



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina Veterinaria

Escuela Profesional de Medicina Veterinaria

**“Seroprevalencia de toxocariasis humana en
estudiantes de medicina veterinaria”**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Médico Veterinario

AUTOR

Stephanie Ivonne VELASQUEZ VILA

ASESOR

Armando Emiliano GONZÁLEZ ZARIQUIEY

Lima, Perú

2018

DEDICATORIA

A mis Padres

AGRADECIMIENTO

Al Dr. González por confiar en que podría con esta tesis y a todos en el laboratorio de parasitología por el apoyo y paciencia.

Un agradecimiento muy especial a todos los que participaron como voluntarios, sin ellos no tendría tesis.

ÍNDICE

DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTO	iii
RESUMEN	vi
ABSTRACT	vii
LISTA DE CUADROS.....	viii
LISTA DE FIGURAS.....	ix
LISTA DE ANEXOS	x
I. Introducción	1
II. Revisión Bibliográfica	3
2.1 Historia	3
2.2 Etiología.....	3
2.3 Epidemiología.....	4
2.4 Ciclo de vida	5
2.5 Mecanismos de transmisión	7
2.5.1 En el perro	7
2.5.2 En el humano.....	8
2.6 Cuadro clínico.....	9
2.6.1 En el perro	9
2.6.2 En el humano.....	10
2.7 Respuesta inmune.....	13
2.8 Diagnóstico.....	15
2.8.1 En el perro	15
2.8.2 En el humano.....	15
2.9 Tratamiento.....	17
2.9.1 En el perro	17
2.9.2 En el humano.....	17
2.10 Prevención y control	19
III. MATERIALES Y MÉTODOS.....	20
3.1 Lugar de estudio.....	20
3.2 Tamaño muestral	20

3.3	Obtención de muestras.....	21
3.3.1	Estudiantes.....	21
3.3.2	ELISA.....	22
3.3.3	Diseño experimental y observacional.....	22
3.3.4	Análisis de datos.....	23
IV.	RESULTADOS.....	24
V.	DISCUSIÓN.....	26
VI.	CONCLUSIONES.....	28
VII.	LITERATURA CITADA.....	29
VIII.	APÉNDICE.....	37

RESUMEN

La toxocariasis es una zoonosis de tipo parasitaria producida por un nemátodo del género *Toxocara*, un parásito zoonótico que infecta a perros y gatos. La infección humana se da al ingerir los huevos larvados presentes en lugares contaminados o directamente en perros o gatos parasitados. Una vez ingerido el huevo larvado por el humano, este migra a diversos órganos del cuerpo, pero no llega a desarrollar la fase adulta. La infección por larvas, dependiendo de la especie de parásito y su ubicación, puede producir: larva migrante cutánea, larva migrante visceral, larva migrante ocular y larva migrante neural. La infección por larvas de *Toxocara canis* produce larva migrante visceral y ocular. La seroprevalencia humana es alta en los grupos más susceptibles como los niños o los criadores de mascotas. En este sentido, se pensó que los estudiantes de medicina veterinaria podrían estar más expuestos a la infección, de forma particular los de la UMNSM, ya que su facultad cuenta con una clínica veterinaria. Por ello, el presente trabajo buscó determinar la seroprevalencia de toxocariasis en los estudiantes de la Facultad de Medicina Veterinaria de la UNMSM, para lo que se utilizó una prueba de ELISA que emplea el antígeno recombinante Tc-CTL-1 de larvas de *Toxocara canis* con una sensibilidad de 100% y especificidad de 95.6%. Con este fin se realizó un muestreo aleatorio en estudiantes desde 1er a 6to año. De las 117 muestras de suero obtenidas, dos fueron positivas. Para analizar los resultados se realizó una simulación beta. Los intervalos de confianza del 95% se calcularon empleando la prueba de Bootstrap con 30,000 iteraciones. El intervalo de confianza de la seroprevalencia de toxocariasis en estudiantes de la Facultad de Medicina Veterinaria fue de 0.025 a 0.975. Se concluyó que estudiar la carrera de medicina veterinaria no implica un mayor riesgo de toxocariasis a pesar de la cantidad de años que se está en esta facultad y de contar con una la clínica veterinaria siempre abierta al público

Palabras clave: *Toxocara canis*, ELISA, Tc-CTL-1, estudiante, veterinaria.

ABSTRACT

Human toxocariasis is a parasitic zoonosis produced by a nematode of the genus *Toxocara*, a zoonotic parasite that infects dogs and cats. Human infection occurs when infective larvae, present in contaminated sites or directly in parasitized dogs or cats, are ingested. Once the human ingests the larva, it migrates to various organs of the body, although larvae fail to develop the adult phase. Depending on its location, *Toxocara* larvae can produce different symptoms: cutaneous larva migrans, visceral larva migrans, ocular larva migrans and larva migrans neural. Human seroprevalence is high in susceptible groups such as children or pet breeders. It is logical to consider that veterinary medicine could be more exposed to the *Toxocara* infection. This is particularly true for Veterinary School students at San Marcos because they have a small animal hospital in the premises where plenty of dogs are attended. This thesis used an ELISA test that uses the recombinant antigen Tc-CTL-1 larvae of *Toxocara canis* to ascertain the seroprevalence of toxocariasis in students of the Veterinary Medicine School. A random sample was taken from students from the first to the sixth year to evaluate if the time of exposure to FMV is related to the probability of infection. Of the 117 serum samples obtained, two were positive. To analyze the results, a beta simulation was performed. The 95% confidence intervals were calculated using the Bootstrap test with 30,000 iterations. The confidence interval of the seroprevalence of Toxocariasis in students of the Faculty of Veterinary Medicine was from 0.025 to 0.975. It was concluded that the time studying veterinary medicine does not represent an increased risk of toxocariasis despite the number of years that the student spent in the School.

Key words: *Toxocara canis*, ELISA, Tc-CTL-1, student, veterinary.

LISTA DE CUADROS

	Pág.
Cuadro 1	Dosis y duración del tratamiento antiparasitario de la toxocariasis visceral en humanos19
Cuadro 2	Número de muestras de sangre obtenidas de los voluntarios para diagnóstico de toxocariasis según el número de años estudiando en la FMV-UNMSM y las variables tomadas de las encuestas, Lima -2017..... 24

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1	
Ciclo de vida de <i>Toxocara canis</i> según el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, 2013)	6
Figura 2	
Prevalencia de seropositividad de Toxocariasis en estudiantes de la FMV-UNMSM con intervalos de confianza, Lima-Perú 2017.....	25

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo 1	Dictamen del Instituto de Medicina Tropical de la UNMSM.....38
Anexo 2	Consentimiento Informado.....39
Anexo 3	Encuesta.....40
Anexo 4	Markdown de R41

I. INTRODUCCIÓN

La toxocariasis es una zoonosis parasitaria ligada a animales menores, principalmente al perro. En la toxocariasis o llamada también *larva migrans Toxocara*, el hombre contrae la infección por ingestión de huevos que contienen las larvas infecciosas L3 (Soulsby, 1987).

Estudiar Medicina Veterinaria podría implicar un mayor riesgo de infección con *Toxocara*. En este sentido, los estudiantes están expuestos a los parásitos, ya que ellos pasan una parte sustancial del tiempo en el campus universitario, al cual acuden visitantes con sus respectivas mascotas en búsqueda de diagnóstico o atención especializada para éstos. Entonces, es lógico pensar que, a mayor tiempo de estudio de esta carrera, el riesgo ocupacional y la prevalencia al medir los títulos de anticuerpos en los estudiantes será aún mayor. Para confirmar estas sospechas se debe evaluar la seroprevalencia y evaluar el riesgo ocupacional de la toxocariasis en estudiantes de veterinaria.

El riesgo de exposición a cualquier patógeno depende de las costumbres y actividades de las personas. En este sentido, la ocurrencia de cualquier evento que represente un peligro puede estar asociada a cierta ocupación. Existen ocupaciones susceptibles de poner en contacto directo con animales, vectores o reservorios de alguna enfermedad que se transmita de forma natural de los animales vertebrados al hombre y viceversa, aumentando así el riesgo de una zoonosis que puede ser de tipo bacteriana, vírica o parasitaria (Alonso *et al.*, 1990).

Para evaluar la seroprevalencia de la toxocariasis se empleó un ELISA INDIRECTO que emplea un antígeno recombinante específico para *Toxocara canis*, el Tc-CTL-1, producido y proveído gentilmente por la división de Parasitología del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (Atlanta, GA, USA). Los datos de prevalencia se expresaron con intervalos de confianza del 95% calculados con Bootstrap de una simulación beta corrida por 30,000 interacciones.

El objetivo del presente trabajo fue determinar la seroprevalencia de toxocariasis en estudiantes de la facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, por grupos de años de ingreso, para conocer el riesgo al cual están expuesto durante los años de estudio de la profesión e implementar medidas de prevención para años futuros.

II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 Historia

La infección humana con *Toxocara canis* fue descrita por primera vez a finales de los años cuarenta e inicios de los cincuenta. En 1952, gracias a Beaver y colaboradores, se acuñó el término "síndrome de larva migrans visceral" (VLM) para granulomas eosinofílicos que contenían larvas de *Toxocara* sp. en los hígados de niños con anemia, síntomas respiratorios, geofagia, hepatomegalia e hipereosinofilia extrema a largo plazo (Beaver *et al.*, 1952). Wilder describió por primera vez a la larva migrans ocular (OLM) después de detectar lesiones que contenían larvas en los ojos de niños con sospecha de retinoblastoma (Wilder, 1950). La toxocariasis en el SNC de seres humanos fue descrita por primera vez por Beautyman y Woolf en 1951 en un estudio de autopsia a un niño que murió de poliomielitis, en el que se encontró una larva ubicada en el tálamo izquierdo (Beautyman y Woolf, 1951; Magnaval *et al.*, 1997).

2.2 Etiología

Un gusano *Toxocara* es un nemátodo de la clase Nematoda, orden Ascaroidea, y superfamilia Ascaridoidea. Dentro del género *Toxocara* encontramos 21 especies, 2 son de importancia para la salud pública, *Toxocara canis* y *Toxocara cati*. *Toxocara canis* se encuentra en el tracto digestivo superior de perros y zorros (Gueglio *et al.*, 1994). Los machos miden unos 10 cm de longitud y las hembras unos 18 cm de longitud. El *Toxocara cati* parasita el intestino delgado de gatos y félidos salvajes. Los machos miden 3 a 6 cm y las hembras 4 a 10 cm (Soulsby, 1987).

2.3 Epidemiología

Las encuestas seroepidemiológicas en todo el mundo basadas en el nivel de anticuerpos IgG indican que la toxocariasis humana es una de las helmintiasis más frecuentes. En países como Estados Unidos, Japón, Canadá, Alemania, Reino Unido, Italia, Francia y Rusia, la seroprevalencia es más alta en las zonas rurales, ésta oscila entre el 35% - 42% y cae a 15% - 20% en zonas semirurales y 2% - 5% en áreas urbanas (Magnaval *et al.*, 1994; Fillaux y Magnaval, 2013).

La seroprevalencia es particularmente alta en algunas zonas. Efectivamente, los países en desarrollo, las zonas rurales de igual forma y también en algunas islas tropicales la seroprevalencia es mayor (Xinou *et al.*, 2003). En este sentido, se reportan seroprevalencias de 30% en Nigeria; 36%, Brasil; 44,6%, Swazilandia; 58%, Malasia; 63,2%, Indonesia; 81%, Nepal; 86,8%, Islas Marshall y 93%, La Reunión (Smith *et al.*, 2009; Liao *et al.*, 2010; Rubinsky-Elefant *et al.*, 2010; Fu *et al.*, 2014). Sin embargo, el uso de más de una prueba diagnóstica (WB o ELISA), diferentes títulos de corte y las dificultades para relacionar la infección, los títulos y la enfermedad sintomática, dificultan obtener un análisis preciso de las seroprevalencias entre diferentes países y estudios (Alderete *et al.*, 2003; Smith *et al.*, 2009). La larva migrans visceral es ampliamente distribuida, se suelen ver casos humanos en países donde la higiene y las condiciones sanitarias son pobres (Tao *et al.*, 2012).

La cantidad de larvas con la que un humano se infecta y la cantidad de veces que esto sucede, podrían determinar qué presentación de la enfermedad es la más probable que se dé. Un trabajo experimental en ratones demostró que una alta carga de infección larval o infección repetida puede resultar en VLM (Kayes, 1997). Si se dan infecciones repetidas de dosis bajas, se podría producir neurotoxocariasis (NT) (Eberhardt *et al.*, 2005). En cambio, la OLM, resulta de la infección con un pequeño número de larvas como resultado de estar constantemente expuestos a ambientes contaminados, esto refleja por qué los títulos de anticuerpos contra *T. canis* son generalmente más bajos en casos de OLM que en casos de VLM (Arévalo *et al.*, 2013).

Las infecciones intestinales patentes ocurren en perros y gatos de todas las edades. Son los animales jóvenes los que tienen las cargas parasitarias, la producción de huevos y las tasas de infección, más altas (Visco, 1977; Fahrion, 2008; Barutzki y Schaper, 2011). Las encuestas de infecciones a nivel mundial de *T. canis* en perros revelan prevalencias de 86 - 100% en los cachorros y de 1 - 45% en los adultos (Barriga, 1988; Habluetzel *et al.*, 2003; Dai *et al.*, 2009; Soriano *et al.*,

2010). Las prevalencias de infecciones por *T. cati* son del 38,3% de los gatos callejeros españoles (Waap *et al.*, 2014), 79% de los gatos callejeros en Dinamarca y el 91% de los gatos salvajes en las granjas del Reino Unido (Fisher, 2003).

La infección también puede ser prevalente en los animales mayores. Los estudios de Traversa sobre los endoparásitos más comunes en miles de perros y gatos, demostraron que los animales menores de 6 meses de edad eran los más parasitados, seguidos por los mayores de 10 años (Traversa, 2012). La posible explicación del elevado grado de parasitismo en animales viejos podría deberse a una pérdida de respuesta inmune, por una exposición previa a estos parásitos. Incluso, tienen la misma susceptibilidad a infecciones patentes tanto como aquellos animales que no han sido tratados anteriormente, a pesar de haber sido expuestos repetidamente al parásito y tener anticuerpos circulantes contra los antígenos de superficie del nematodo (Maizels y Meghji, 1984; Gates y Nolan, 2009). Los perros adultos pueden ser re-infectados por *T. canis* a pesar de estar bajo programas de control regular. Los dueños de mascotas de edad olvidan o están menos dispuestos a que se les realicen medidas quimiopreventivas a estos (Traversa, 2012).

Los estudios de epidemiología molecular han determinado el papel de *T. canis* y *T. cati* en la toxocariosis humana. En Japón, empleando la técnica de PCR se demostró que en muestras tomadas de 34 pozas de arena del área metropolitana de Tokio, el 41,2% (14/34 muestras) estaban contaminadas con huevos de *T. cati* (Macuhova *et al.*, 2013). El papel del *T. cati* en la toxocariosis humana podría ser más importante de lo que ya se conocía, provocaría de forma similar VLM y OLM (Sakai *et al.*, 1998; Fisher, 2003; Macuhova *et al.*, 2013).

2.4 Ciclo de vida

El desarrollo de las larvas del parásito depende de la ruta de infección. Cuando la transmisión de es intrauterina las larvas alcanzan el hígado del feto, sufren una muda transformándose en larvas de tercer estadio (L₃), las cuales aparecen en los pulmones del cachorro al nacimiento, lugar en el que permanecen la primera semana. La muda al cuarto estadio (L₄) ocurre luego de la primera semana de vida, cuando están en los pulmones o ya pasaron al estómago, lo que da lugar a la puesta de huevos, después de un período mínimo de dos semanas después del nacimiento (Lloyd *et al.*, 1983; Soulsby, 1987). Cuando los cachorros se infectan oralmente, los huevos eclosionan en el

duodeno y el segundo (o tercer) estadio larvario atraviesa el intestino y pasa por el fluido linfático a los nódulos mesentéricos y de allí, por la vena porta, al hígado. La mayor parte de las larvas alcanzan el hígado a los dos días post infección. A continuación, a través de la vena hepática llegan a los pulmones, corazón y arteria pulmonar, alcanzando el máximo hacia el quinto día post infección, cuando miden entre 800 y 950 μm de longitud. Pasan luego a la zona traqueal del pulmón y migran a los alveolos, bronquios y tráquea, desde donde son finalmente deglutidas, con lo que alcanzan el estómago hacia el décimo día. El tercer estadio larvario se forma en los pulmones, tráquea y esófago y el cuarto estadio en el intestino delgado, aproximadamente dos semanas después de la ingestión de los huevos. La muda final a adulto sucede entre la tercera y cuarta semanas y la enfermedad se evidencia a las 4 o 5 semanas (Soulsby, 1987).

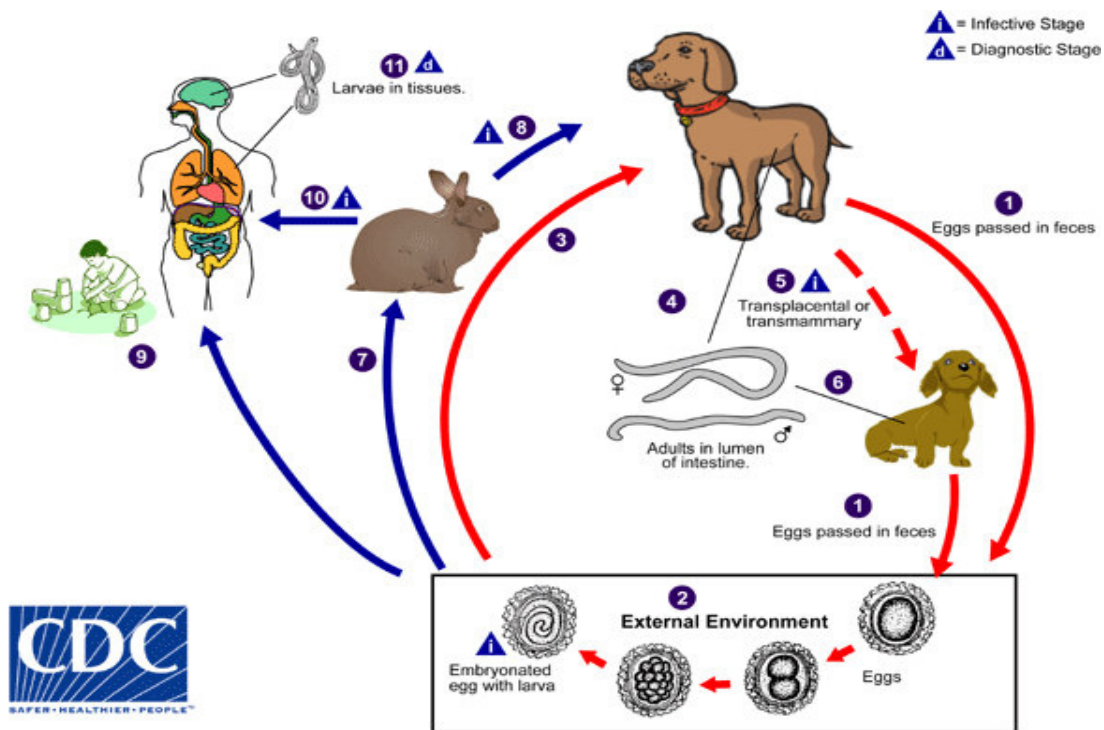


Figura 1. Ciclo de vida de *Toxocara canis* según el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, 2013)

(1) huevos no embrionados se eliminan en las heces del hospedero definitivo, (2) los huevos embrionados se convierten en infecciosos en el medio ambiente, (3) ingestión de huevos embrionados por los perros, (4) los huevos y las larvas infectantes penetran la pared intestinal. En

los perros más jóvenes, las larvas migran a través de los pulmones, los bronquios y esófago; gusanos adultos se desarrollan y deposita sus huevos en el intestino delgado, (5) en perros de edad avanzada, también pueden ocurrir infecciones patentes, pero el enquistamiento de las larvas en los tejidos es más común. En hembras, las etapas enquistadas se reactivan durante la gestación tardía e infectan por las rutas transplacentaria y transmamaria a los cachorros, (6) en los cachorros las larvas adultas se establecen, (7) los cachorros son una fuente importante de contaminación del medio ambiente con huevos. *Toxocara canis* también puede transmitirse a través de la ingestión de hospedadores paraténicos, como mamíferos pequeños (por ejemplo, conejos) donde los huevos ingeridos eclosionan, las larvas penetran en la pared del intestino y migran hacia diversos tejidos, donde se enquistan, (8) el ciclo de vida se completa cuando los perros comen estos hospedadores, (9) las larvas se convierten en gusanos adultos que ponen huevos en el intestino delgado. Los seres humanos son hospedadores accidentales que se infectan por la ingestión de huevos infectantes en suelos contaminados, (10) ingestión de hospedadores paraténicos infectados, (11) después de la ingestión, los huevos eclosionan y las larvas penetran en la pared intestinal y son transportados por la circulación a una amplia variedad de tejidos (hígado, corazón, pulmones, el cerebro, los músculos, los ojos) (CDC, 2013).

2.5 Mecanismos de transmisión

El desarrollo de las larvas en el interior de los huevos, que son expulsados al medio ambiente con las heces, requiere de ciertas condiciones ambientales. El desarrollo a larva infectiva requiere de temperaturas de 10 a 30°C, un ambiente húmedo y oxigenado. Las larvas devienen en infectivas (L₃) después de 2 - 6 semanas. En ese momento ya son infectivas tanto para hospederos definitivos (caninos, félicos) como para los hospederos paraténicos (humano, ganado, roedores, entre otros) (Macpherson, 2013; Traversa, 2012).

2.5.1 En el perro

El ciclo de vida del *T. canis* es complejo y de acuerdo a la edad del hospedador puede comprender transmisión prenatal (transuterina), calostrala (lactogénica), directa y por ingestión de hospedadores paraténicos (Soulsby, 1987). Cuando una hembra infectada está en gestación, las larvas se movilizan durante este periodo y migran al feto, produciendo una transmisión transuterina al segundo mes de gestación (Soulsby, 1987). No todas las larvas se movilizan durante la gestación,

algunas permanecen enquistadas para infectar camadas posteriores (Lloyd *et al.*, 1983). Después de parto, las larvas infectantes pueden salir a través del calostro durante al menos 38 días y los cachorros se pueden infectar por transmisión lactogénica (Zimmermann *et al.*, 1985). Por otro lado, en el ciclo de vida del *T. cati* no existe infección prenatal, pero si lactogénica.

La transmisión directa es por la ingestión de huevos embrionados del ambiente contaminado. Cuando los huevos infectantes son ingeridos por una perra adulta se da una migración del tipo somático. Ocho días post infección, larvas del segundo estadio se encuentran ya en diversos tejidos y permanecen enquistadas (Lloyd *et al.*, 1983; Soulsby, 1987). En cachorros de pocas semanas a tres meses de edad se produce una migración traqueal. A medida que los cachorros crecen, se produce un descenso de la migración traqueal, que se substituye por una migración larvaria o somática. La edad a la cual cesa la migración traqueal y comienza la migración somática puede variar considerablemente, está en función a la raza y el sexo del perro, de exposiciones previas al parásito y de la dosis infectiva de huevos (Soulsby, 1987).

Los hospedadores paraténicos son invertebrados, rumiantes, roedores y aves que albergan larvas en sus tejidos (Bowman, 2009; Lee *et al.*, 2010). Los hospedadores paraténicos juegan un rol importante en el ciclo de vida (Soulsby, 1987). El período prepatente de la toxocariasis por *T. canis* es como mínimo de 4-5 semanas después de la ingestión de huevos embrionados o larvas en reposo, y 2-3 semanas para las infecciones prenatales. Los gatos empiezan a eliminar huevos de *T. cati* después de unas 7-8 semanas post infección (Parsons, 1987).

2.5.2 En el humano

Los humanos se contagian cuando entran en contacto con lugares contaminados con heces infectadas de perros o gatos. La infección ocurre con frecuencia por la manipulación de suelos o tierra con huevos de *Toxocara*, seguidos del acto de llevarse las manos a la boca sin tomar medidas higiénicas (Despommier, 2003; Lee *et al.*, 2010). Asimismo, la ingesta de larvas en carne cruda de hospedadores paraténicos es otra posible forma de adquirir la infección (Nobuaki y Nobuo, 2007; Macpherson, 2013).

El hallazgo en el pelaje de los perros de huevos en diferentes estadios de desarrollo y viables parece tener cierta relevancia (Aydenizöz-özkayhan *et al.*, 2008; Roddie *et al.*, 2008; Amaral *et al.*, 2010; El-Tras *et al.*, 2011; Traversa *et al.*, 2012). Una gran variedad de estudios hechos en diferentes puntos geográficos ha demostrado que es posible recuperar huevos embrionados de *T. canis* en el pelaje de perros, lo que sugiere que la exposición a perros puede aumentar el riesgo de infección a humanos (Wolfe y Wright, 2003; Aydenizöz-özkayhan *et al.*, 2008; Roddie *et al.*, 2008; Amaral *et al.*, 2010; El-Tras *et al.*, 2011; Traversa *et al.*, 2012). Sin embargo, Keegan y Holland demostraron que los perros que se habían cuidado adecuadamente tenían muy pocos huevos en el pelaje y que ninguno de ellos estaba embrionado. Por lo tanto, un perro con un adecuado programa de desparasitación no representa un factor de riesgo alto para la infección (Keegan y Holland, 2010).

2.6 Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas causadas por las larvas de *Toxocara* se producen gracias a la gran cantidad de “TES”, productos de secreción/excreción. Los TES como lectinas, mucinas y enzimas, interactúan con la respuesta inmune del hospedero. La presencia de una cubierta rica en mucina que la larva abandona cuando ésta es cubierta por anticuerpos y demás células, sumado a los TES, dan lugar a la respuesta inflamatoria (Macpherson, 2013; Maizels, 2013).

2.6.1 En el perro

La muerte ocurre más frecuentemente en cachorros con tal solo algunos días de nacidos, después de una infección transplacentaria severa. Los cachorros presentan engrosamiento intestinal, obstrucción u oclusión parcial o total, dilatación del duodeno, peritonitis, obstrucción de los conductos biliares y pancreáticos, rotura del intestino y gusanos en diferentes estadios expulsados con el vómito o las heces. Los cachorros y los gatitos con infecciones severas son los que expulsan una gran masa de gusanos en los vómitos, causando así angustia para el propietario al ver los gusanos grandes y por lo generalmente vivos. En animales lactantes se manifiesta malestar severo, gemidos y chillidos y, al caminar o de pie, presentan una postura de piernas cruzadas de las extremidades posteriores. Los gusanos adultos en cachorros causan a la segunda o tercera semana de edad una enteritis mucoide caracterizada por vómitos, diarrea, ascitis, anorexia, anemia, emaciación, pelaje pobre, secreción nasal e hinchazón abdominal debido a la pesada carga de parásitos, disbacteriosis y formación de gases (Traversa *et al.*, 2012).

El número de larvas infectantes puede variar la sinología. Cuando el número de nemátodos es de moderado o alto, las migraciones larvales pueden causar tos, flujo nasal espumoso, neumonía y edema de los pulmones. Las infecciones leves no suelen estar acompañadas de signos clínicos durante la migración larvaria ni en las infecciones patentes (Bowman, 2009).

2.6.2 En el humano

Las larvas ingeridas penetran en la pared intestinal y llegan a través del torrente sanguíneo a todo el cuerpo. Las larvas llegarán a los ojos, el corazón, los músculos, el cerebro, los pulmones y el hígado. Si bien las larvas no alcanzan a la forma adulta, inducen reacciones locales severas y daños que pueden conducir a diferentes presentaciones de la enfermedad. La sintomatología clínica en humanos depende del órgano infectado y la edad del hospedador (Traversa *et al.*, 2012). Los niños son los más susceptibles de adquirir la infección por sus hábitos de conducta, y son también los que demuestran más síntomas en comparación a los adultos (Pawlowski, 2001).

2.6.2.1 Larva Migratoria Visceral:

En niños la sintomatología y los signos clínicos de la toxocariosis son muy dramáticos. La infección en niños de 1 a 5 años se caracteriza por fiebre, leucocitosis, eosinofilia, hipergamaglobulinemia, malestar general y dolor abdominal. Hay casos de bronquiolitis-neumonitis con sibilancias, tos y broncoespasmo asmático, y de miocarditis, nefritis e implicación del sistema nervioso central (Mimoso *et al.*, 1993; Despommier, 2003). Los niños infectados pueden presentarse con una tos persistente que puede ser tratada con antihelmínticos (Mimoso *et al.*, 1993; Bede *et al.*, 2008), sin embargo, la mayoría de las patologías asociadas con VLM ocurren en el hígado (Magnaval *et al.*, 2001; Despommier, 2003).

Cuando las larvas infectan el hígado, los pacientes pueden sufrir hepatomegalia, hepatitis granulomatosa o incluso necrosis (Magnaval *et al.*, 2001). En Brasil, un estudio de 24 casos de autopsia de lesiones granulomatosas en hígados de niños del Hospital de Referencia Infantil, encontró que los granulomas ricos en eosinófilos en 10 niños (41,7%) se tiñeron positivos con suero anti-*Toxocara* policlonal (Musso *et al.*, 2007). Los hallazgos patológicos demostraron que los granulomas hepáticos poseen células epitelioides y células gigantes multinucleadas formando una empalizada alrededor de material eosinofílico amorfo o restos necróticos. Las células mononucleares y los eosinófilos se observaron con frecuencia en las capas externas del granuloma

y el estudio mostró que la causa más frecuente de hepatitis granulomatosa en los niños brasileños era granulomas de VLM (Musso *et al.*, 2007). Los otros posibles hallazgos clínicos y síntomas incluyen fatiga, dolor de cabeza, fiebre, vómitos, diarrea, asma, pérdida de peso y anorexia (Akao y Ohta, 2007).

2.6.2.2 Toxocariasis ocular:

Por lo general se produce sin signos de VLM en niños pequeños. En niños de 5 a 10 años de edad hay daño visual unilateral mayormente, acompañado de estrabismo intermitente (Fan *et al.*, 2013). Más del 50% de los casos son infecciones oculares unilaterales que presentan inflamación ocular leve, pero si la infección es persistente, puede manifestarse enfermedad bilateral (Stewart *et al.*, 2005; Do Lago *et al.*, 2006). La OLM puede causar problemas oftalmológicos crónicos e incluso ceguera (Stewart *et al.*, 2005; Arévalo *et al.*, 2013). La presencia de granulomas puede resultar en ceguera por heterotopía y / o desprendimiento de la mácula (CDC, 2011; Woodhall *et al.*, 2012). La OLM puede ser diagnóstica erróneamente como una retinoblastoma por la similitud de la presentación clínica (Despommier, 2003).

Las manifestaciones de la OLM varían de asintomática a severa. Sin embargo, aunque se les considere asintomáticas o severas (Sabrosa y de Souza, 2001), la mayoría de los casos reportados han estado acompañados de sintomatología. Por otro lado, el daño a la visión ocurre durante días o semanas y el nivel de deterioro está determinado por la ubicación de las larvas, la extensión de la eosinofilia y el posible desarrollo de una respuesta granulomatosa fibrótica (Magnaval *et al.*, 2001).

Existen varios tipos de síndrome de OLM, basados en la severidad de las manifestaciones son tres tipos clínicos principales. Las evidencias clínicas sustanciales indican de igual forma las 3 siguientes presentaciones: granuloma en la retina periférica, observado en el 50% - 64% de los casos, granuloma de polo posterior visto en 25% - 36% de los casos y endoftalmitis visto en <25 % de casos (Wilkinson y Welch, 1971; Yokoi *et al.*, 2003; Arevalo *et al.*, 2013).

La visión normal se conoce comúnmente como visión 20/20. El deterioro visual que puede encontrarse en la mayoría de los casos de OLM varía de acuerdo a los tipos clínicos de presentación, como agudeza menor de 20/40, con una mediana entre 20/200 y 20 / 400 en endoftalmitis, una

mediana de 20/70 en ojos con granuloma periférico y una mediana de 20/50 en ojos con granuloma de polo posterior (Stewart *et al.*, 2005).

Las lesiones que ocasiona la OLM dependerán de su localización. Cuando las larvas se encuentran en la retina periférica y vítreo se puede observar una lesión blanca brumosa en la periferia o en el polo posterior con varios grados de inflamación vítrea. Después de la resolución de la reacción inflamatoria, la lesión aparece como una masa elevada bien definida en la periferia, junto con el plegamiento en la capa interna de la retina que puede extenderse hacia la mácula. Por el contrario, la endoftalmitis no produce mucho dolor y causa un daño externo mínimo, pero puede estar acompañada de vitritis marcada, una catarata secundaria y una reacción leve en la cámara anterior (Sabrosa y de Souza, 2001).

Las lesiones producidas por la OLM también dependerán de la patogenia de la enfermedad. El desprendimiento macular puede ser el resultado uveítis, que causa tracción vitreomacular o membrana epirretiniana y arrugas de la mácula. La tracción puede conducir a roturas retinianas en la retina atrófica, creando un desprendimiento regmatógeno. También puede ocurrir una papilitis óptica, generalmente debido a la invasión del nervio por las larvas o si hay una inflamación debido a que el parásito está situado en otra parte del ojo (Arevalo y Garcia-Amaris, 2008). Gass describió por primera vez neuroretinitis subaguda unilateral difusa (DUSN) debido a *Toxocara*, y también se ha sugerido otra posible presentación de OLM, es decir, DSN bilateral. Sin embargo, en la infección prolongada por *Toxocara*, la coriorretinitis puede ser seguida de formación de membrana neovascular coroidea. Otros signos son estrabismo y glaucoma. El síntoma más común es quejarse de "ver luces" (Gass *et al.*, 1978; de Souza y Nakashima, 1995).

2.6.2.3 Toxocariasis encubierta o común:

La observación de una alta seroprevalencia de *Toxocara* en muchos países de todo el mundo, pero un número relativamente pequeño de casos sospechosos de VLM ha llevado a la sugerencia de que es probable que existan entidades clínicas asociadas con toxocariasis, distintas de VLM y OT. Esto se denominó "toxocariasis común o encubierta", donde los pacientes muestran títulos elevados de anticuerpos anti-*Toxocara*, eosinofilia y niveles elevados de IgE total. Podría ser causada por la

exposición a largo plazo a larvas migratorias en órganos diana específicos (Taylor *et al.*, 1987; Gavignet *et al.*, 2008).

Los estudios comunitarios transversales, ejecutados en Francia e Irlanda, han encontrado evidencias de toxocariosis encubierta. Esta entidad se describe para adultos seropositivos y niños que eran asintomáticos o tenían síntomas leves o inespecíficos (cambios de comportamiento, convulsiones y alteraciones del sueño, tos, asma, malestar abdominal, dolor de cabeza). En Francia, los síntomas de toxocariasis en adultos incluyeron dificultades para respirar, erupción cutánea, prurito, debilidad y dolor abdominal. Finalmente, se han encontrado afecciones de la piel, como prurito, urticaria y diferentes lesiones ecematosas, en asociación con toxocariasis tanto en la infancia como en los adultos (Despommier, 2003; Sharghi *et al.*, 2001).

2.6.2.4 Neurotoxocariasis:

La invasión larvaria de *T. canis* en el cerebro raramente induce signos neurológicos reconocibles. Según un estudio de caso - control, se encontró que la explicación de este hallazgo, podría explicarse por la existencia de infecciones repetidas de dosis bajas (Eberhardt *et al.*, 2005). Signos como epilepsia, trastornos conducta o aprendizaje, manifestaciones neuropsiquiátricas, encefalopatías (encefalitis, meningitis, mielitis, vasculitis cerebral), déficits cognitivos, discapacidad visual, mielitis, radiculitis, afectación del nervio craneal o afectación del músculo esquelético, se podrían asociar a las larvas en sistema nervioso. (Finsterer y Auer, 2007; Macpherson, 2013; Fan *et al.*, 2015).

2.7 Respuesta inmune

Los productos larvarios de secreción/ excreción (TES) desempeñan un papel central en la inmunopatogénesis de la toxocariasis. Los productos de secreción/ excreción provocan el desencadenamiento de la inflamación granulomatosa, una manifestación de hipersensibilidad de tipo retardado mediada por células Th1. Los productos larvarios de secreción/ excreción también son importantes en la expresión de IgE, la eosinofilia e inducción a la expresión de citoquinas (por ejemplo, IL -13, IL-5 e IL-4) características de las respuestas inmune tipo CD4 + Th2, mediada por moléculas de antígeno leucocitario humano (HLA) de clase II (Kayes, 1997).

La función principal de los eosinófilos dependiente de anticuerpos es la eliminación de las larvas a través de la citotoxicidad mediada por células (Giembycz y Lindsay, 1999). La IL-5 regula la acumulación de eosinófilos en tejidos inflamatorios y también modula la maduración, reclutamiento y supervivencia de los mismos. La IL-4 induce la recombinación de las células B a IgG4 e IgE y aumenta la producción de moléculas del complejo de histocompatibilidad mayor (MHC) de clase II, mientras que reduce la producción de interferón gamma (IFN- γ), IL-12, células Th1 y macrófagos, así como la producción de células dendríticas de IL-12 (Hosoyama *et al.*, 2011). Los macrófagos del tejido son importantes en la reparación de la lesión y la inflamación crónica. La IL-4 en los tejidos extravasculares induce la forma alternativa M2 de activación de los macrófagos e inhibe la activación clásica de los macrófagos en células M1, que se diferencian en respuesta a citocinas y expresan muchas características de los macrófagos tisulares (Jelachich *et al.*, 1999). Un aumento de los macrófagos M2, junto con la secreción simultánea de IL-10 y TGF- β , reduce la inflamación perjudicial, lo que resulta en un mayor desarrollo de la cicatrización de lesiones y / o fibrosis (Luo *et al.*, 2012). Las moléculas de HLA de clase II se han relacionado con la gravedad de la enfermedad y genes del hospedero que afectan a los comportamientos relacionados con la exposición (Quinnell, 2003).

Recientemente se ha sugerido un rol de Foxp3 +, CD4 +, CD25 + y células T reguladoras (Treg) en la regulación de la inmunopatología, incluyendo el desarrollo de granuloma en modelos murinos con hepatitis toxocaral, y en el aumento de la expresión del factor de crecimiento transformante β 1 (TGF- β 1). TGF- β 1 es importante para la función y la supervivencia local de las células Treg durante la migración de larvas en el músculo, el intestino delgado, el cerebro y el hígado del ratón (Wu *et al.*, 2008; Fan *et al.*, 2004; Liao *et al.*, 2008). Se considera que los loci de susceptibilidad potencial de las moléculas de HLA clase II están implicados en la regulación de la inmunidad dominante Th2 (controlada por las células Treg, Foxp3 +, CD4 + y CD25 + por estimulación a través de TGF- β 1), creando un ambiente que beneficia a las larvas pero potencialmente contribuye al daño orgánico (Wu *et al.*, 2008). Sin embargo, los mecanismos inmunológicos y los moleculares asociados con respuesta TGF- β 1 / Th2 que resultan en protección contra invasión de *Toxocara* sp., junto con los cambios patológicos asociados, necesitan más investigación (Maizels, 2013).

Debido a que la respuesta inflamatoria granulomatosa dominada por Th2, los títulos de anticuerpos elevados asociados y la eosinofilia no controlan ni eliminan las larvas de *Toxocara* sp. , las larvas de *T. canis* per se pueden ser capaces de evadir los ataques inmunológicos del hospedador.

Las larvas de *T. canis* contienen una capa superficial altamente rica en mucina, que se desprende cuando los anticuerpos y / o los eosinófilos se unen, permitiendo que el parásito escape del ataque de la inmunidad del hospedero. Aunque la eosinofilia puede verse con frecuencia en la toxocariasis clínica, no existe evidencia de un papel protector de los eosinófilos en la toxocariasis, ya que las larvas permanecen ilesas en ratones que sobreexpresan IL-5, para inducir una hipereosinofilia resultante (Maizels, 2013).

2.8 Diagnóstico

2.8.1 En el perro

En cualquier infección parasitaria, la demostración directa de las larvas en el hospedador representa el diagnóstico definitivo. Con la coproparasitología se evidencia e identifica los huevos al hacer el examen de materia fecal con ayuda de un microscopio. También es posible evaluar los gusanos expulsados en el vómito y en las heces para determinar toxocariasis. El diagnóstico por biopsia es difícil, sino imposible en el caso de *Toxocara* a la luz de la infección extensiva de los tejidos y el tamaño de la *larva migrans* (Fillaux y Magnaval, 2013).

2.8.2 En el humano

El diagnóstico de toxocariosis representa un verdadero desafío. En este sentido, se debe tener en cuenta el hecho de que las larvas de *Toxocara* no desarrollen su madurez, pero permanezcan como larvas en hospedadores paraténicos, como los humanos (Holland y Smith, 2006). En tales hospedadores, las larvas L₃ de *T. canis* vagan a través de una serie de órganos internos (Smith *et al.*, 2009; Fan). Por lo tanto, el diagnóstico en el contexto de la práctica investigativa y clínica depende predominantemente de las técnicas inmunológicas. Estos incluyen un ensayo de inmunoabsorción enzimática basado en los antígenos excretorios-secretorios larvales de *T. canis* (TESELISA) (Macpherson, 2013) o el uso de antígenos fraccionados de TES para Western Blott (TESWB). Posteriormente se han producido antígenos recombinantes para ser utilizados en ambos métodos serológicos, que han demostrado ser más específicos que el TES (Yamasaki *et al.*, 2000; Anderson *et al.*, 2015).

La prueba de TESELISA tiene una sensibilidad y especificidad de 91% y 86%, respectivamente. La reactividad cruzada antigénica reduce considerablemente la precisión, especialmente en las regiones subtropicales y tropicales, donde el poli-parasitismo es común. En contraste, se puede obtener una mayor especificidad con TESWB debido a la reactividad a bandas de 24 a 32 kDa, que son específicas para la infección por *T. canis* (Smith *et al.*, 2009).

La detección de subclases de IgG resulta ser más efectiva para el inmunodiagnóstico. En particular, los anticuerpos IgG2 específicos del glicano de los antígenos secretorios-excretores de *Toxocara* son los que producen la sensibilidad más elevada, aunque con una especificidad reducida (Watthanakulpanich *et al.*, 2008), mientras que el uso de IgG4 como anticuerpo secundario aumenta significativamente la especificidad (Noordin *et al.*, 2005). Dado que la IgG4 puede reflejar una estimulación antigénica prolongada (Obwaller *et al.*, 1998), esta subclase de anticuerpos podría ser útil para monitorear la viabilidad larvaria antes y después del tratamiento (Fillaux y Magnaval, 2013).

Las larvas de *T. canis* pueden permanecer viables durante períodos prolongados en hospedadores paraténicos, manteniendo niveles elevados de inmunoglobulinas; por lo tanto, la determinación de si una infección es aguda o crónica es hasta la fecha un desafío significativo. La avidéz de IgG específica no puede determinarse utilizando niveles de IgM específicos, ya que los anticuerpos IgM se detectan a través de la infección (Fillaux y Magnaval, 2013).

Aunque la sensibilidad y especificidad de TESELISA para inmunodiagnóstico de VLM son altas, la sensibilidad para el diagnóstico de síndrome de OLM o NT es considerablemente menor (Arévalo *et al.*, 2013). El diagnóstico de OLM es un desafío en la actualidad y, en la mayoría de los casos, es sólo presuntivo. Los métodos de diagnóstico estándar para OLM son fundoscopia, imágenes y pruebas serológicas (Do Lago *et al.*, 2006). El uso de ELISA para detectar niveles de IgG en humor acuoso y vítreo (líquidos intraoculares) es una opción, ya que los resultados pueden ser más altos que en suero (CDC, 2013). Para el diagnóstico de toxocariasis del SNC en casos de sospechas sin síntomas neurológicos anormales, valdría la pena el examen de muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR), ya que muchos casos de NT presentan niveles negativos de anticuerpos en la sangre, pero positividad en el LCR (Eberhardt *et al.*, 2005).

2.9 Tratamiento

2.9.1 En el perro

La eficacia de tres formulaciones que contenían mebendazol o fenbendazol solo, o febantel en asociación con pirantel y con praziquantel fue evaluada mediante un estudio comparativo. Todas las formulaciones demostraron ser eficaces contra infecciones por ascarides y ancilostomatidas en perros, con diferentes eficacias terapéuticas, llegando al 100%. Una investigación multicéntrica indicó que la combinación de febantel, pirantel y praziquantel tiene una eficacia de ~ 99.9% contra *T.canis* y anquilostomas caninos. Otro estudio reciente ha demostrado la eficacia y seguridad de las tabletas que contienen pirantel, oxantel y praziquantel frente a infecciones naturales y / o experimentales por *T. canis* y otros endoparásitos caninos (Miro *et al.*, 2007; Hellmann *et al.*, 2003; Schmid *et al.*, 2010). Además, dado que la transmisión lactogénica dura al menos 5 semanas después del parto, el tratamiento de los cachorros a las dos, cuatro, seis y ocho semanas de edad, y luego mensualmente hasta los 6 meses de edad puede suprimir el desprendimiento de huevos de *T. canis* en todo el período de cachorro (Bowman *et al.*, 2002a; Bowman, 2002b; Bowman, 2009).

2.9.2 En el humano

Se recomienda un tratamiento sintomático ante cuadros no complicados de LMV. Para ello se sugiere el uso de antihistamínicos, corticoesteroides, y de ser necesario, broncodilatadores. Los antihelmínticos utilizados son el albendazol o el mebendazol, aunque no está definida la duración óptima del tratamiento (se recomienda las indicaciones del Cuadro 1). Empero, como ambos fármacos se metabolizan en el hígado; el uso prolongado de albendazol (semanas o meses) podría ocasionar el desarrollo de pancitopenia en algunos pacientes con función hepática comprometida. Por ello, en los pacientes con tratamiento a largo plazo, se debería controlar el recuento de células sanguínea. A pesar de ello, se considera que es un fármaco seguro, con una baja toxicidad, por lo que se le ha utilizado para tratar a millones de pacientes en todo el mundo y en las campañas de administración masiva de medicamentos. Por otro lado, algunos autores sugieren el empleo de dietilcarbamazina para el tratamiento de la LMV (Frazier *et al.*, 2009; Othman, 2012; CDC, 2013).

El tratamiento de la OLM dependerá del estado inflamatorio del ojo y de las lesiones presentes. Las opciones de tratamiento para OLM incluyen los medicamentos antihelmínticos albendazol como primera opción, o mebendazol. Aunque faltan datos sobre la duración óptima del tratamiento, generalmente es suficiente un curso de 5 días. Se utilizan midriáticos si el polo anterior se encuentra comprometido y corticoides (tópicos o sistémicos) si hay compromiso visual por la reacción inflamatoria. Esto es especialmente importante para prevenir la formación de cicatrices, lo que puede conducir a la pérdida permanente de la visión; por lo tanto, los pacientes deben ser supervisados de cerca por un oftalmólogo, y la cirugía puede ser necesaria (Frazier *et al.*, 2009; Othman, 2012; CDC, 2013).

La menor toxicidad del albendazol que la de otros antihelmínticos y su buena penetración en los tejidos nerviosos la convierten en el medicamento de elección de la NT (Eberhardt O 2005). Sin embargo, la terapia antihelmíntica puede tener efectos secundarios debidos a reacciones inflamatorias y edemas resultantes de la reacción de Herxheimer . Por lo tanto, es posible que se necesite de los corticosteroides desde el inicio del tratamiento. No se han realizado estudios que demuestren que el tratamiento combinado con albendazol y corticosteroides es superior a la terapia única (Goffette *et al.*, 2000).

El término “reacción de Herxheimer”, también conocido como “reacción de Jarisch-Herxheimer” o simplemente “Herx”, se dio a conocer al mundo por Herxheimer y Krause. Esta reacción se conoce desde 1895, donde se hablaba de una reacción ante la lucha contra enfermedades contagiosas y en 1910 se estableció el concepto de una reacción adversa por curación, este término se dio a conocer al mundo por Herxheimer y Krause (Pound y May, 2005). La reacción de Jarisch- Herxheimer, es una respuesta rápida del sistema inmune, que puede producirse ante la liberación de antígenos (endotoxinas) tras la muerte de la larva de *T. canis* dentro del cuerpo (Goffette *et al.*, 2000; Frazier *et al.*, 2009; Othman, 2012; CDC, 2013). La gravedad de la reacción Herxheimer, a menudo indica cuan intoxicado esta un cuerpo, digamos que, a mucha reacción, mucha toxicidad con la que lidiar (Young *et al.*, 1982).

Cuadro 1. Dosis y duración del tratamiento antiparasitario de la toxocariasis visceral en humanos

Droga	Dosis y duración
Albendazol	400 mg por vía oral dos veces al día durante cinco días (dosificación pediátrica y para adultos)
Mebendazol	100-200 mg por vía oral dos veces al día durante cinco días (dosificación pediátrica y para adultos)

2.10 Prevención y control

Con un control de *Toxocara* en perros y gatos se reduciría el número de huevos infecciosos en el medio ambiente, de forma tal que se reduciría el riesgo de infección para las personas. En ello radica la importancia de llevar a las mascotas, especialmente a los animales jóvenes, a un centro de atención veterinaria para que sean tratados contra los parásitos. La frecuencia de desparasitación está determinada por el tiempo que pasan al aire libre, ya que pueden reinfectarse. Limpiar el área ocupada por la mascota, al menos una vez a la semana. Tener una disposición adecuada de las excretas de perros y gatos, enterrando las heces o depositándolas en bolsas, antes de ser desechadas en la basura (CDC, 2013).

El humano debe tomar ciertas medidas de precaución para evitar el contagio. Entre estas medidas están: 1) lavarse las manos con agua tibia y jabón después de manipular los desechos de las mascotas, después de jugar con las mascotas u otros animales, después de las actividades al aire libre y antes de manipular alimentos, 2) enseñar a los niños la importancia de lavarse las manos para prevenir la infección y el peligro de comer tierra o cosas del suelo, 3) evitar que los niños jueguen en áreas a las cuales llegan perros a defecar, 4) evitar la defecación de perros y gatos en lugares públicos y 5) evitar la ingesta de carne cruda o mal cocida (CDC, 2013).

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Lugar de estudio

Las muestras se colectaron y procesaron en la sección de inmunoparasitología, Laboratorio de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, durante el año 2017.

3.2 Tamaño muestral

VARIABLES Y DEFINICIONES: la seropositividad a la prueba de ELISA (variable binaria normal), exposición (variable cualitativa $k = 2$) y otras variables potencialmente confundentes para considerarlas en la regresión logística;

- Sexo
- Edad
- Tenencia de perros
- Presencia de perras paridas o cachorros en la casa
- Tratamientos con drogas antiparasitarias
- Prácticas en animales menores

Poder: es la probabilidad de rechazar una hipótesis nula falsa

P_0 = La probabilidad de seropositividad en el grupo basal

P_1 = La probabilidad de seropositividad de los grupos expuestos

α = Confianza, probabilidad de rechazar una hipótesis nula verdadera

β = Probabilidad de aceptar una hipótesis nula falsa

Para el cálculo del tamaño muestral se usó el paquete estadístico Pass 14 (NCSS).

La distribución normal se emplea para variables continuas, pero como la presencia o no de anticuerpos es una variable binaria, el número de observaciones es más crítica para asumir normalidad. Una regresión logística de una variable cualitativa binaria que siga la distribución normal ($n > 30$) necesita grupos de 91 muestras para obtener un poder del 95% y una confianza igual a 0.05% para detectar un cambio Odds ratios que corresponda al doble de la prevalencia del grupo basal (Hsieh, 1998).

3.3 Obtención de muestras

El presente trabajo fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto de Medicina Tropical de la UNMSM. cuyo dictamen se emitió el 11 de enero, a partir de esa fecha se entra salón por salón para invitar a los alumnos a participar del proyecto. El muestreo se inició el 20 de abril y las muestras se terminaron de procesar el 6 de junio del 2017, todos los participantes firmaron el Consentimiento Informado (Ver Anexo 1) y una breve encuesta (Ver Anexo 2). Las muestras colectadas de sangre para recolección de suero fueron de estudiantes matriculados en la FMV-UNMSM, tomadas por la tesista, la cual recibió una preparación y práctica en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión y la ayuda de una Enfermera intensivista.

3.3.1 Estudiantes

La hipótesis indica que a mayor tiempo de permanencia en la FMV-UNMSM habrá una mayor exposición a los huevos de *Toxocara*. Consecuentemente, se espera que las prevalencias entre estudiantes de los primeros años sean menores porque tienen un menor riesgo de exposición que los estudiantes de los últimos años. La condición de exposición previa se medirá con la presencia de anticuerpos contra el parásito medidos con la prueba de ELISA. Se definió dos grupos según el tiempo de permanencia en la FMV/UNMSM: a) desde primer año hasta tercer año y b) estudiantes desde cuarto año hasta matriculados en el curso de clínicas veterinarias.

3.3.2 ELISA

Para el presente trabajo se utilizó el protocolo de ELISA descrito por Jin et al. (2013), publicado en "Serodiagnosis of toxocariasis by ELISA using crude antigen of *Toxocara canis* larvae".

Se utilizó ELISA indirecto para detectar anticuerpos específicos en el suero de la toxocariasis con los antígenos TCLA y TES comerciales del kit de Bordier. Para la estandarización de ELISA bajo las condiciones de TCLA, las titulaciones del antígeno a concentraciones de 0,5 a 50 µg de proteína / ml y diferentes diluciones de suero humano y anticuerpos secundarios se realizaron primero. Los pocillos de la placa de ELISA se llenaron con 100 µl de cada suero diluido y después incubado por 30 minutos. El exceso de TCLA se eliminó por lavado de los pocillos 4 veces, cada vez añadiendo 300 µl de PBS/ Tween-20 al 0.3%. Se agregan 100 µl del conjugado diluido y después se incubó por 30 minutos. Nuevamente se lavan 4 veces los pocillos cada vez añadiendo 300 µl de PBS/ Tween-20 al 0.3%. Después de añadir 100 µl de tetrametilbencidina (TMB Sure Blue; Pierce, Rockford, Illinois, EE.UU.) se incubó por 5 minutos e inmediatamente después la reacción se detuvo con ácido sulfúrico 4 N (H₂SO₄), y la absorbancia se midió a 450 nm. La curva del ELISA se basa en una reacción enzima/sustrato, razón por la cual se tiene que corregir el valor de la absorbancia para estandarizar el valor ajustando por placa y operario. Con tal fin, el valor de absorbancia de cada suero se calculó con la siguiente fórmula:

$$PP = \frac{\text{Absorbancia suero problema} - \text{Absorbancia suero control negativo}}{\text{Absorbancia suero control positivo}}$$

Cada placa de ELISA incluyó un suero control negativo y un suero control positivo. Estos controles se emplearon para calcular el Porcentaje de Positividad (PP) para cada suero según la fórmula antes expuesta.

3.3.3 Diseño experimental y observacional

Se empleó un muestreo aleatorio estratificado para evaluar el riesgo de exposición (seropositividad), según año. Se consideraron dos grupos según tiempo de exposición: a) desde 1er hasta 3er año y b) 4to año hasta egresados.

3.3.4 Análisis de datos

La prevalencia y los intervalos de confianza del 95% se calcularon empleando una simulación Beta usando el paquete estadístico R. Brevemente, se utilizó el procedimiento Bootstrap simulando 30,000 valores de la distribución Beta de la prevalencia. Los valores se ingresaron a un array de resultados y luego se ubicaron los valores que limitaban el valor correspondiente al 0.025 y el correspondiente al 0.975 utilizando el comando “quantile”.

Comandos de R empleados para determinar los intervalos de confianza:

$$\text{Prevalencia} = \text{probabilidad beta de ocurrencia} = \beta(\alpha, \beta)$$

$$\text{Donde: } \begin{cases} \alpha = \text{éxitos} + 1 \\ \beta = \text{fracasos} + 1 \end{cases}$$

```
x<-seq(0,1,length=30000) Crea el array x con 30,000 lugares
db<-dbeta(x,3,116) Simula 30,000 valores con los valores encontrados
quantile(db,0.025) determina el valor que limita el 2.5% inferior
quantile(db,0.975) determina el valor que limita el 97.5% superior
```

IV. RESULTADOS

Todos los datos de las encuestas se ingresaron a una tabla en Excel y se presentan en el siguiente cuadro.

Cuadro 2. Número de muestras de sangre obtenidas de los voluntarios para diagnóstico de toxocariasis según el número de años estudiando en la FMV-UNMSM y las variables tomadas de las encuestas, Lima -2017.

Año	Sexo		Edad		Tenencia de perro		Perra parida o cachorros		Desparasitación interna		Prácticas en animales menores		Total
	M	F	16 a 25	26 a 34	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	
1er	10	16	26	0	22	4	5	21	16	10	3	13	26
2do	9	7	16	0	14	2	3	13	6	10	5	11	16
3ero	11	6	17	0	16	1	6	11	12	5	10	7	17
4to	12	15	27	0	24	3	2	25	18	9	21	6	27
5to	6	6	11	1	8	4	6	6	8	4	5	7	12
6to	4	7	10	1	9	2	1	10	8	3	9	2	11
Egresado	4	4	3	5	7	1	3	5	6	2	7	1	8
Total	56	61	110	7	100	17	26	91	74	43	60	57	117

Aparentemente no existe relación entre los resultados y alguna de las variables que se pudieron conseguir con la encuesta realizada a cada participante. Los valores obtenidos fueron indistintos al grupo al cual pertenecen las muestras, el rango fue desde un mínimo valor de 0.042 y un máximo de 0.216.

Como resultado, se obtuvieron 2 muestras positivas de un total de 117 muestras, estos positivos corresponden a una mujer del grupo de 1er año y a un hombre del grupo de 2do año, con Valores de 0.216 y 0.209 respectivamente. Se usó el paquete estadístico R, el file en Markdown de R con los comandos y los gráficos se incluye como Anexo 4. Los resultados se expresaron en intervalos de confianza del 95%. Los intervalos de confianza del 95% de la prevalencia fueron de 0.025 a 0.975. Como el número de positivos fue bajo, se realizó una simulación beta empleando un α (positivos +1) igual a 3. Asimismo, se empleó un β (negativos más uno) igual a 116. Se generaron valores de probabilidad de la distribución Beta (3,116) un total de 30,000 veces (iteraciones). Seguidamente, se determinó los intervalos de confianza del 95% determinando los valores que definían los valores correspondientes al 0.025% y al 0.975%. Finalmente, se graficó la densidad de probabilidad para la curva de la distribución Beta (3,116). Básicamente, se graficó el array "x" con las 30,000 simulaciones.

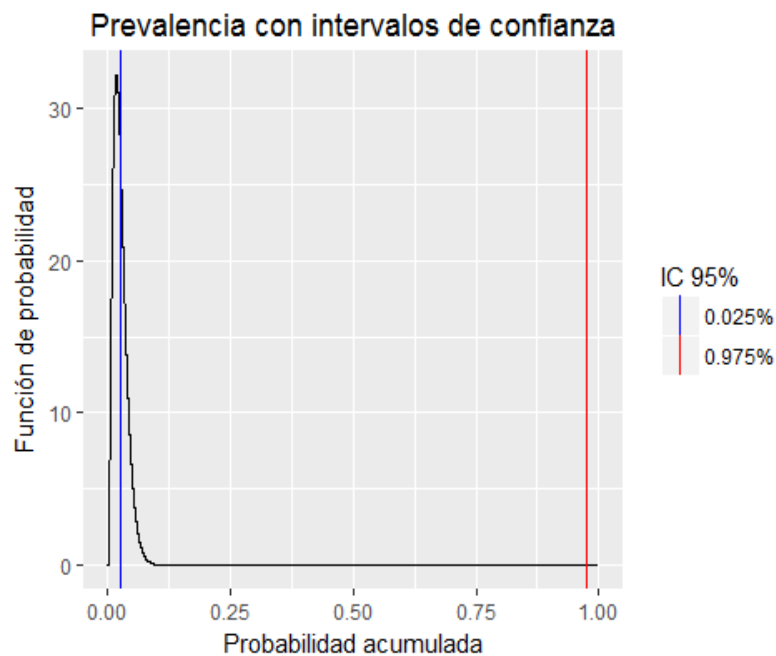


Figura 2. Prevalencia de seropositividad de toxocariasis en estudiantes de la FMV-UNMSM con intervalos de confianza, Lima-Perú 2017.

V. DISCUSIÓN

La toxocariasis humana en la facultad de Medicina Veterinaria de la UNMSM no es un grave problema de salud pública. Estudiar en dicha facultad, desde un año a seis o más, no implica estar expuesto a un mayor riesgo de infección con *T. canis*.

En un estudio hecho a personal que laboraba en clínicas y consultorios veterinarios de la ciudad de Lima en el año 2015, se dividió en 2 grupos: grupo expuesto, en contacto directo con canes (n=135) y un grupo no expuesto de personal administrativo (n=108), el porcentaje de positivos hallado con ELISA fue alta pero no hubo diferencias entre ambos grupos, por lo que se concluyó que la práctica profesional no representa un factor de riesgo para la presentación de infecciones humanas a *T. canis* (Anacleto *et al.*, 2015).

En el 2013, con el objetivo de estimar la frecuencia de toxocariasis en la Región Lima se recolectó 442 muestras de suero de las provincias de Huaral (10,4%), Canta (35,1%), Yauyos (24,4%) y Cajatambo (30,1%); 142 muestras (32,1%) tuvieron resultado positivo a *Toxocara* sp. No se encontró diferencias significativas entre los resultados de serología con respecto a la edad, sexo o con la tenencia de canes o gatos en la población estudiada, lo cual concuerda con nuestro estudio (Espinoza *et al.*, 2016).

Las dos muestras positivas se deben posiblemente a una infección muy baja que haya sucedido con años de anterioridad, pero no es posible determinarlo ya que en este proyecto se midió la IgG. Las razones por las que se obtuvieron tan pocos positivos posiblemente se deban a factores medioambientales de viabilidad de los huevos larvados de *Toxocara* en el campus universitario o a los hábitos de aseo de los estudiantes, es decir; que se lavan y desinfectan las manos antes de consumir algún alimento, esta variable no fue considerada en la encuesta.

En el presente estudio se usó un Kit de ELISA a base del antígeno recombinante Tc-CTL-1 estandarizado con 0.2 como punto de corte a una especificidad y sensibilidad de 95.6% y 100.00% respectivamente. No hay estudios previos de diagnóstico de toxocariasis humana usando el antígeno Tc-CTL-1.

No se recolectaron datos de manifestaciones clínicas asociadas a la infección por *Toxocara*, por lo que, los individuos son considerados sanos.

VI. CONCLUSIONES

- Estudiar en la facultad de medicina veterinaria de la UNMSM no implica un riesgo a infección de toxocariasis en los estudiantes.
- El riesgo de infección no está ligado al número de años estudiando en la facultad de medicina veterinaria de la UNMSM.

VII. LITERATURA CITADA

1. Anacleto A, Falcón N, Roldán W, Noé N, Espinoza Y. 2015. La Práctica Veterinaria con Caninos Domésticos como Factor de Riesgo para la Exposición a *Toxocara canis* en Lima, Perú. RIVEP 26(3): 484-488.
2. Akao N, Ohta N. 2007. Toxocariasis in Japan. Parasitol Int 56(2):87–93.
3. Alderete JM, Jacob CM, Pastorino AC, Elefant GR, Castro AP, Fomin AB, Chieffi PP. 2003. Prevalence of *Toxocara* infection in schoolchildren from the Butanta Region, Sao Paulo, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz 98(5):593–597.
4. Alonso RM, Martí MC, Constans A. 1990. NTP 411: Zoonosis de origen laboral. INSHT. 8 p.
5. Amaral HL, Rassier GL, Pepe MS, Gallina T, Villela MM, Nobre MD, Scaini CJ, Aires ME. 2010. Presence of *Toxocara canis* eggs on the hair of dogs: A risk factor for Visceral Larva Migrans. Vet Parasitol 174(1-2):115-118.
6. Anderson JP, Rascoe LN, Levert K, Chastain HM, Reed MS, Rivera HN. 2015. Development of a Luminex Bead Based Assay for Diagnosis of Toxocariasis Using Recombinant Antigens Tc-CTL-1 and Tc-TES-26. PLoS Negl Trop Dis 9(10)
7. Arevalo JF, Garcia-Amaris RA. 2008. The role of vitreo-retinal surgery in children with uveitis. Int Ophthalmol Clin 48(3):153–172.
8. Arevalo JF, Espinoza JV, Arevalo FA. 2013. Ocular toxocariasis. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 50(2):76–86.
9. Aydenizöz-Özkayhan M, Yagci BB, Erat S. 2008. The investigation of *Toxocara canis* eggs in coats of different dog breeds as a potential transmission route in human toxocariasis. Vet Parasitol 152(1-2):94-100.

10. Barriga OO. 1988. A critical look at the importance, prevalence and control of toxocariasis and the possibilities of immunological control. *Vet Parasitol* 29(2-3):195–234
11. Barutzki D, Schaper R. 2011. Results of parasitological examinations of faecal samples from cats and dogs in Germany between 2003 and 2010. *Parasitol Res* 109 (Suppl 1): S45-60
12. Beautyman W, Woolf AL. 1951. An ascaris larva in the brain in association with acute anterior poliomyelitis. *J Pathol Bacteriol* 63(4): 635-647.
13. Beaver PC, Snyder CH, Carrera GM, Dent JH, Lafferty JW. 1952. Chronic eosinophilia due to visceral *larva migrans*; report of three cases. *Pediatrics* 9(1): 7-19.
14. Bede O, Szenasi Z, Danka J, Gyurkovits K. 2008. Toxocariasis associated with chronic cough in childhood: a longitudinal study in Hungary. *J Helminthol* 82(4):357–363.
15. Bowman DD, Hendrix CM, Lindsay DS, Barr SC. 2002a. *Feline Parasitology Clínica*. Iowa State University Press: Blackwell Science Company. 447p.
16. Bowman DD. 2002b. *Parasitología de Georgi para los veterinarios*. 8th ed. USA: Saunders Company. 432p
17. Bowman DD. 2009. *Georgi's Parasitology for Veterinarians*. 9th ed. USA: Saunders Company. 464 p.
18. CDC. 2011. Ocular toxocariasis—United States, 2009–2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60(22):734–736. [Internet]. [10 de mayo del 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6022a2.htm>
19. CDC. 2013. Toxocariasis (also known as Roundworm Infection).
20. Dai RS, Li ZY, Li F, Liu DX, Liu W, Liu GH, He SW, Tan MY, Lin RQ, Liu Y, Zhu XQ. 2009. Severe infection of adult dogs with helminths in Hunan Province, China poses significant public health concerns. *Vet Parasitol* 160(3-4):348–350.
21. de Souza EC, Nakashima Y. 1995. Diffuse unilateral subacute neuroretinitis. Report of transvitreal surgical removal of a subretinal nematode. *Ophthalmology* 102(8):1183–1186
22. Despommier D. 2003. Toxocariasis: clinical aspects, epidemiology, medical ecology, and molecular aspects. *Clin Microbiol Rev* 16 (2): 265-272.
23. Do Lago A, Andrade R, Muccioli C, Belfort R, Jr. 2006. Optical coherence tomography in presumed subretinal *Toxocara granuloma*: case report. *Arq Bras Oftalmol* 69(3):403–405.
24. El-Tras WF, Holt HR, Tayel AA. 2011. Risk of *Toxocara canis* eggs in stray and domestic dog hair in Egypt. *Vet Parasitol* 178 (3-4): 319-323.

25. Eberhardt O, Bialek R, Nagele T, Dichgans J. 2005. Eosinophilic meningomyelitis in toxocariasis: case report and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 107 (5): 432-438.
26. Espinoza Y, Vildózola H, Jiménez S, Roldán W, Huapaya P, Villar C, Rojas C. 2016. Prevalencia estimada de toxocariosis humana en la Región Lima. *An Fac med* 77(1):21-4.
27. Fahrion AS, Staebler S, Deplazes P. 2008. Patent *Toxocara canis* infections in previously exposed and in helminth-free dogs after infection with low numbers of embryonated eggs. *Vet Parasitol* 152 (1-2): 108-115.
28. Fan CK, Hung CC, Lin YH, Li MH, Su KE. 2004. Enhanced expression of transforming growth factor- β 1 in inflammatory cells and secretory granules in Paneth cells in the small intestine of mice infected with *Toxocara canis*. *Parasitol Res* 94(6):397–404.
29. Fan CK, Liao CW, Cheng YC. 2013. Factors affecting disease manifestation of toxocarosis in humans: genetics and environment. *Vet Parasitol* 193 (4):342–352
30. Fan CK, Holland CV, Loxton K, Barghouth U. 2015. Cerebral Toxocariasis: Silent Progression to Neurodegenerative Disorders?. *Clin Microbiol Rev.* 28(3):663-86.
31. Fillaux J, Magnaval JF. 2013. Laboratory diagnosis of human toxocariasis. *Vet Parasitol* 193(4):327–336.
32. Finsterer J, Auer H. 2007. Neurotoxocarosis. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo* 49(5): 279-287.
33. Fisher M. 2003. *Toxocara cati*: an underestimated zoonotic agent. *Trends Parasitol* 19(4):167–170.
34. Frazier M, Anderson ML, Sophocleous S. 2009. Treatment of ocular toxocariasis with albendazole: a case report. *Optometry* 80(4):175-80.
35. Fu CJ, Chuang TW, Lin HS, Wu CH, Liu YC, Langinlur MK, Lu MY, Hsiao Wesley WW, Fan CK. 2014. Seroepidemiology of *Toxocara canis* infection among primary schoolchildren in the capital area of the Republic of the Marshall Islands. *BMC Infect Dis* 14:261.
36. Gass JD, Gilbert WR, Guerry RK, Scelfo R. 1978. Diffuse unilateral subacute neuroretinitis. *Elsevier* 85(5):521–545.
37. Gates MC, Nolan TJ. 2009. Endoparasite prevalence and recurrence across different age groups of dogs and cats. *Vet Parasitol* 166(1-2): 153-158.

38. Gavignet B, Piarroux R, Aubin F, Millon L, Humbert P. 2008. Cutaneous manifestations of human toxocariasis. *J Am Acad Dermatol* 59(6): 1031-1042.
39. Giembycz MA, Lindsay MA. 1999. Pharmacology of the eosinophil. *Pharmacol Rev* 51(2):213–340.
40. Goffette S, Jeanjean AP, Duprez TP, Bigaignon G, Sindic CJ. 2000. Eosinophilic pleocytosis and myelitis related to *Toxocara canis* infection. *Eur J Neurol* 7(6):703–706.
41. Gueglio B, de Gentile L, Nguyen JM, Achard J, Chabasse D, Marjolet M. 1994. Epidemiologic approach to human toxocariasis in western France. *Parasitol Res* 80(6): 531-536.
42. Habluetzel A, Traldi G, Ruggieri S, Attili AR, Scuppa P, Marchetti R, Menghini G, Esposito F. 2003. An estimation of *Toxocara canis* prevalence in dogs, environmental egg contamination and risk of human infection in the Marche region of Italy. *Vet Parasitol* 113(3-4):243–252.
43. Hellmann K, Knoppe T, Radeloff I, Heine J. 2003. The anthelmintic efficacy and the safety of a combination of imidacloprid and moxidectin spot-on in cats and dogs under field conditions in Europe. *Parasitol Res* 90 (Suppl 3): S142-143
44. Holland CV, Smith HV. 2006. Diagnostic limitations and future trends in the serodiagnosis of human toxocariasis. In: Smith HV, Noordin R. *Toxocara: the enigmatic parasite*. Cambridge, MA: CABI. p 89-113.
45. Hosoyama T, Aslam MI, Abraham J, Prajapati SI, Nishijo K, Michalek JE, Zarzabal LA, Nelon LD, Guttridge DC, Rubin BP, Keller C. 2011. IL-4R drives dedifferentiation, mitogenesis, and metastasis in rhabdomyosarcoma. *Clin Cancer Res* 17(9):2757–2766.
46. Hsieh FY, Bloch DA, Larsen, MD. 1998. A Simple Method of Sample Size Calculation for Linear and Logistic Regression. *Statist Med* 17:1623-1634
47. Jelachich ML, Bramlage C, Lipton HL. 1999. Differentiation of M1 myeloid precursor cells into macrophages results in binding and infection by Theiler's murine encephalomyelitis virus and apoptosis. *J Virol* 73(4):3227–3235.
48. Kayes SG. 1997. Human toxocarosis and the *visceral larva migrans* syndrome: correlative immunopathology. *Chem Immunol* 66:99-124.
49. Keegan JD, Holland CV. 2010. Contamination of the hair of owned dogs with eggs of *Toxocara* spp. *Vet Parasitol* 173(1-2):161–164.

50. Lee AC, Schantz PM, Kazacos KR, Montgomery SP, Bowman DD. 2010. Epidemiologic and zoonotic aspects of ascarid infections in dogs and cats. *Trends Parasitol* 26(4):155-161.
51. Liao CW, Fan CK, Kao TC, Ji DD, Su KE, Lin YH, Cho WL. 2008. Brain injury-associated biomarkers of TGF-beta1, S100B, GFAP, NF-L, tTG, AbetaPP, and tau were concomitantly enhanced and the UPS was impaired during acute brain injury caused by *Toxocara canis* in mice. *BMC Infect Dis* 8:84.
52. Liao CW, Sukati H, D'Lamini P, Chou CM, Liu YH, Huang YC, Chung MH, Mtsetfwa JS, Jonato J, Chiu WT, Chang PW, Du WY, Chan HC, Chu TB, Cheng HC, Su WW, Tu CC, Cheng CY, Fan CK. 2010. Seroprevalence of *Toxocara canis* infection among children in Swaziland, southern Africa. *Ann Trop Med Parasitol* 104(1):73–80.
53. Lloyd S, Amersinghe PH, Soulsby E JL. 1983. Periparturient immunosuppression in the bitch and its influence on infection with *Toxocara canis*. *J Small Anim Pract* 24(4): 237-247.
54. Luo H, Hao Y, Tang B, Zeng D, Shi Y, Yu P. 2012. Mouse forestomach carcinoma cells immunosuppress macrophages through transforming growth factor- β 1. *Mol Med Rep* 5(4):988–992.
55. Macpherson CN. 2013. The epidemiology and public health importance of toxocariasis: A zoonosis of global importance. *Int J Parasitol* 43(12-13):999-1008.
56. Macuhova K, Akao N, Fujinami Y, Kumagai T, Ohta N. 2013. Contamination, distribution and pathogenicity of *Toxocara canis* and *T. cati* eggs from sandpits in Tokyo, Japan. *J Helminthol* 87(3):271–276.
57. Magnaval JF, Michault A, Calon N, Charlet JP. 1994. Epidemiology of human toxocariasis in La Reunion. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 88(5): 531-533.
58. Magnaval JF, Galindo V, Glickman LT, Clanet M. 1997. Human Toxocarainfection of the central nervous system and neurological disorders: a case-control study. *Parasitology* 115(Pt5):537–543.
59. Magnaval JF, Glickman LT, Dorchies P, Morassin B. 2001. Highlights of human toxocariasis. *Korean J Parasitol* 39(1):1–11.
60. Maizels RM, Meghji M. 1984. Repeated patent infection of adult dogs with *Toxocara canis*. *J Helminthol* 58(4): 327-333.
61. Maizels RM. 2013. *Toxocara canis*: molecular basis of immune recognition and evasion. *Vet Parasitol* 193(4):365–374.

62. Mimoso MG, Pereira MC, Esteveao MH, Barroso AA, Mota HC. 1993. Eosinophilic meningoencephalitis due to *Toxocara canis*. Eur J Pediatr 152: 783-784.
63. Miro G, Mateo M, Montoya A, Vela E, Calonge R. 2007. Survey of intestinal parasites in stray dogs in the Madrid area and comparison of the efficacy of three anthelmintics in naturally infected dogs. Parasitol Res 100(2): 317-320.
64. Musso C, Castelo JS, Tsanaclis AM, Pereira FE. 2007. Prevalence of *Toxocara*-induced liver granulomas, detected by immunohistochemistry, in a series of autopsies at a Children's Reference Hospital in Vitória, ES, Brazil. Virchows Arch 450(4):411-447.
65. Nobuaki A, Nobuo O. 2007. Toxocariasis in Japan. Parasitol Int 56(2):87-93.
66. Noordin R, Smith HV, Mohamad S, Maizels RM, Fong MY. 2005. Comparison of IgG-ELISA and IgG4-ELISA for *Toxocara* serodiagnosis. Acta Trop 93(1):57-62.
67. Obwaller A, Jensen-Jarolim E, Auer H, Huber A, Kraft D, Aspöck H. 1998. *Toxocara* infestations in humans: symptomatic course of toxocarosis correlates significantly with levels of IgE/anti-IgE immune complexes. Parasite Immunol 20(7):311-317.
68. Othman AA. 2012. Therapeutic battle against larval toxocariasis: are we still far behind? .Acta Trop 124(3):171-8.
69. Parsons JC. 1987. Ascarid infections of cats and dogs. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 17(6): 1307-1339
70. Pawlowski Z. 2001. Toxocariasis in humans: Clinical expression and treatment dilemma. J Helminthol 75(4): 299-305
71. Pound MW, May DB. 2005. Proposed mechanisms and preventative options of Jarisch-Herxheimer reactions. J Clin Pharm Therap 30(3):291-295
72. Quinnell RJ. 2003. Genetics of susceptibility to human helminth infection. Int J Parasitol 30,33(11):1219-1231.
73. Roddie G, Stafford P, Holland C, Wolfe A. 2008. Contamination of dog hair with eggs of *Toxocara canis*. Vet Parasitol 152(1-2):85-93.
74. Rubinsky-Elefant G, Hirata CE, Yamamoto JH, Ferreira MU. 2010. Human toxocariasis: diagnosis, worldwide seroprevalences and clinical expression of the systemic and ocular forms. Ann Trop Med Parasitol 104(1):3-23.

75. Sabrosa NA, de Souza EC. 2001. Nematode infections of the eye: toxocariasis and diffuse unilateral subacute neuroretinitis. *Curr Opin Ophthalmol* 12(6):450–454.
76. Sakai R, Kawashima H, Shibui H, Kamata K, Kambara C, Matsuoka H. 1998. *Toxocara cati*-induced ocular toxocariasis. *Arch Ophthalmol* 116(12):1686–1687.
77. Schmid K, Rohdich N, Zschiesche E, Kok DJ, Allan MJ. 2010. Efficacy, safety and palatability of a new broad-spectrum anthelmintic formulation in dogs. *Vet Rec* 167(17): 647-651.
78. Sharghi N, Schantz PM, Caramico L, Ballas K, Teague BA, Hotez PJ. 2001. Environmental exposure to *Toxocara* as a possible risk factor for asthma: a clinic-based case–control study. *Clin Infect Dis* 32(7): E111-116.
79. Smith H, Holland C, Taylor M, Magnaval JF, Schantz P, Maizels R. 2009. How common is human toxocariasis? Towards standardizing our knowledge. *Trends Parasitol* 25(4):182–188.
80. Soriano SV, Pierangeli NB, Rocca I, Bergagna HF, Lazzarini LE, Celescinco A, Saiz MS, Kossman A, Contreras PA, Arias C, Basualdo JA. 2010. A wide diversity of zoonotic intestinal parasites infects urban and rural dogs in Neuquén, Patagonia, Argentina. *Vet Parasitol* 167(1):81–85.
81. Soulsby E. 1987. *Parasitología y enfermedades parasitarias en los animales domésticos*. México DF: Nueva editorial interamericana. 823 p.
82. Stewart JM, Cubillan LD, Cunningham ET. 2005. Prevalence, clinical features, and causes of vision loss among patients with ocular toxocariasis. *Retina* 25(8):1005–1013.
83. Taylor MR, Keane CT, O'Connor P, Girdwood RW, Smith H. 1987. Clinical features of covert toxocariasis. *Scand J Infect Dis* 19(6): 693-696.
84. Tao Y, Zhao LN, Fan MJ, Wu H, Chen QK. 2012. *Visceral larva migrans* associated with earthworm and gecko ingestion: a case report. *J Med Case Reports* 6:210
85. Traversa D. 2012. Pet roundworms and hookworms: A continuing need for global warming. *Parasites & Vectors* 5:91
86. Visco RJ, Corwin RM, Selby LA. 1977. Effect of age and sex on the prevalence of intestinal parasitism in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 170(8): 835-837.
87. Waap H, Gomes J, Nunes T. 2014. Parasite communities in stray cat populations from Lisbon, Portugal. *J Helminthol* 88 (4):389–395.

88. Watthanakulpanich D, Smith HV, Hobbs G, Whalley AJ, Billington D. 2008. Application of *Toxocara canis* excretory-secretory antigens and IgG subclass antibodies (IgG1–4) in serodiagnostic assays of human toxocariasis. *Acta Trop* 106(2):90–95.
89. Wilder HC. 1950. Nematode endophthalmitis. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 55:99–109.
90. Wilkinson CP, Welch RB. 1971. Intraocular *Toxocara*. *Am J Ophthalmol* 71(4):921–930.
91. Wolfe A, Wright IP. 2003. Human toxocariasis and direct contact with dogs. *Vet Rec* 152(14):419–422.
92. Woodhall D, Starr MC, Montgomery SP, Jones JL, Lum F, Read RW, Moorthy RS. 2012. Ocular toxocariasis: epidemiologic, anatomic, and therapeutic variations based on a survey of ophthalmic subspecialists. *Ophthalmology* 119(6):1211–1217.
93. Wu MS, Liao CW, Du WY, Kao TC, Su KE, Lin YH, Chang CC, Fan CK. 2008. Enhanced expression of transforming growth factor beta1 in inflammatory cells, alpha-smooth muscle actin in stellate cells, and collagen accumulation in experimental granulomatous hepatitis caused by *Toxocara canis* in mice. *Acta Trop* 105 (3):260–268.
94. Xinou E, Lefkopoulos A, Gelagoti M, Drevelegas A, Diakou A, Milonas I, Dimitriadis A. 2003. CT and MR imaging findings in cerebral toxocaral disease. *AJNR* 24: 714–718.
95. Yamasaki H, Araki K, Lim PK, Zasmy N, Mak JW, Taib R, Aoki T. 2000. Development of a highly specific recombinant *Toxocara canis* second-stage larva excretory-secretory antigen for immunodiagnosis of human toxocariasis. *J Clin Microbiol* 38(4):1409–1413.
96. Yokoi K, Goto H, Sakai J, Usui M. 2003. Clinical features of ocular toxocariasis in Japan. *Ocul Immunol Inflamm* 11(4):269–275.
97. Young EJ, Weingarten NM, Baughn RE, Duncan WC. 1982. *J Infect Dis* 146(5): 601-615
98. Zimmermann U, Löwenstein MD, Stoye M. 1985. Migration and distribution of *Toxocara canis* Werner 1782 (Anisakidae) larvae in the definitive host (beagle) following primary infection and reinfection. *Zentralbl Veterinarmed B*. 32: 1-28

VIII. APÉNDICE

DICTAMEN

La que suscribe, Presidenta del Comité de Ética del Instituto de Medicina Tropical de la U.N.M.S.M., deja constancia que el proyecto de investigación titulado **“Seroprevalencia de Toxocariasis humana en estudiantes de Medicina Veterinaria”, N° CE-IMT-DAC-13-16**, cuya investigadora principal es: **Velasquez Vila, Stephanie Ivonne**, ha sido revisado por el Comité de Ética, el mismo que ha resuelto que el citado proyecto:

	SI	NO	Insuf./ No aplica
➤ Se ajusta a los principios establecidos por la Declaración “Helsinki V”	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
➤ Se ajusta a las normas y criterios éticos establecidos en los códigos nacionales de ética y/o leyes vigentes.	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
➤ Describe satisfactoriamente la forma como se protegerán los derechos y bienestar de los sujetos involucrados en la investigación.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	X
➤ Presenta de manera satisfactoria, el consentimiento informado y la estrategia de obtención del mismo.	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
➤ Describe de manera satisfactoria, las razones de inclusión y/o exclusión de determinados sujetos humanos.	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
➤ Describe de manera satisfactoria, los procedimientos de vigilancia que serán aplicados y las previsiones de interrupción de la investigación por evidencia suficientes de riesgos o beneficios (en caso de que aplique).	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Por lo expuesto, el Comité **aprueba** las actividades de investigación propuestas y recomienda:

- La revisión del proyecto y la absolución de observaciones en 15 días.
- La ejecución de la investigación, debiendo presentar informes anuales de avance del mismo, además de permitir y dar las facilidades para el monitoreo de la investigación, para lo cual se solicitará previa comunicación la remisión vía correo electrónico de los documentos escaneados.

Lima, 11 de Enero de 2017.

Sofía González Collantes
Dra. Sofía González Collantes



CONSENTIMIENTO INFORMADO

Seroprevalencia de toxocariasis humana en estudiantes de Medicina Veterinaria

Estudiar Medicina Veterinaria podría implicar un mayor riesgo de infección con *Toxocara* porque los estudiantes están expuestos a los parásitos, ellos pasan una parte sustancial del tiempo en el campus universitario, al cual acuden visitantes con sus respectivas mascotas en búsqueda de diagnóstico o atención especializada para éstos. Es lógico pensar entonces que, a mayor tiempo de estudio de esta carrera será aún mayor el riesgo ocupacional y la prevalencia al medir los títulos de anticuerpos en los estudiantes.

La importancia de este proyecto de tesis es conocer la seroprevalencia de toxocariasis en estudiantes de Medicina Veterinaria por grupos de años de ingreso para saber el riesgo al cual se está expuesto durante el estudio de la carrera e implementar medidas de prevención para años futuros. Si bien el parásito no llega a su forma adulta en los humanos, el hecho de que la larva migrante pase por diferentes órganos produce un daño que con el pasar del tiempo disminuye la funcionalidad normal de dicho órgano.

El estudio implica la toma de muestra de sangre de alumnos matriculados en la FMV-UNMSM, desde los ingresados el presente año 2017 hasta los que cursan el último año de internado. La participación será de manera activa, podrán buscar a la tesista Stephanie Velázquez V. en el laboratorio de Epidemiología y Economía de la Facultad de Medicina Veterinaria durante las fechas 17 al 30 de Abril. La cantidad de alumnos que se necesitan será de aproximadamente 100 personas, el motivo por el cual podrían ser retirados del estudio sería en el caso de que se sobrepase la cantidad disponible del kit de ELISA, caso en cual se le informaría.

Los datos serán confidenciales y estarán encriptados. El participante no está expuesto a riesgo alguno, exceptuando casos de hematomas en la colecta de muestra, si tiene algún problema o consulta la puede hacer llegar a los miembros del equipo de investigación cuyos nombres y teléfonos se incluyen en esta ficha. Así también, el participante tiene derecho a pedir que se le entreguen los resultados de los exámenes una vez culminado el proyecto, este documento será entregado de manera personal y con total confidencialidad. Los beneficios de ser participante en este proyecto será tener conocimiento de su resultado obtenido con el kit de ELISA y extrapolar

estos a su vida como estudiante universitario para ser consciente de las futuras repercusiones que implica el haber sido infectado con el parásito, todo esto de manera gratuita y con total confidencialidad.

Todos los costos serán financiados por el laboratorio de Epidemiología Y Economía de la Facultad de Medicina Veterinaria.

Equipo de investigación:

Velásquez Vila Stephanie	937271593
González Zariquiey, Armando	997543851
Del Carmen Sara, Jose Carlos	997375872

Participante:

Nombre:

Fecha:

Firma:

ANEXO 3

ENCUESTA

Seroprevalencia de toxocariasis humana en estudiantes de Medicina Veterinaria

Nombre				Código		
Procedencia				Sexo		Edad
Fecha de toma de muestra				Persona responsable		
Grupo						
*Mascotas		*Perra parida		Tiempo		
*Practica en animales menores				Tiempo		
Fecha de procesamiento de muestra						

*SI o NO

Primero hay que levantar los datos de la tesis,

```
library(readr)

## Warning: package 'readr' was built under R version 3.3.3

Toxo <- read_csv("C:/Users/Armando Gonzales/Desktop/EDITOR/TESIS FMV/PR
EGRADO/Stephanie/TESIS/ANALISIS/Toxo.csv")

## Warning: Duplicated column names deduplicated: 'Tiempo' => 'Tiempo_1'
[10],
## 'Tiempo' => 'Tiempo_2' [14]

## Parsed with column specification:
## cols(
##   ID = col_integer(),
##   Participante = col_character(),
##   Ano = col_character(),
##   Edad = col_integer(),
##   Sexo = col_character(),
##   Procedencia = col_character(),
##   Perro = col_integer(),
##   Tiempo = col_character(),
##   parida = col_integer(),
##   Tiempo_1 = col_character(),
##   despa = col_integer(),
##   tiempo = col_character(),
##   Practicasmen = col_integer(),
##   Tiempo_2 = col_character(),
##   Tomademuestras = col_character(),
##   Valor = col_double(),
##   Resultado = col_integer()
## )

toxo<-as.data.frame(Toxo)
names(toxo)

## [1] "ID"           "Participante"  "Ano"           "Edad"
## [5] "Sexo"         "Procedencia"  "Perro"         "Tiempo"
## [9] "parida"      "Tiempo_1"     "despa"         "tiempo"
## [13] "Practicasmen" "Tiempo_2"     "Tomademuestras" "Valor"
## [17] "Resultado"

View(Toxo)
```

Ahora tenemos que simular los datos obtenidos con los resultados de prevalencia. Eso lo hacemos con 30,000 iteraciones con el siguiente código de R, donde se ve que la decisión de utilizar distribución beta es porque la distribución esta sesgada a la izquierda.

```
x<-seq(0,1,length=30000)
db<-dbeta(x,3,116)
quantile(db,0.025)

##          2.5%
## 3.78543e-179

quantile(db,0.975)

##          97.5%
## 18.92828
```

Para analizar la prevalencia utilizando simulaciones, primero vamos a simular 30,000 veces un número al azar que sigue la distribución Beta(α,β) cuando α es igual a éxitos más uno (2+1) y β es igual a fallas más uno (115+1). Por lo tanto, la prevalencia está en los intervalos del 95% de la distribución beta= (3,116). Los intervalos de confianza se ven en el siguiente cuadro:

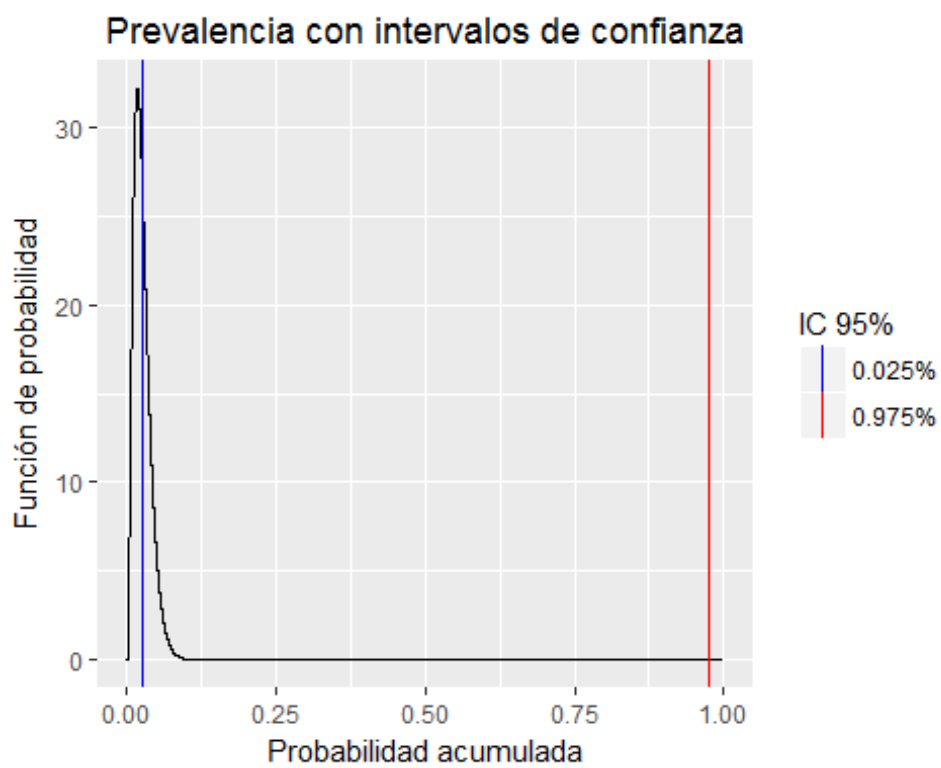
```
#Graficando Los valores de densidad acumulada de La distribución beta observada
```

```
library("ggplot2", lib.loc=~R/win-library/3.3")

## Warning: package 'ggplot2' was built under R version 3.3.3

qplot(x,db,geom="line")

ggplot()+geom_line(aes(x,db))+
  ggtitle("Prevalencia con intervalos de confianza")+
  theme(plot.title=element_text(hjust = 0.5))+
  xlab("Probabilidad acumulada")+
  ylab("Función de probabilidad")+
  geom_vline(aes(xintercept=0.025,color="0.025%"))+
  geom_vline(aes(xintercept=0.975,color="0.975%"))+
  scale_color_manual(labels = c("0.025%", "0.975%"), values = c("blue",
"red"))+
  labs(colour="IC 95%")
```



```
theme_bw()
```