

TOXOCARIOSIS EN NIÑOS DE UNA REGION SUBTROPICAL

MARIA DE LOS ANGELES LOPEZ¹, GRACIELA MARTIN²,
MYRIAN DEL CARMEN CHAMORRO², JOSE MARIO ALONSO¹

¹ Area de Inmunología, Instituto de Medicina Regional, Universidad Nacional del Nordeste;

² Hospital Pediátrico Dr. Avelino L. Castelán, Resistencia

Resumen La toxocariosis está presente en todo el mundo, pero se considera en mayor riesgo a los habitantes de zonas con deficiencias sanitarias y particularmente a los niños. El objetivo de este trabajo fue conocer aspectos inmunológicos y clínicos de la infección infantil en un área subtropical de Argentina, para lo cual se estudiaron 182 niños de ambos sexos de la ciudad de Resistencia (Noreste de Argentina), de 0 a 16 años, con eosinofilia mayor al 10%. Se realizaron exámenes clínicos, encuestas epidemiológicas, exámenes coproparasitológicos y dosajes de IgG e IgM anti *Toxocara canis* por EIE; los sueros positivos fueron confirmados por *Western Blot*. De los 182 niños estudiados, 122 resultaron seropositivos (67%), 28.8% no contaban con agua potable en su domicilio, 58.8% no tenían cloacas, 91.1% habían tenido contacto con perros y/o gatos, 30.0% tenían antecedentes de geofagia y 86.7% vivían sobre calles sin pavimento. La infección se presentó en forma asintomática en el 77.8% de los casos, como *larva migrans ocular* en el 6.7% y como *larva migrans visceral* en el 15.5% de los casos. En 22 niños el seguimiento serológico post-tratamiento hasta los 18 meses mostró que la IgG se mantuvo estable en 10 casos, en 11 disminuyó pero manteniendo valores elevados y en uno aumentó. Hubo 19 casos con IgM positiva; 8 disminuyeron sus títulos, uno se mantuvo estable y 10 se negativizaron. Hubo un caso de reinfección. Estos resultados reafirman la importancia que las autoridades sanitarias deben asignar a esta infección, particularmente en las regiones carenciadas, en las que habitualmente no se reconoce a la toxocariosis como un problema relevante de salud pública.

Palabras clave: toxocariosis, *Toxocara canis*, *larva migrans visceral*, *larva migrans ocular*, eosinofilia

Abstract *Toxocariasis in children from a subtropical region.* Toxocariasis is present worldwide but people living in areas with sanitary deficiencies are considered at the highest risk of infection, particularly children. The aim of this work was to know clinical and immunological aspects of infantile toxocariasis in a subtropical region in Argentina. For this purpose, 182 children of both sexes, 0-16 years old and with eosinophilia higher than 10%, living in Resistencia City (Northeast Argentina) were studied. Clinical examination, personal and epidemiological data recording, parasitological fecal examination and dosage of *Toxocara canis* IgG and IgM levels by EIE were performed; all positive sera were confirmed by Western Blot. Out of 182 children, 122 were positive for *T. canis*-IgG (67.0%); 28.8% lack of potable drinking water at home, 58.8% lack of sewerage facilities, 91.1% referred a close contact with dogs or cats, 30.0% had a history of geophagia and 86.7% lived along streets without pavement. The clinical forms of the infection were: 77.8% asymptomatic, 6.7% *ocular larva migrans* and 15.5% *visceral larva migrans*. In 22 children the serological follow up until 18 months after treatment showed 10 children without change in IgG levels, in 11 it decreased but remained high, and in one it increased. There were 19 children with high levels of *T. canis*-IgM; in 8 it decreased along treatment, in one it remained stable and 10 of them became negative. There was one child considered as a re-infection case. Results highlight the importance that health authorities should assign to this infection in regions with sanitary deficiencies, where toxocariasis is usually not recognized as a relevant public health problem.

Key words: toxocariasis, *Toxocara canis*, *visceral larva migrans*, *ocular larva migrans*, eosinophilia

La toxocariosis es una enfermedad presente en todo el mundo pero altamente prevalente en las regiones de clima tropical y templado, considerándose como población de mayor riesgo a los habitantes de zonas con con-

diciones sanitarias deficientes¹. El principal modo de infección es la ingestión de huevos infectantes por geofagia, por medio de manos sucias o por el consumo de vegetales y frutas crudas mal lavadas, a partir de un medio ambiente contaminado^{2, 3, 4}.

La eclosión de los huevos ingeridos ocurre en el intestino delgado, las larvas penetran la mucosa, migran al hígado, pasan a los pulmones y por la circulación sistémica llegan a diversos tejidos aunque sin alcanzar nuevamente el tracto digestivo. Al migrar las larvas por

Recibido: 27-XII-2004

Aceptado: 19-I-2005

Dirección postal: Dra. María de los Angeles López, Instituto de Medicina Regional, Universidad Nacional del Nordeste, Av. Las Heras 727, 3500 Resistencia, Argentina
Fax: 54-3722-422793

e-mail: jalonso@bib.unne.edu.ar

todo el organismo pueden encontrarse en cualquier tejido u órgano en los que se producen granulomas eosinofílicos, con secuelas de inflamación, hemorragias y necrosis⁵. Algunas larvas son destruidas por el sistema inmune del hospedero, pero la mayoría sólo detienen su crecimiento manteniéndose vivas y metabólicamente activas⁶.

Las manifestaciones clínicas que aparecen son el resultado de varios factores: los daños mecánicos y reaccionales ocasionados por las larvas migrantes, los órganos que resultan afectados, el número de larvas y la intensidad de la respuesta inmunológica provocada por su presencia.

En el hombre existen dos expresiones clínicas principales: el síndrome de *larva migrans visceral* (LMV) y el síndrome de *larva migrans ocular* (LMO). Otras formas clínicas descritas son la toxocariosis encubierta, la neurológica, la asmátiforme, la subclínica y la asintomática⁷.

La contaminación de suelos con huevos de *Toxocara canis* está mundialmente presente y en Argentina ha sido mayoritariamente estudiada y descrita en las áreas centrales de las grandes ciudades, en razón de los malos hábitos de sus pobladores en relación con la defecación de sus mascotas^{8,9}. Sin embargo, en las ciudades medianas y pequeñas la problemática de la contaminación ambiental tendría algunos perfiles propios. Esto involucra diferencias en los riesgos de adquirir la infección en comparación con lo que ocurre en las grandes ciudades, habiéndose señalado que en tales circunstancias la infección ocurriría mayormente dentro de los ámbitos domiciliarios^{10,11}.

Atendiendo a que en un trabajo previo realizado por nuestro grupo se encontró una seroprevalencia del 37% en niños del área del Gran Resistencia seleccionados al azar, y a que los informes sobre series de pacientes con toxocariosis son infrecuentes en el país, se decidió realizar un estudio con el fin de conocer las características clínicas e inmunológicas que presenta la infección en niños de una región subtropical de Argentina.

Materiales y métodos

Población: En base a una prevalencia esperada del 40%, con nivel de confianza del 95% (n = 83), durante el período noviembre 2001-julio 2003 se estudiaron 182 niños (73 mujeres, 109 varones), correspondientes a los niveles socioeconómicos bajo y medio-bajo, atendidos en forma ambulatoria por problemas menores de salud en el Hospital Pediátrico Dr. Avelino L. Castelán o en los centros de atención primaria que dependen del mismo ubicados en el área metropolitana de la ciudad de Resistencia (Prov. del Chaco). Los niños fueron seleccionados de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión: eosinofilia mayor o igual al 10%, residencia permanente en el área metropolitana de la ciudad de Resistencia, edad comprendida entre 0 y 16 años, ausencia de enfermedad inmunológica o maligna.

Los niños fueron examinados por los médicos del hospital, quienes completaron una ficha con datos personales, clínicos y epidemiológicos. Previo a la extracción de sangre se solicitó a las madres el consentimiento informado en forma verbal. La recepción de los pacientes, la toma de las muestras sanguíneas y los estudios parasitológicos se efectuaron en el Hospital Pediátrico Dr. A.L. Castelán; los estudios inmunológicos se realizaron en el Instituto de Medicina Regional de la Universidad Nacional del Nordeste. El protocolo de trabajo fue revisado y aprobado por la Comisión de Investigación y Ética del Hospital Pediátrico Dr. A.L. Castelán.

Métodos:

- Investigación de anticuerpos anti-*Toxocara canis*: Para esto se emplearon 2 métodos:

1. ELISA cuantitativo en fase sólida, según la técnica de Savigny¹², empleando antígeno de excreción/secreción de larvas del estadio II (TES) y sueros anti IgG y anti IgM humanas conjugados con peroxidasa de rábano picante (*Sigma Inc.-EE.UU.*). El método cumplió los siguientes parámetros de calidad: sensibilidad del 92.1%, especificidad del 87.5%. Las densidades ópticas fueron leídas a 450 nm, considerándose positivos a todos los sueros con título de IgG igual o mayor a 1/80^{13,14}.

2. *Western Blot* (WB): Se realizó para confirmar los casos seropositivos, evaluándose la presencia de anticuerpos IgG contra las diferentes fracciones proteicas del Ag- TES, separadas mediante electroforesis en gel de poliacrilamida - dodecilsulfato de sodio (SDS-PAGE) y transferidas a papel de nitrocelulosa, siguiendo la técnica descrita por Magnaval et al.¹⁵. Se tomó como criterio de positividad la presencia de bandas de 24 a 35 kD.

- Estudios coproparasitológicos: Se realizaron exámenes seriados de materia fecal por los métodos convencionales de Telemann modificado y de flotación de Willis¹⁶.

- Análisis estadístico: Se efectuó mediante *software* Epi-Info versión 6, aplicando el test de chi-cuadrado para la comparación de proporciones de grupos y test de Fischer, y *odds ratio* para el análisis de las variables epidemiológicas, considerando una p < 0.05 como significativa.

Los niños que resultaron seropositivos para *Toxocara canis* recibieron tratamiento con thiabendazole (50 mg/kg/día) en dos tomas diarias durante 14 días, efectuándose una evaluación serológica cada 3 meses y hasta los 18 meses post-tratamiento. En los pacientes con toxocariosis ocular el tratamiento indicado fue albendazol (15 mg/kg/día) durante dos semanas.

Resultados

De los 182 niños estudiados, 122 (71 varones, 51 mujeres) resultaron positivos en el test de ELISA-IgG (67.0%), que se confirmaron en todos los casos con el WB. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de seroprevalencia en relación con la edad ni con el género de los niños.

Entre los seropositivos se encontró que 75 (41 varones, 34 mujeres) presentaron títulos de IgM por encima del valor de corte (41.2%). Hubo también 8 casos con IgM positiva pero con IgG negativa, los que evaluados mediante WB-IgM resultaron en 3 positivos y 5 negativos.

En 121 pacientes se pudo obtener toda la información epidemiológica prevista, que se presenta en la Ta-

TABLA 1.- Factores de riesgo en relación con la serología para *Toxocara canis*

Factor de riesgo	Seropositivos n=90	Seronegativos n=31	O.R.	IC 95%	P
Falta de agua potable de red	26 (28.8 %)	9 (25.8%)	0.99	0.37-2.69	0.988
Falta de cloacas	53 (58.8%)	13 (41.9%)	1.98	0.80-4.93	0.102
Contacto con perros y/o gatos	82 (91.1%)	24 (77.4%)	2.99	0.86-10.34	0.046
Concurrencia a guarderías/escuelas	9 (10%)	7 (22.6%)	0.38	0.11-1.28	0.074
Antecedentes de geofagia	27 (30%)	10 (32.2%)	0.90	0.34-2.37	0.814
Vivienda sobre calle sin pavimento	78 (86.7 %)	22 (71.0%)	2.66	0.89 -7.92	0.046

* Algunos pacientes presentaron más de un factor de riesgo. OR: odds ratio; IC: Intervalo de confianza

bla 1. El análisis univariado de la prevalencia de infección en relación con los factores socio-ambientales demostró diferencias significativas en relación con el contacto con perros y con la ubicación de la vivienda sobre calles de tierra.

Las formas clínicas de presentación de la infección y la edad promedio de los niños para cada forma fueron: 70 casos asintomáticos (77.8%), edad promedio 5 años; 6 casos de *larva migrans ocular* (6.7%), edad promedio 10 años; y 14 casos de *larva migrans visceral* (15.5%), edad promedio 4 años. Las alteraciones oftalmológicas observadas fueron 2 casos de granuloma posterior, 1 de pérdida de la agudeza visual, 1 de desprendimiento de retina y 2 de coriorretinitis. Las manifestaciones viscerales fueron 4 casos de hepatomegalia, 4 cuadros bronco-obstructivo, 4 poliadenopatías y 2 casos de abscesos hepáticos con compromiso sistémico grave, uno de ellos con presencia de larvas de helmintos en la anatomía patológica. Entre los seropositivos hubieron 50 niños con eosinofilia grave (más de 2 000 eosinófilos por mm³) y 28 con eosinofilia moderada (1 000 a 2 000 eosinófilos por mm³). Al comparar los títulos de IgG encontrados en cada grupo se observó que entre los niños con eosinofilia grave había 30 casos (60%) con títulos mayores a 1/1280, mientras que entre los niños con eosinofilia moderada había 23 (82%) con títulos menores a 1/1280. Al analizar estadísticamente este comportamiento se encontró diferencia significativa entre ambos grupos ($p = 0.005$), Fig. 1.

Los estudios coproparasitológicos se pudieron realizar en 60 niños, ya que el resto no colaboró en la recolección de las muestras de heces. Se encontró que 24 niños no presentaban parásitos intestinales, en 4 se hallaron huevos de *Ascaris lumbricoides*, en 12 quistes de *Blastocystis hominis*, en 10 quistes de *Giardia lamblia*,

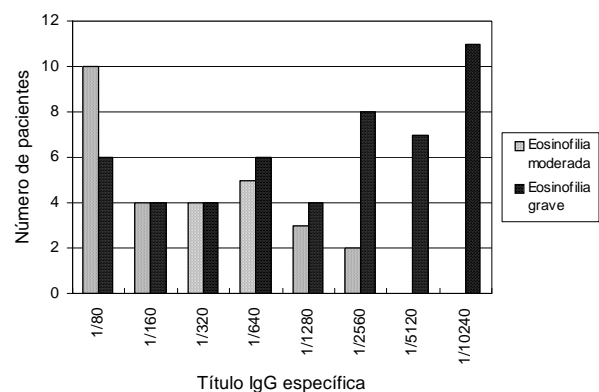


Fig. 1.- Títulos de IgG específica para *Toxocara canis* y grado de eosinofilia.

en 8 larvas de *Strongyloides stercoralis* y en 2 casos quistes de *Entamoeba histolytica*. De todos estos, 38 (63.3%) resultaron con serología positiva para toxocara.

En 22 pacientes seropositivos que concurren a los controles post tratamiento se pudo efectuar el seguimiento serológico hasta los 18 meses. Esto reveló que los títulos de anticuerpos específicos de clase IgG se mantuvieron estables en 10 casos, en 11 se observó una disminución aunque siempre conservando valores elevados y hubo 1 caso que en el control a los 60 días del tratamiento mantuvo el valor original de IgG de 1/320 con IgM negativa, pero en el segundo control a los 8 meses se constató un aumento de IgG a 1/5120 con IgM de 1/160, el cual fue interpretado como un caso de reinfección. Hubo 19 casos con IgM positiva, de los cuales 8 disminuyeron gradualmente sus títulos alcanzando valores bajos pero siempre por encima del valor de corte, en 1 se mantuvo estable y 10 casos se negativizaron.

Discusión

El síndrome de LMV se presenta mayormente en niños de 1 a 4 años de edad con una historia de geofagia o contacto con perros cachorros. Según descripciones clásicas de la enfermedad, la mayoría de los casos presentan fiebre, leucocitosis, eosinofilia persistente, hipergamaglobulinemia y hepatomegalia¹. Si bien estas características clínicas no fueron las más frecuentes en nuestra serie ya que la forma de presentación predominante fue la asintomática, esto último coincide con lo informado por otros autores, así como también hubo coincidencia sobre la mayor frecuencia de estos casos en la mencionada franja etaria^{7, 17}.

Cuando las larvas invaden las estructuras del ojo se producen lesiones de gravedad con pérdida de visión, generalmente unilateral. En la fase aguda aparecen endoftalmítis y uveítis, y en la crónica granulomas del polo posterior con fibrosis. La edad promedio de presentación es mayor a los 8 años y en la mayoría de las veces hay ausencia de otros signos o síntomas¹⁸. Coincidiendo con ello, en este trabajo los niños que presentaron alteraciones oftalmológicas tuvieron una edad promedio de 10 años.

Como las larvas de *Toxocara canis* no completan su ciclo vital en el intestino humano, no aparecen huevos en las heces y por ello el diagnóstico definitivo se basa en los signos, síntomas clínicos y la demostración de anticuerpos específicos en suero o en fluido ocular¹. Los resultados obtenidos en este trabajo confirman que el dosaje de anticuerpos IgG es útil para el diagnóstico de infección por *T. canis* pero no para el seguimiento de los pacientes, ya que los títulos serológicos se mantuvieron elevados durante largos períodos de tiempo y aun después de establecido el tratamiento. La presencia de anticuerpos IgM debe ser interpretada cuidadosamente. Hemos observado que esta fracción aumenta durante la infección aguda y luego disminuye, pero hay casos en los que persiste con títulos elevados y como no siempre se llega a la negativización, la IgM no puede ser considerada un indicador seguro de infección reciente, sobre todo si se la encuentra en títulos moderados o bajos. Un valor elevado solo señalaría posibilidad de una infección reciente, mientras que un aumento en el tiempo o luego del tratamiento, como fue el caso referido antes, podría ser interpretado como una situación de re-infección; sin embargo, el análisis de los resultados de laboratorio se deberá efectuar siempre en forma global junto con los parámetros clínicos y epidemiológicos.

Las diferencias en los títulos serológicos encontrados en los niños con elevada y con moderada eosinofilia, permiten pensar en una correlación entre el número de eosinófilos y la concentración de anticuerpos específicos.

Toda la muestra de población estudiada correspondió a individuos pertenecientes a un mismo ambiente

socioeconómico y cultural, sometidos a las mismas carencias. Esto explica que no se hayan encontrado mayores diferencias entre pacientes con serología positiva y negativa en lo que hace a la asociación con los factores de riesgo evaluados, excepto el contacto con perros y la ubicación de la vivienda sobre calles sin pavimento. Como la mayoría de estas condiciones están presentes siempre en el entorno de estos niños, la factibilidad de infección tendría que ver más con la susceptibilidad individual y con los hábitos higiénicos y de conducta lúdica que con los factores ambientales presentes en este tipo de poblaciones.

El porcentaje de positividad encontrado en esta serie es similar al reportado por Taranto y col. entre niños de otra área subtropical de Argentina¹⁹ y guarda una adecuada correlación con los valores anteriormente publicados por nuestro grupo de trabajo, de una prevalencia del 37.9% entre niños elegidos al azar²⁰ y del 38.9% entre adultos sanos¹⁴. Resistencia es una ciudad con más del 20% de su población con las necesidades básicas insatisfechas, en la que abundan los perros vagabundos, y sólo un 35-40% de su trama urbana cuenta con calles pavimentadas, siendo el resto una extensa área de más de 50 km² con calles y veredas de tierra. Estas características urbanas, las condiciones del suelo, así como el elevado porcentaje de humedad y las temperaturas reinantes la mayor parte del año, crean condiciones propicias para el mantenimiento de la viabilidad de los huevos de helmintos eliminados al ambiente. Asimismo, los hábitos lúdicos de los niños contribuyen a facilitar la infección por geohelmintos, ya que por las características climáticas mencionadas y las condiciones de las viviendas, particularmente las de los barrios pobres, la mayoría de los niños juegan durante todo el año en estrecho contacto con el suelo y con los animales. Todo esto reafirma la importancia que deberían asignar a esta infección las autoridades de salud, particularmente en las regiones carenciadas, en las que por estar habitualmente acuciadas por otras graves dificultades sanitarias no se reconoce a la toxocariosis como un problema relevante de salud pública.

Agradecimiento: Este trabajo fue parcialmente financiado con el subsidio PI 738 de la Secretaría General de Ciencia y Técnica de la Universidad Nacional del Nordeste.

Bibliografía

1. Magnaval JF, Glickman LT, Dorchie P, Morassin B. Highlights of human toxocariasis. *The Korean J Parasitol* 2001; 39: 1-11.
2. Glickman LT, Chaudry IU, Constantino J, et al. Pica patterns, toxocariasis and elevated blood lead in children. *Am J Trop Med Hyg* 1981; 28: 77-80.
3. Holland C, O'Lorcain P, Taylor M, Kelly A. Seroepidemiology of toxocariasis in school children. *Parasitology* 1995; 110: 534-42.

4. Vázquez O, Martínez B, Tay Zavala J, Ruiz A, Pérez Torres A. Verduras de consumo como probable fuente de infección de *Toxocara* sp. para el hombre. *Bol Chil Parasitol* 1997; 52: 47-50.
5. Barcat JA. *Larva migrans*: perros, parásitos y hombres. *Medicina (Buenos Aires)* 2000; 60: 270-2.
6. Page AP, Rudin W, Fluri E, Blaxter ML, Maizels RM. *Toxocara canis*: a labile antigenic surface coat overlying the epicuticle of infective larvae. *Exp Parasitol* 1992; 75: 72-86.
7. Minvielle MC, Niedfeld G, Ciarmela ML, Basualdo JA. Toxocariosis causada por *Toxocara canis*: aspectos clinicoepidemiológicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999; 17: 300-6.
8. Minvielle MC, Pezzani BC, Basualdo Farjat JA. Frecuencia de hallazgos de huevos de helmintos en materia fecal canina recolectada en lugares públicos de la ciudad de La Plata (Argentina). *Bol Chil Parasitol* 1993; 48: 63-5.
9. Kuruc J, Zunino MG, De Francesco, V et al. Uso de las plazas de la ciudad de Buenos Aires por humanos y por perros en relación con la transmisión de helmintos por la materia fecal canina. *1º Congreso Latinoamericano de Zoonosis* 1995; (Buenos Aires) Resumen Z-13.
10. Holland C, O'Connor P, Taylor M, et al. Families, parks, gardens and toxocariasis. *Scand J Infec Dis* 1991; 23: 225-31.
11. Alonso JM, Stein M, Chamorro M C, Bojanich M V. Contamination of soils with eggs of *Toxocara* in a subtropical city in Argentina. *J Helminthol* 2001; 75: 1-4.
12. Savigny DH, Voler A, Woodruff AN. Toxocariasis: serological diagnosis by Enzyme Immunoassay. *J Clin Pathol* 1979; 32: 284-8.
13. Bojanich MV, Alonso JM, Chamorro M. Enzimoimmunoensayo para el diagnóstico de toxocariosis. Comunicaciones Científicas y Tecnológicas 2000 - UNNE. Disponible en: <http://www.unne.edu.ar/cyt/2000/cyt.htm>; consultado 12-8-2004.
14. Alonso JM, López MA, Bojanich MV, Marull J. Infección por *Toxocara canis* en población adulta sana de un área subtropical de Argentina. *Parasitol. Latinoam.* 2004; 59: 61-4.
15. Magnaval J, Fabre R, Maurieres P, Charlet J, de Larrard B. Application of the western blotting procedure for the immunodiagnosis of human toxocariasis. *Parasitol Res* 1991; 77: 697-702.
16. Atías A, Neghme A. Parasitología clínica. 3º Ed. Santiago de Chile: Publicaciones Técnicas Mediterráneo, 1992, p 577-80.
17. Altcheh J, Nallar M, Conca M, Biancardi M, Freilij H. Toxocariasis: aspectos clínicos y de laboratorio en 54 pacientes. *An Pediatr* 2003; 58: 425-31.
18. Schantz P, Meyer D, Glickman L. Clinical, serologic and epidemiologic characteristics of ocular toxocariasis. *Am J Trop Med Hyg* 1979; 28: 24-8.
19. Taranto N, Passamonte L, Marinconz R, De Marzi M, Cajal S, Malchiodi E. Parásitos zoonóticos transmitidos por perros en el Chaco salteño. *Medicina (Buenos Aires)* 2000; 60: 217-20.
20. Alonso JM, Bojanich MVI, Chamorro M, Gordner JO. *Toxocara* seroprevalence in children from a subtropical city in Argentina. *Rev Inst Med trop S. Paulo* 2000; 42: 235-7.

[. . .] La hipótesis y el dato objetivo están ligados en estrecha relación etiológica. Aparte su valor conceptual o explicativo, entraña la teoría valor instrumental. Observar sin pensar es tan peligroso como pensar sin observar. Ella [la teoría] es nuestra mejor herramienta intelectual; herramienta, como todas, susceptible de mellarse y enmohecerse, necesitada de continuas reparaciones y sustituciones, pero sin la cual fuera casi imposible labrar honda brecha en el duro bloque de lo real.

Santiago Ramón y Cajal (1852-1934)

Recuerdos de mi vida. Historia de mi labor científica. Madrid; Alianza, 1981. p 185