroquina y otros compuestos relacionados con aminoquinolines son muy efectivos eliminando lombrices.

Estudios de campo han mostrado que a los pacientes que se les ha dado 500 o 1000 mg de cloroquina de siete a catorce días, todos son negativos en lo referente a encontrar vida microfilarica en la piel. Manteniéndolos con 500 mg semanalmente los problemas agudos de piel han mejorado y la picazón ha desaparecido. Al momento, los estudios están conducidos a evaluar esta observación del efecto *in vitro* de la cloroquina en lombrices adultas. Uno de los mayores problemas es la asimilación de la droga por la lombriz adulta en suficiente concentración, para que tenga un efecto eliminador. Estos estudios preliminares y campos de observaciones indican que la cloroquina puede ser usada para combatir la oncocercosis en el Ecuador.

ESTUDIOS FUTUROS

Nuestra comprensión y conocimiento sobre la bioquímica de las lombrices filariales en

general y de la *Onchocerca* en particular son mínimas. Uno de los objetivos urgentes para un desarrollo exitoso de mejores agentes quimioterapéuticos, es un sano conocimiento de los diferentes procedimientos metabólicos. Esto permitirá una mejor selección de los procedimientos que deben ser perfeccionados para muchos compuestos diferentes, y la selección de los activos de tal manera que sean modificados para su posible uso.

También, el estado de nuestro conocimiento acerca de los nódulos de *Onchocerca* es pobre. Los estudios deberían ser conducidos con el propósito de señalar la provisión sanguínea de los nódulos, el transporte de drogas y nutrientes de la lombriz y si hay sistema de transporte selectivo. Tales estudios ayudarían a identificar las formulaciones o los agentes quimioterapéuticos apropiados. Las drogas que han surgido recientemente deberán ser evaluadas por su eficacia clínico-farmacocinética y terapéutica en pacientes de diferentes concentraciones geográficas. A menudo uno encuentra factores genéticos, raciales, sociales y económicos que influyen en la eficacia de determinada droga. La seguridad y eficacia demostrada en un área geográfica no puede ser probada confiadamente por pacientes bajo condiciones específicas en otros focos de oncocercosis.

BIBLIOGRAFIA

1. Awadzi, K., Dadzie, K. Y., Schulz-Key, H., Haddock, D. R. W., Gilles, H. M., Aziz, M. A.: The chemotherapy of onchocerciasis. X. An assessment of four single dose treatment regimes of MK-933 (ivermectin) in human onchocerciasis. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*. 79: 63, 1985.
2. Awadzi, K., Dadzie, K. Y., Schulz-Key, H., Gilles, H. M., Fulford, A. J., Aziz, M.A.: The chemotherapy of onchocerciasis. XI. A double-blind comparative study of ivermectin, diethylcarbamazine and placebo in human onchocerciasis in Northern Ghana. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*. 80: 433, 1986.
3. Aziz, M.A., Diallo, S., Diop, I.M., Lariviere, M., Porta, M.: Efficacy and tolerance of ivermectin in human onchocerciasis. *Lancet*. 2: 171, 1982.
4. Bird, A. C., El Sheikh, H., Anderson, J., Fuglsland, H.: Visual loss during oral diethylcarbamazine treatment of onchocerciasis. *Lancet*. 2: 46, 1978.
5. Bird, A. C., El sheikh, H., Anderson, J., Fuglsland, H.: Changes in visual function in the posterior segment of the eye during the treatment of onchocerciasis with DEC citrate. *British Journal of Ophthalmology*, 64: 191, 1980.
6. Combescot, C., Duang, T. H.: Action du flubendazole (Flubendazole) sur helminthiases digestives. *Medecine et Maladies Infectieuses*. 10: 735, 1980.
7. Domínguez-Vásquez, A., Taylor, H. R., Ruvalcaba-Macias, A. M., Murphy, R. P., Greene, Rivas-Alcalá, A. R., Beltrán H., F.: Comparison of flubendazole and diethylcarbamazine in treatment of onchocerciasis. *Lancet*. 1: 139, 1983.
8. Gibson, D. W., Connor, D. H., Brown, H. L., Fuglsang, H., Anderson, J., Duke, B. O. L., Buck, A. A.: Onchocercal dermatitis: Ultrastructural studies of microfilariae and host tissues before and after treatment with diethylcarbamazine (Hetrazan). *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 25: 74, 1976.
9. Greene, B. M., Taylor, H. R., Humphrey R. L.: Proteinuria associated with diethylcarbamazine treatment of onchocerciasis. *Lancet*. 1:254, 1980.
10. Guderian, R. H., Williams, J. F., Mackenzie, C. D.: Chloroquine and onchocerciasis. *Lancet*. 1: 807, 1986.
11. Guderian, R. H. Proaño S., R., Beck, B. J., Wiebe, C., Mackenzie, C. D.: The reduction in microfilariae loads in the skin and eye after nodulectomy in Ecuadorian onchocerciasis. *Tropical Medicine and Parasitology*. En impresión.
12. Hawking, F.: Suramin: with special reference to onchocerciasis. *Advances in Pharmacology and Chemotherapy*. 15: 289, 1978.

13. Kale, O. O.: Studies on the concentration of *Onchocerca volvulus* microfilariae in the skin in relation to the nodule. *Tropenmedizin und Parasitologie*. 33: 43, 1982.
14. Mackenzie, C. D.: Eosinophil leukocytes in filarial infection. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 74: 51, 1980.
15. Domen, A. P.: Fatalities after treatment of onchocerciasis with diethylcarbamazine. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 63: 548, 1969.
16. Rivas-Alcalá, A. R., Taylor, H. R., Ruvalcaba-Macias, A. M., Mackenzie, C. D. Greene, B. M., Domínguez-Vásquez, A., Lugo-Pfeifer, C. Beltrán H., F.: Chemotherapy of onchocerciasis: a controlled comparison of mebendazole, levamisole and diethylcarbamazine. *Lancet*. 2: 485, 1981.
17. Taylor, H. R., Greene, B. M., Langhan, M. E.: Controlled clinical trial of oral and topical diethylcarbamazine in treatment of onchocerciasis. *Lancet*. 1:943, 1980.
18. Taylor, H. R. Greene, B. M.: Ocular changes with oral and transepidermal diethylcarbamazine therapy of onchocerciasis. *British Journal of Ophthalmology*. 65: 494, 1981.
19. Vander Bossche, H.: A look at the action of some old and new antifilarial compounds. *Annales de la Societé Belge de Medecine Tropicale*. 61:287, 1981.
20. White, A. T., Newland, H. R., Taylor, H. R., Erhmann, K. D., D'Anna, S. A. Luyvan-Lorjanie, E., Azizi, M. A., Williams, P. N. Greene, B.M.: Controlled trial and dose finding study of ivermectin for treatment of onchocerciasis. Abstracts. Filariasis II. Pathology and clinical studies. *Annual meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene*. pp. 308, 1986.
21. Wilson, J. F., Rausch, R. L.: Mebendazole and alveolar hydatid disease. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*. 76: 165, 1982.
22. World Health Organization: *The pathogenesis and treatment of ocular onchocerciasis*. Reporte del Octavo Encuentro del Grupo Científico que trabaja en Filiarasis, en colaboración con el Programa para la Prevención de la Ceguera. Documento no publicado. TDR/FIL/SWG (8/82.3), 1982.