



Universidad de Salamanca

Facultad de Farmacia

Máster en Enfermedades Tropicales

Trabajo Fin de Máster

Eosinofilia importada críptica

Alumno: Laura Noelly Niño Puerto

Tutores: Dr. Moncef Belhassen Garcia

Dra. Belén Vicente Santiago

Salamanca, 2022

***“Quien no haya experimentado la irresistible
atracción de la ciencia, no podrá comprender su tiranía.”***

Frankenstein. Mary Shelley

Agradecimientos

En cortas palabras, agradezco a Dios y a la vida por darme esta oportunidad de continuar con mis estudios de posgrado, a mis tutores Moncef gracias por tanta paciencia y dedicación, por siempre pensar en ir más allá; a Belén por su tiempo e incondicionalidad, por su dedicación e insistencia para que todo pudiera llevarse a cabo y por toda la confianza depositada desde el principio; a Juan que siempre estuvo muy pendiente en el hospital. A la Universidad de Salamanca y al CIETUS por abrirme las puertas y llenarme de herramientas para adquirir nuevos conocimientos. A mis profesores, compañeras, amigos y a todos aquellos que de alguna forma contribuyeron en este proceso, mil gracias.

A mi familia, mi madre, a mi padre que me cuida desde “el cielo”, mis hermanos, mis perritos y a mi querido sujeto, que a pesar de la distancia estuvieron apoyándome y acompañándome en todo momento, gracias por todo, porque no me alcanzan las palabras para expresarlo.

Y, por último, pero no menos importante, quiero agradecerme. Quiero agradecerme por creer en mí, por trabajar duro, por nunca renunciar y por dar siempre lo mejor.

Resumen

Introducción: La eosinofilia es un biomarcador de gran importancia con relación a la presencia de diferentes parasitosis en viajeros y/o inmigrantes procedentes de zonas tropicales o subtropicales. En caso de su presencia se deberá aplicar un protocolo diagnóstico terapéutico adecuado dado que tanto la eosinofilia *per se* como las helmintosis son causa de morbimortalidad a largo plazo.

El objetivo es establecer la presencia *Toxocara canis* como posible etiología de eosinofilia importada en pacientes atendidos en una consulta de enfermedades tropicales.

Metodología: Estudio descriptivo retrospectivo realizado en 943 pacientes atendidos en la consulta de enfermedades tropicales y medicina del viajero del Complejo Asistencial de Salamanca desde el año 2008 hasta el 2022, incluyó técnicas para el diagnóstico de eosinofilias importadas.

Resultados: De los 943 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión; se excluyeron 529 (53,4%) sin eosinofilia, 46 (4,6%) por falta de información y 25 (6%) por tener eosinofilia ocasionada por otras causas, 414 (41,9%) pacientes registraron eosinofilia. La eosinofilia se dividió en dos grupos: relativa y absoluta. De los 414 datos de paciente que tenían algún grado de eosinofilia, 201 (48,6%) fue eosinofilia relativa, 213 (51,4%) eosinofilia absoluta, de los cuales 122 (57,3%) era leve, 73 (34,7%) moderada y 18 (8,3%) grave. De estos pacientes 192 (46,3%) no tuvieron diagnóstico serológico y/o microbiológico diferencial que justificara la eosinofilia, por lo que se realizó una prueba para detección de antígenos contra *Toxocara canis*, 44 (22,9%) sueros de pacientes fueron serológicamente positivos, la mayor prevalencia fue en pacientes procedentes de África (52,3%) y Sudamérica (47,7%) de los cuales el síntoma más prevalente fue el dolor abdominal.

Conclusiones: Existe un porcentaje similar entre eosinofilia relativa y absoluta en pacientes inmigrantes y viajeros procedentes de áreas tropicales. La mayoría de las helmintosis detectadas fueron filariosis, estrongiloidosis y esquistosomosis. El porcentaje de eosinofilia sin diagnóstico etiológico es destacable, lo que lleva a la necesidad de implementar el uso de técnicas microbiológicas adicionales, dado que un cuarto de la población estudiada con eosinofilia sin diagnóstico presentó seropositividad para *T. canis*.

Índice de imágenes

Figura 1. Manejo diagnóstico inicial ante un paciente con eosinofilia.	16
Figura 2. Porción de intestino delgado de perro con <i>T. canis</i> adulta.	20
Figura 3. Huevo embrionado de <i>T. canis</i>	21
Figura 4. Ciclo de vida de <i>T. canis</i>	22
Figura 5. Seroprevalencias estimadas y distribución de infección o exposición a <i>Toxocara</i> spp en el mundo.	24
Figura 6. Eosinofilia en el total de los pacientes.	35
Figura 7. Diagrama de flujo pacientes incluidos en el estudio.	36
Figura 8. Distribución por países de la población autóctona, inmigrante y viajera.	37
Figura 9. Parasitosis halladas en sujetos de estudio.	38
Figura 10. Porcentaje de eosinofilia en sujetos de estudio con cumplimiento de los criterios de inclusión.	39
Figura 11. Clasificación de eosinofilia según origen.	41
Figura 12. Proporción de pacientes con eosinofilia y diagnóstico antes / después de realizar serología para <i>T. canis</i>	42
Figura 13. Distribución por países de los pacientes seropositivos para <i>T. canis</i>	43

Índice de abreviaturas

CT: Toxocariosis común

ELISA: Enzimoinmunoanálisis de adsorción (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)

IgE: Inmunoglobulina E

IL: Interleucinas

L3: Larvas en estadio larvario número 3

LMO: *Larva migrans* ocular

LMV: *Larva migrans* visceral

NT: Neurotoxocariasis

SNC: Sistema nervioso central

TES Ag: Antígenos excretores/excretorios de *Toxocara*

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

VPP: valor predictivo positivo

VPN: valor predictivo negativo

Índice

INTRODUCCIÓN	14
1.1 EOSINOFILIA: CONCEPTO	15
1.2 EOSINOFILIA Y HELMINTOSIS: <i>T. CANIS</i>	18
1.3 GENERALIDADES SOBRE TOXOCARIASIS	19
<i>Historia</i>	<i>19</i>
<i>Agente etiológico</i>	<i>19</i>
<i>Ciclo biológico.....</i>	<i>22</i>
<i>Epidemiología.....</i>	<i>24</i>
<i>Patogenia</i>	<i>24</i>
<i>Manifestaciones clínicas.....</i>	<i>26</i>
<i>Diagnóstico</i>	<i>27</i>
<i>Tratamiento.....</i>	<i>28</i>
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	29
MATERIALES Y MÉTODOS.....	31
3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	32
3.2 METODOLOGÍA DEL ESTUDIO	32
3.2.1 <i>Sujetos de estudio.....</i>	<i>32</i>
3.2.2 <i>Criterios de selección</i>	<i>32</i>
3.2.3 <i>Criterios de exclusión</i>	<i>32</i>
3.2.4 <i>Obtención de datos</i>	<i>32</i>
3.2.4 <i>Definiciones</i>	<i>32</i>
3.2.5 <i>Definiciones</i>	<i>32</i>
3.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE DATOS.	33
RESULTADOS.....	34
1.1 IDENTIFICACIÓN DE LAS CAUSAS DE EOSINOFILIA.....	35
1.2 DETERMINACIÓN DE PREVALENCIA <i>T. CANIS</i>.....	41
1.3 ANÁLISIS DE CARACTERÍSTICAS DE CLÍNICAS DE LOS PACIENTES.....	44
DISCUSIÓN	45
CONCLUSIONES.....	49
ANEXOS.....	50
BIBLIOGRAFIA	54

Introducción

1.1 Eosinofilia: concepto

La eosinofilia es una alteración analítica que aparece con relativa frecuencia en la práctica clínica y que puede tener múltiples causas. Los valores oscilan según los autores, pero en general, se puede definir la eosinofilia absoluta como el aumento un número de eosinófilos en sangre periférica por encima de 450 células/ μ L.¹

Las cifras de eosinófilos varían en función de factores como la edad, sexo, hora del día, ejercicio y embarazo. No se han encontrado diferencias entre grupos étnicos.

Hay múltiples maneras de ordenar las causas de eosinofilia, una es clasificar la eosinofilia en autóctona e importada para facilitar tanto la búsqueda de la causa como su manejo. La eosinofilia autóctona en países no tropicales suele estar causada por fármacos, enfermedades inmunoalérgicas, endocrinologías, tumorales o infecciones como el VIH, este debido a la propia naturaleza de la infección como a los fármacos utilizados en su control o a presencia de enfermedades asociadas. Por ello, se pueden distinguir tres situaciones diferentes en un paciente con eosinofilia (Figura 1).^{2,3}

Por otro lado, la eosinofilia importada se detecta principalmente en sujetos que proceden o han viajado a una región tropical o subtropical, donde la primera sospecha deben ser la etiología parasitaria fundamentalmente infecciones por helmintos, como *Toxocara* sp., *Ascaris* sp., *Trichinella* sp., *Anisakis* sp., *Strongyloides* sp., *Fasciola* sp. o *Echinococcus granulosus*² aunque de forma excepcional la eosinofilia puede aparecer en algunas infecciones bacterianas, virales, fúngicas y protozoarias.⁴

En la población general, la eosinofilia tiene un valor predictivo positivo (VPP) bajo para la existencia de una parasitosis subyacente. En inmigrantes el VPP de la eosinofilia como biomarcador de infección parasitaria es elevado (28-65%) al presentar una mayor prevalencia de eosinofilia importada debido a una exposición más prolongada, una carga parasitaria potencialmente más elevada y una mayor frecuencia de helmintosis crónicas⁵ (Tabla 1).

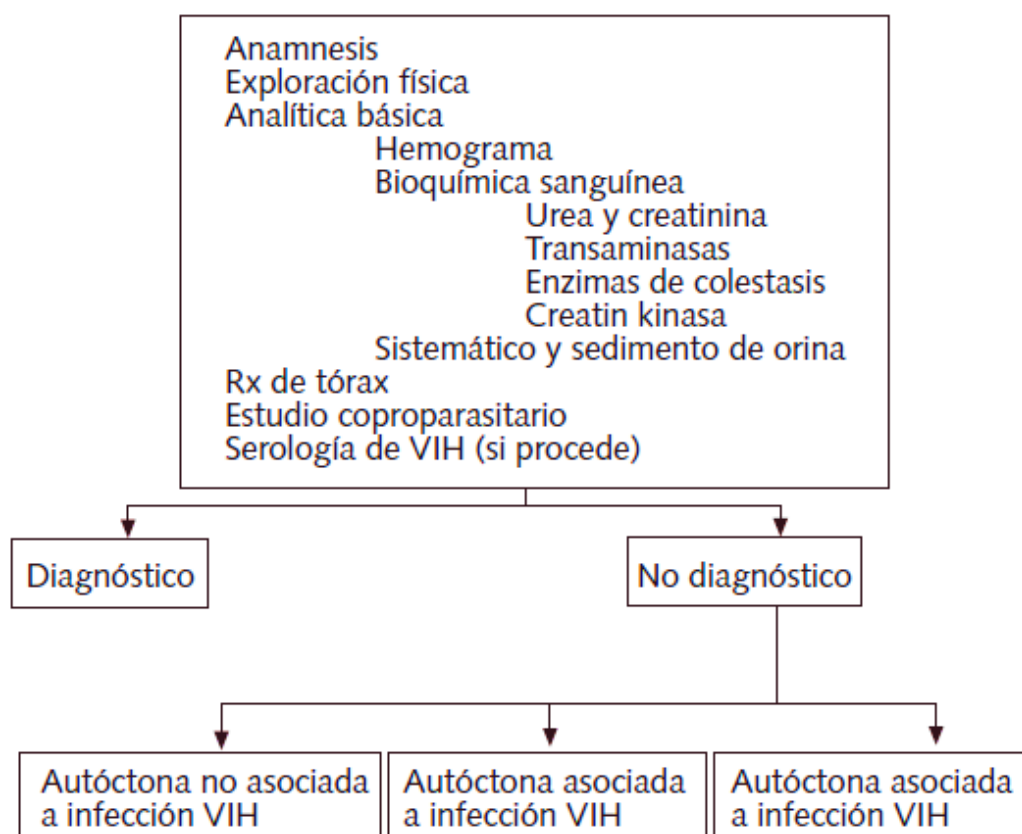


Figura 1. Manejo diagnóstico inicial ante un paciente con eosinofilia.³

No hay establecido un consenso con respecto al protocolo diagnóstico que se debe aplicar. En la literatura es constante no hallar una causa etiológica en pacientes con eosinofilia importada, a pesar de múltiples análisis que suelen incluir: hemograma (que permitirá conocer el grado de eosinofilia), estudio bioquímico, radiografía de tórax, sedimento de orina, coproparasitario y pruebas para detección de parásitos más comunes. Sin embargo, no es común incluir a *Toxocara canis* como agente etiológico de la eosinofilia, esto representa un escollo de diagnóstico importante, dados los niveles cada vez más altos de seroprevalencia que se han informado en todo el mundo.^{3,6,7}

En consecuencia, se debe buscar evidencia circunstancial de toxocariasis activa. Por lo general, el hallazgo de eosinofilia periférica y un resultado positivo de la prueba serológica se considera indicativo de una infección actual, esto implica que se han descartado otras causas de eosinofilia en sangre.⁷

Tabla 1. Series de eosinofilia en citas revisadas.

Año	Autores	Tipo de pacientes	No. de pacientes	Valor de corte de eosinófilos células/μL	Media (rango)	VPP/VPN (%)
2012	Belhassen M. ²	Inmigrantes	375	≥ 450	-	75/67
2006	Kwon NH, <i>et al</i> ⁶	-	103	> 500	4150 (637-23.540)	83,5/68
2017	Hong-Beum K. ⁸	Desconocido	113	> 500	2251 (510 - 22 958)	65,2/34,8
2020	Song HB, <i>et al</i> ⁹	-	81	> 500	1403 (512-6.875)	65,4/-
2018	Yoon SY, <i>et al</i> ¹⁰	Desconocido	1000	> 500	971 (510-31.840)	53,4/-
2002	Schulte C, <i>et al</i> ¹¹	Viajeros	14.298	eosinófilos ≥ 8 % del recuento total de glóbulos blancos	-	18,9/98,7

1.2 Eosinofilia y helmintosis: *T. canis*

La eosinofilia es un hallazgo frecuente en muchas infecciones helmínticas, sin embargo, es importante resaltar que no todos los helmintos inducen el mismo grado de eosinofilia, en general la eosinofilia es menos frecuente en helmintosis intestinales que en las tisulares o hemáticas. Así se distinguen varios patrones de afectación:

- a. Ausencia de eosinofilia, como ocurre en hidatidosis no complicada.
- b. Formas fluctuantes, que se asocia con el movimiento de los parásitos en los tejidos, como en *Loa loa* o *Dracunculus medinesis*.
- c. Limitada a un estadio parasitario, por ejemplo, en la fase larvaria de *Ascaris lumbricoides*.
- d. De intensidad variable, según las fases del parásito, como en la esquistosomiasis o estrongiloidiasis.
- e. Durante tratamiento de parasitosis, por ejemplo, la rotura de un quiste hidatídico o durante el tratamiento de filariosis.
- f. Elevada durante toda la infección, como en *Toxocara canis* o *Trichinella spiralis*.

2

Toxocara sp produce eosinofilia como una respuesta inmune del huésped contra las larvas migratorias,¹² suele ser asintomática, pero en ocasiones puede llegar a provocar daños en órganos, como el hígado, los pulmones y los ojos. En pacientes asintomáticos, las tasas de seropositividad notificadas fueron diversas, y oscilaron entre el 2 % y el 80 %, mientras que, en pacientes con eosinofilia de origen desconocido y sintomatología el 65% tuvieron serología positiva para *T. canis*,⁸ de la misma forma evaluaron la seroprevalencia en otro grupo de personas con eosinofilia sin origen, donde el 68,0 % de toda la eosinofilia se debió a una infección por *Toxocara*.⁶

Es importante resaltar que las prevalencias en niños y adultos varía, debido que los factores de riesgo en los niños son principalmente dados por el consumo de huevos en prácticas como la geofagia, la falta de higiene o el contacto con perros; mientras que consumir carne cruda o hígado de animales infectados con larvas de *T. canis* fueron los principales factores de riesgo en adultos.⁹

Respecto al diagnóstico recomiendan realizar el ELISA (del inglés Enzyme Linked Immunosorbent Assay) específico para *T. canis*, ya que puede detectar la infección por

Toxocara en pacientes con eosinofilia clínica, el diagnóstico y tratamiento tempranos de la toxocariasis pueden ser beneficiosos para los pacientes al prevenir la posible migración de larvas a órganos vitales durante la infección.^{6,8,9}

Sin embargo, en los casos de infección asintomática que solo pueden mostrar un título alto de anticuerpos TES, existen opiniones contradictorias. Algunos autores se oponen al tratamiento basándose en que la mayoría de las toxocariasis son autolimitadas o subclínicas. Por el contrario, otros autores insisten en que la terapia antiparasitaria es necesaria para el tratamiento de la toxocariasis como una infección crónica persistente para evitar la migración de larvas reactivadas a órganos vitales.¹⁰

Por lo tanto, se recomienda una evaluación de posible infección por *T. canis* en pacientes con eosinofilia de origen desconocido. Además, los diferentes estudios indican que esta evaluación podría evitar el diagnóstico erróneo de otras enfermedades.⁸

1.3 Generalidades sobre Toxocariasis

Historia

La Infección humana con *Toxocara* spp. fue descrita por primera vez por Wilder en 1950 ⁷ al identificar una larva de nematodo de especie desconocida dentro de un granuloma retiniano de un niño. En 1952, informaron sobre una serie similar de niños que presentaban eosinofilia circulante alta y padecían una enfermedad multisistémica grave a largo plazo. De este grupo de pacientes, clasificaron correctamente los agentes causales como la larva de *T. canis* o *T. cati*. Desde entonces, los juveniles de estas dos especies de parásitos se han detectado en una variedad de lesiones oculares y en todo el cuerpo en pacientes de todos los rincones del mundo.¹³

Agente etiológico

Toxocara canis es un nematodo ascárido, sus huéspedes definitivos son el perro y el gato domésticos, en los que viven como adultos dentro de la luz del intestino delgado. La infección puede ocurrir cuando el huésped ingiere huevos embrionados viables de fuentes contaminadas (tierra, frutas, verduras, etc.).¹³

Taxonomía

Toxocara canis. es un nematodo, que pertenece al Reino Animalia, Subreino Metazoa, Phylum Nematoda, Clase Secementea o Phasmidia, Orden Ascaridida, Superfamilia Ascaridoidea, Familia Ascarididae, Subfamilia Toxocarinae, Género *Toxocara* (Neoáscaris), Especie *T. canis*.

Morfología

Adultos: Los vermes adultos tienen forma cilíndrica y son alargados y de color marfil. En su morfología externa cabe destacar que presentan estrías transversales irregulares, con alas cervicales prominentes más largas que anchas. Presentan dimorfismo sexual, así los machos miden entre 4 y 10 cm de longitud por 2,5 mm de diámetro, mientras que las hembras son más grandes, con 5-18 cm de longitud por 2,5-3 mm de diámetro.¹⁴



Figura 2. Porción de intestino delgado de perro con *T. canis* adulta. Los gusanos machos tienen la cola enroscada; las hembras tienen la cola recta.¹³

Huevos: Los huevos miden de 85-90 μm por 75 μm , son subglobulares y presentan una cubierta gruesa con pequeñas depresiones, lo que les permite mantenerse viables en el medio externo durante largos períodos de tiempo, aun en condiciones ambientales poco favorables. Los huevos no embrionados se excretan con la masa fecal.

La embrionación ocurre en el suelo aproximadamente una semana después de la deposición. ¹⁴



Figura 3. Huevo embrionado de *T. canis* ¹³

Larvas: Existen cuatro fases larvarias (LI a LIV), siendo la LII, que se encuentra dentro de los huevos embrionados, la fase infectante. Con respecto al tamaño de las diferentes fases larvarias, se considera que la LI puede llegar a medir hasta 0,5 μm , la LII hasta 500 μm , la LIII hasta 1,5 mm y la LIV hasta 20 mm. En el tercer estadio larval, queda libre en el intestino del hospedero y es capaz de atravesar la mucosa intestinal y distribuirse por diferentes órganos. ¹⁴

Ciclo biológico

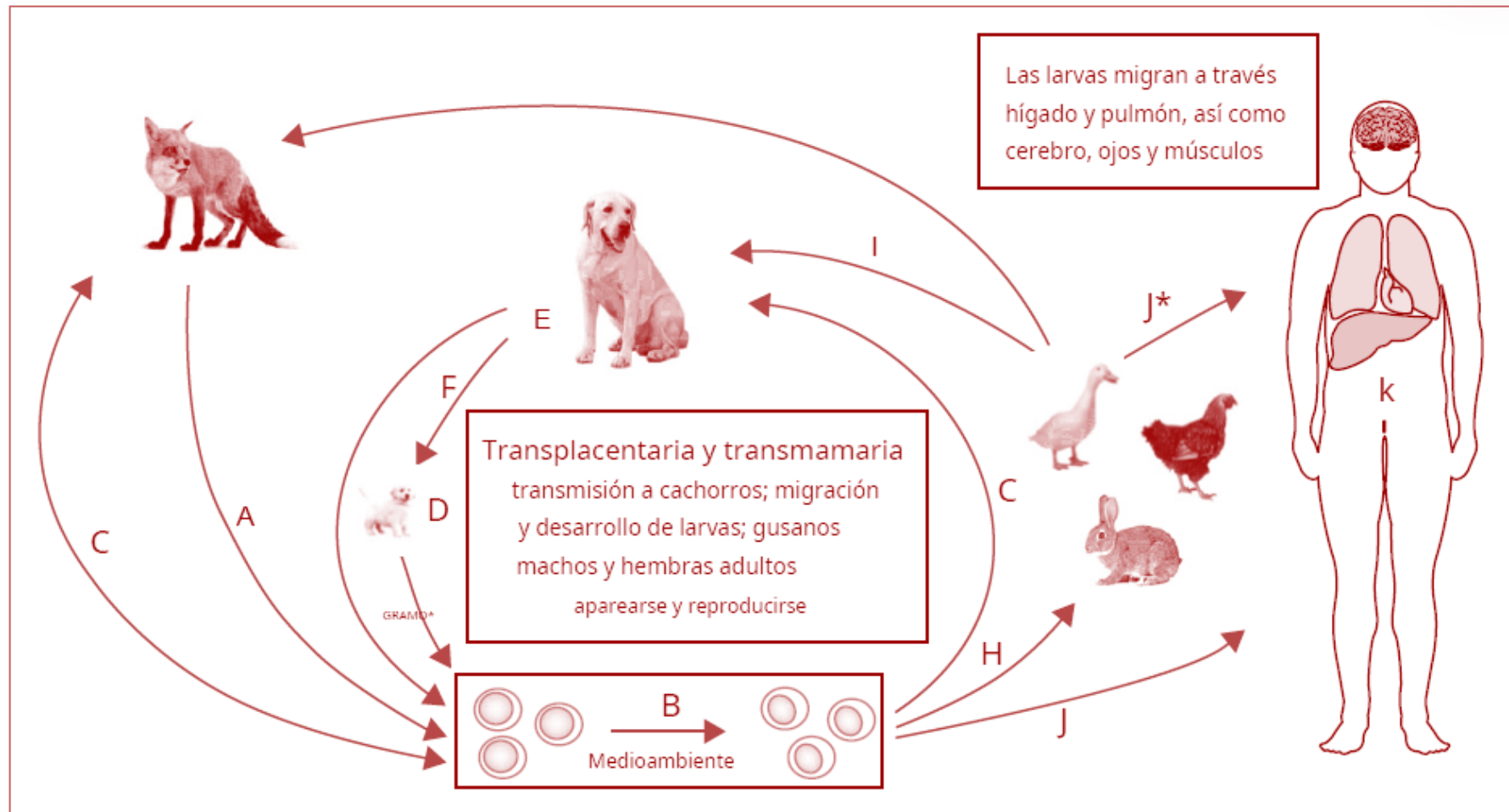


Figura 4. Ciclo de vida de *T. canis* ¹²

El ciclo de vida de *T. canis* involucra cánidos (incluyendo coyotes, perros, zorros, lobos) como huéspedes definitivos. **(A)** Los huevos de este parásito se liberan en las heces del huésped cánido. **(B)** Los huevos embrionan en el ambiente y se vuelven infecciosos. **(C)** Después de la ingestión por este huésped, los huevos eclosionan, salen las larvas infecciosas (L3) y penetran en la pared intestinal. **(D)** En perros jóvenes puede ocurrir una infección oral, pero las larvas tienden a enquistarse en los tejidos, donde se detiene el desarrollo. **(F)** En las perras, las larvas enquistadas se activan, generalmente en el último trimestre del embarazo, y experimentan transmisión transplacentaria a las crías recién nacidas. **(G)** Los gusanos adultos se establecen en el intestino delgado de las crías y son una fuente importante de contaminación de los huevos. **(H)** *T. canis* también puede transmitirse a huéspedes accidentales (p. ej., ratones, ratas y conejos) a través de la ingestión accidental de huevos infecciosos; **(I)** Cuando un cánido come tales huéspedes paraténicos infectados, se desarrollan gusanos adultos en el intestino delgado y se completa el ciclo de vida. **(J)** Los seres humanos también son huéspedes paraténicos; pueden infectarse al ingerir larvas en huéspedes paraténicos o huevos infecciosos de suelo, alimentos o agua contaminados. **(K)** Ingestión de larvas que inician su recorrido en el cuerpo.¹²

En el humano, la eclosión se puede realizar tanto en el estómago como en el intestino delgado. El lugar fundamental de penetración es el intestino delgado, particularmente el íleon, siendo eliminados los huevos que alcanzan el colon en su mayor parte. El lugar exacto de penetración es en las criptas de Liewerkühn, posiblemente por ser las zonas con menor movilidad durante la ingestión. En estas zonas se produce la degranulación de las células de Paneth en el momento de la penetración larvaria. Desde el intestino se diseminan al hígado principalmente por vía portal, hasta alcanzar la superficie hepática o el paso directo por vía linfática hasta el pulmón. Desde el pulmón se diseminan a través de la circulación sistémica por todas las partes del organismo. En el sistema nervioso central no se produce la encapsulación de larvas mientras que en el músculo sí aparece este fenómeno. A medida que transcurre el tiempo disminuye el número de larvas recuperables, aunque algunas larvas pueden permanecer viables durante períodos prolongados de tiempo, siendo éstas las responsables de la toxocariosis ocular.¹⁴

Epidemiología

La distribución de *Toxocara* spp. es mundial y está influenciada por un amplio y complejo número de variables que están vinculadas a nivel poblacional con factores ambientales, geográficos, culturales, socioeconómicos e individuales por la heterogeneidad de la susceptibilidad a la infección influenciada por la inmunidad, la coinfección, genética, edad, género, nutrición y comportamiento de los huéspedes. Estos factores, junto con el aumento de la población humana, la migración a áreas urbanas y la estrecha interacción con animales domésticos, sugieren que, para la mayoría de la población mundial se convierta en problema de salud.^{13,15}

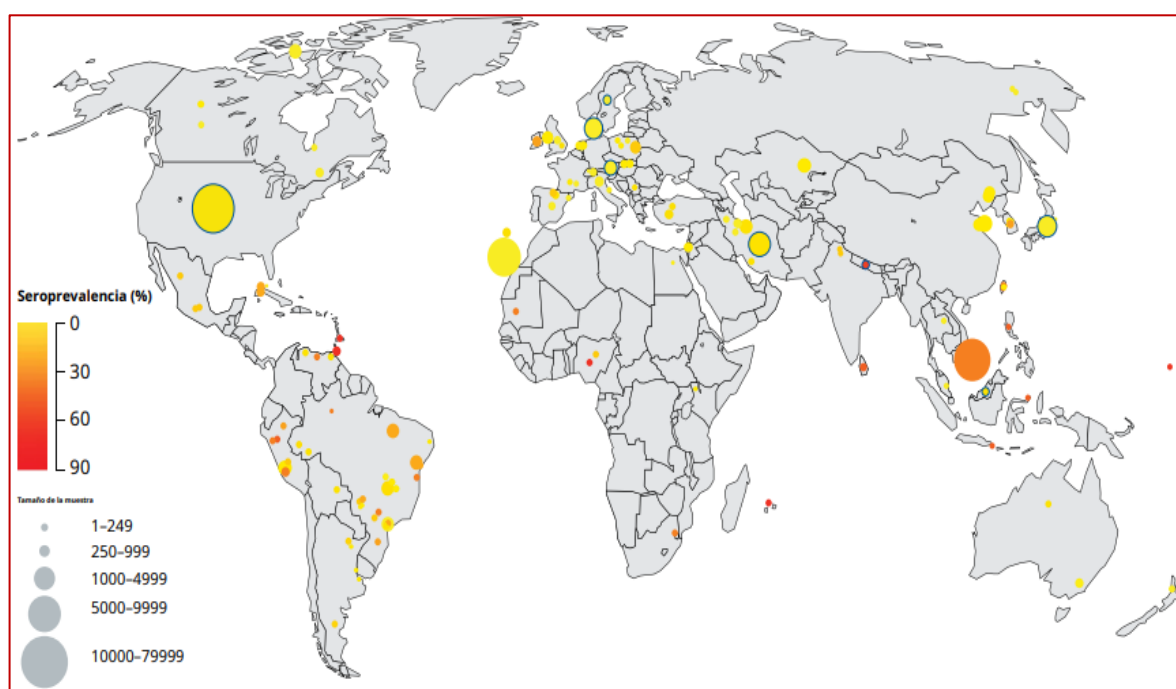


Figura 5. Seroprevalencias estimadas y distribución de infección o exposición a *Toxocara* spp en el mundo.¹²

Patogenia

1.2.5.1 Mecanismos de agresión

Los estadios iniciales tienen una distribución por vía hemática, las larvas son transportadas a través del sistema vascular hasta que alcanzan un capilar de igual o menor diámetro que ellas al cual penetran mecánicamente dejando trayectos hemorrágicos y áreas de necrosis en sus estelas y con la ayuda de enzimas proteolíticas secretadas, migran extensivamente por los tejidos blandos del cuerpo incluyendo el hígado, pulmones,

corazón, etc. La migración larval estimula una respuesta inflamatoria generalizada en el huésped; y tempranamente se da una leucocitosis con eosinofilia, monocitosis, neutropenia y linfocitopenia. En algunas situaciones se genera un granuloma eosinofílico alrededor de la larva.¹⁴

1.2.5.2 Mecanismos de defensa

La respuesta inmunitaria del huésped a *Toxocara canis* incluye una actividad dominante de células T auxiliares CD4 + tipo 2 (Th2), eosinofilia y producción de anticuerpos específicos. Los antígenos de superficie del parásito impulsan la producción de citocinas de tipo 2 (p. ej., interleucina-4, IL-5, -10 y -13) a partir de células T periféricas en individuos expuestos, lo que da como resultado eosinofilia, mayor expresión de citocinas y producción de anticuerpos IgE.¹⁶

Es comúnmente aceptado que los eosinófilos desempeñan un papel central en la infección por *T. canis*, ya que la infiltración por eosinófilos desempeña un papel clave en las lesiones infiltrativas de la toxocariosis (hepatomegalia, infiltrados pulmonares) e incluso en lesiones tóxicas (por ejemplo, cardíacas).¹⁴

1.2.5.3 Mecanismos de evasión

La evasión inmunitaria está mediada por moléculas de la capa superficial y excretoras/secretoras. Los componentes, originalmente explorados por Maizels et al. (1984), incluyen las lectinas TES y las mucinas glicosiladas que representan una capa superficial del estado. Recientemente, con base en los análisis del genoma y el transcriptoma de *T. canis* se sugirió que una amplia gama de proteasas, moléculas de adhesión, proteínas y lectinas juegan un papel en el parásito-huésped. Estos antígenos liberados pueden ejercer efectos nocivos por sí mismos; por ejemplo, son capaces de inducir la liberación de histamina directamente de mastocitos o estimular la formación de anticuerpos y por tanto la formación de inmunocomplejos, desencadenando manifestaciones típicas de este mecanismo, artralgias, lesiones cutáneas, vasculitis, etc.^{14,16}

Manifestaciones clínicas

La infección de humanos por *Toxocara* spp. las larvas dan lugar a diversos síndromes. Sin embargo, la mayoría de los casos probablemente sean asintomáticos. Según el tipo de afectación, la infección por *Toxocara* puede clasificarse en sistémica (generalizada) o compartimentada. Las formas sistémicas comprenden el síndrome de *larva migrans* visceral (LMV) y la toxocariasis común/encubierta. Los síndromes compartimentados incluyen toxocariasis ocular o neurológica.⁷

1.3.1.1 *Larva migrans* visceral (LMV)

La LMV “clásica” se caracteriza particularmente por anorexia, dolor abdominal, fiebre, hepatomegalia y tos recurrente; leucocitosis, eosinofilia y la hipergammaglobulinemia ocasional. El paciente LMV “típico” ha sido descrito como de 2 a 7 años, geófago y con contacto cercano con animales domésticos. Sin embargo, no sólo los niños, sino también los adultos de hasta más de 80 años pueden sufrir toxocarosis.¹⁷ Además, los casos de LMV pueden presentarse con linfadenopatía, hepatitis, miocarditis, nefritis y/o artritis, asma y fibrosis pulmonar.¹⁶

1.3.1.2 *Larva migrans* ocular (LMO)

Es relativamente poco común, pero se ha informado que ocurre principalmente en niños de entre tres y 16 años.¹⁶ Los casos de LMO suelen ser unioculares y están causados por la migración de L3 en el ojo y las reacciones inmunitarias resultantes. La discapacidad visual ocurre durante días o semanas, y el nivel de discapacidad depende de la ubicación de las larvas, la eosinofilia y luego la respuesta granulomatosa fibrótica, ya que los granulomas crean una distorsión, heterotopía y/o desprendimiento de la mácula, lo que puede provocar ceguera. La discapacidad visual depende del área específica involucrada.

15

1.3.1.3 Toxocariasis encubierta o común (TC)

Representa "toxocariasis común" en adultos y "toxocariasis encubierta" en niños, es difícil de diagnosticar clínicamente debido a síntomas inespecíficos.^{12,16} Las encuestas seroepidemiológicas transversales basadas en la comunidad a menudo detectan individuos que dan positivo para anticuerpos anti-*Toxocara*, pero que son asintomáticos o solo tienen síntomas inespecíficos o leves¹⁵ caracterizados por debilidad, prurito,

eccema, problemas respiratorios y dolor abdominal, a veces acompañado de eosinofilia y niveles elevados de IgE.¹⁷

1.3.1.4 Neurotoxocariasis (NT)

La neurotoxocariasis es rara y ocurre principalmente en personas de mediana edad. Este síndrome se relaciona con la migración de las larvas de *T. canis* en el SNC y la subsiguiente inducción de meningitis, encefalitis, vasculitis cerebral o mielitis, generalmente asociadas con síntomas clínicos relativamente inespecíficos (p. ej., fiebre y dolor de cabeza). La posible asociación entre la toxocariasis cerebral y los trastornos neurodegenerativos (p. ej., convulsiones, esquizofrenia, déficits cognitivos, enfermedad de Parkinson idiopática, demencia) es contradictoria. Los retrasos cognitivos o del desarrollo entre los niños con desventajas socioeconómicas que se infectan son motivo de especial preocupación.^{12,16}

Diagnóstico

Mientras que en el hospedador definitivo (cánidos) el diagnóstico de la infección producida por *T. canis* se realiza por métodos directos mediante coprología, no es posible utilizar estos métodos para el diagnóstico de la toxocariosis en hospedadores paraténicos, ya que no eliminan parásitos en sus heces y también es difícil encontrarlos migrando a través de los tejidos del hospedador.¹⁴

El diagnóstico se basa en la presentación clínica, la historia clínica y las pruebas serológicas de anticuerpos. Inmunodiagnóstico basado en el uso de ELISA empleando antígenos excretores/excretorios de *Toxocara* (Ag TES), así como kits de prueba producidos comercialmente, que están disponibles y son ampliamente utilizados para el diagnóstico, algunos recomiendan confirmar positividad con Western-Blot. Las técnicas de imagen pueden ser útiles para ayudar al diagnóstico en pacientes con LMV y LMO. De manera similar, el diagnóstico de LMO es problemático ya que los títulos de anticuerpos séricos anti -*T. canis* específicos pueden ser bajos o estar ausentes. La detección de anticuerpos específicos anti - *T. canis* en humor vítreo y/o acuoso ayuda a confirmar el diagnóstico ¹⁵

Tratamiento

Los dos principales obstáculos para el tratamiento exitoso de la toxocariasis en seres humanos son: la necesidad de que los medicamentos lleguen a las larvas a través de una variedad de tejidos; y la dificultad de verificar la eficacia del fármaco en los pacientes. Sin embargo, se recomienda el tratamiento con antihelmínticos para la toxocariasis aguda, particularmente para prevenir que las larvas lleguen al cerebro y los ojos.

El albendazol y el mebendazol se usan comúnmente para tratar la *larva migrans* visceral, a pesar de su eficacia limitada contra las larvas en los tejidos; Se prefiere el albendazol porque se distribuye ampliamente por los tejidos cuando se metaboliza, mientras que el mebendazol no se absorbe fuera del tracto gastrointestinal. Además de los antihelmínticos, los compuestos antiinflamatorios pueden aliviar los síntomas causados por las respuestas alérgicas. Específicamente, la *larva migrans* ocular puede tratarse con corticosteroides y, en casos seleccionados o graves, mediante cirugía oftalmológica.¹²

Hipótesis y objetivos

La eosinofilia importada es una alteración muy frecuente en viajeros y/o inmigrantes procedentes de zonas tropicales o subtropicales. Su presencia orienta a una parasitosis en este colectivo.

En caso de presentarse eosinofilia es mandatorio descartar parasitosis dado que es causa de morbilidad a largo plazo.

El **objetivo general** de este trabajo es establecer la presencia *Toxocara canis* como posible etiología de eosinofilia importada en pacientes atendidos en una consulta de enfermedades tropicales y con un protocolo clínico-microbiológico realizado negativo.

Para esto se plantearon los siguientes **objetivos específicos**:

1. Seleccionar los pacientes atendidos en la consulta que presentan eosinofilia.
2. Identificar las causas de eosinofilia de los pacientes incluidos en el estudio.
3. Determinar el colectivo de inmigrantes y viajeros con eosinofilia importada sin diagnóstico etiológico.
4. Valorar la seropositividad de *T. canis* en el colectivo de pacientes con eosinofilia críptica.
5. Analizar las características clínicas de los pacientes con serología *T. canis* positiva.

Materiales y métodos

3.1 Diseño del estudio

Estudio descriptivo retrospectivo realizado desde el año 2008 hasta el 2022.

3.2 Metodología del estudio

3.2.1 Sujetos de estudio

El grupo de estudio está conformado por pacientes valorados en consulta de Enfermedades Tropicales del Complejo Asistencial de Salamanca que cuentan con muestras de suero en la seroteca del Centro de investigación de Enfermedades Tropicales de la Universidad de Salamanca (CIETUS) y con otros estudios microbiológicos.

3.2.2 Criterios de selección

Pacientes que asistieron a Consulta de Enfermedades Tropicales, con muestras en seroteca del CIETUS, con un hemograma realizado con eosinofilia y con otros estudios microbiológicos y parasitológicos de forma protocolizada.

3.2.3 Criterios de exclusión

Pacientes no valorados en la Consulta de Enfermedades Tropicales, sin muestras de suero en la seroteca CIETUS y/o pruebas complementarias y sin información correcta fueron excluidos del estudio.

3.2.4 Obtención de datos

Para dar cumplimiento a los objetivos propuestos se lleva a cabo el desarrollo de un protocolo diagnóstico inicial (**Anexo 1**).

3.2.4 Definiciones

- Eosinofilia relativa: aumento en porcentaje de los eosinófilos en sangre periférica por encima del 5% y un número de eosinófilos totales inferior a 450/ μ L.
- Eosinofilia absoluta: a partir de 450 eosinófilos/ μ L, a su vez esta se divide en tres grupos, leve, moderada y grave.

3.2.5 Definiciones

Para el inmunodiagnóstico se utilizó el inmunoensayo enzimático para la determinación cualitativa de anticuerpos (ELISA) IgG contra *Toxocara canis* en suero de

pacientes con criterios de inclusión, para esto fue necesario adquirir un kit comercial de la compañía *TECAN IBL International GmbH* (Hamburgo, Alemania), la cual cuenta con certificado de control de calidad (**Anexo 2**). La prueba y la interpretación de los resultados se realizaron siguiendo las instrucciones dadas por el fabricante.

3.3 Análisis estadístico de datos.

Para las variables cuantitativas y cualitativas se realiza un análisis descriptivo. Para comparar el porcentaje de pacientes que obtienen diagnóstico etiológico de la eosinofilia después de realizar la técnica, se realizó una prueba de McNemar para muestras relacionadas. Para relacionar el valor de eosinofilia con la presentación de síntomas se utilizó la prueba de T de *Student* para muestras independientes. Un p-valor de $<0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo. Los datos se analizaron utilizando el paquete de software SPSS versión 26 para Windows (SPSS, Chicago, Illinois, USA).

Resultados

1.1 Identificación de las causas de eosinofilia.

Se tomo como base los pacientes atendidos en la Consulta de Enfermedades Tropicales del Complejo Asistencial de Salamanca con seroteca en el CIETUS, desde el año 2008 hasta el 2022, inicialmente se valoraron 1.207 registros, de los cuales se descartaron 109 duplicados, 56 por datos de historia clínica erróneos o que solo tenían iniciales. De los 1042 datos restantes se excluyeron 99 que no estaban incluidos en la base de datos de la consulta de enfermedades tropicales o no tenían resultados de analítica.

La Figura 7 muestra la selección de los pacientes, de los 943 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión; se excluyeron 529 (56,1%) pacientes que no tenían eosinofilia; 414 (43,9%) pacientes tuvieron eosinofilia, de los cuales 25 (6%) presentaron eosinofilia por causas no infecciosas (Figura 6), contaban con analítica y estudio parasitológico-microbiológico

El estudio incluyó pacientes originarios de 52 países representados en la Figura 8, el mayor porcentaje de estos fueron de Guinea Ecuatorial (n=240 25,5%) y Bolivia (n=100 10,6%), mientras que España tuvo cifras inferiores (n=73 7,7%). Por continente se resalta que 450 (47,7%) de los datos de pacientes corresponde a pacientes procedentes del continente africano y 306 (32,4%) al americano.

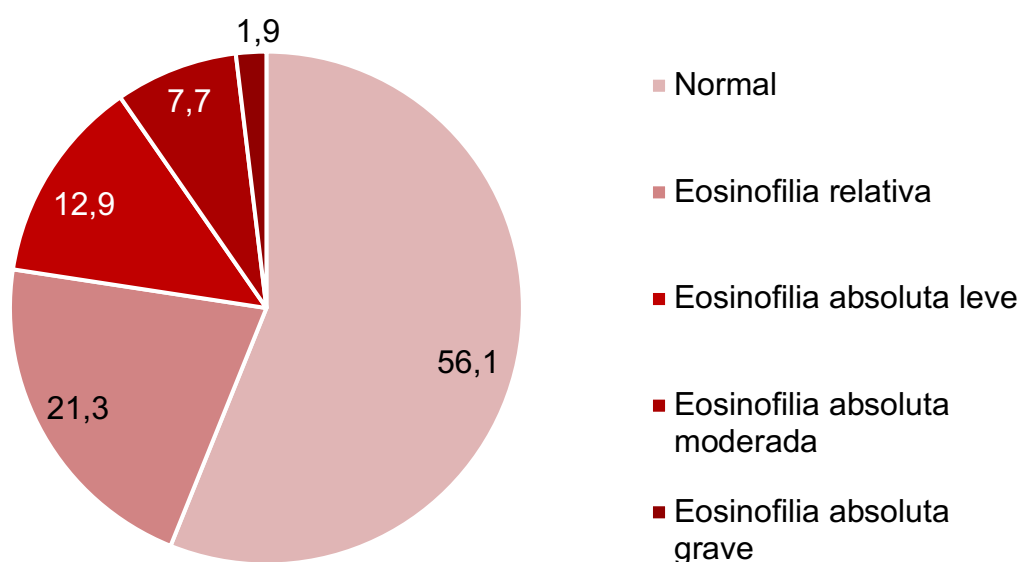


Figura 6. Eosinofilia en el total de los pacientes.

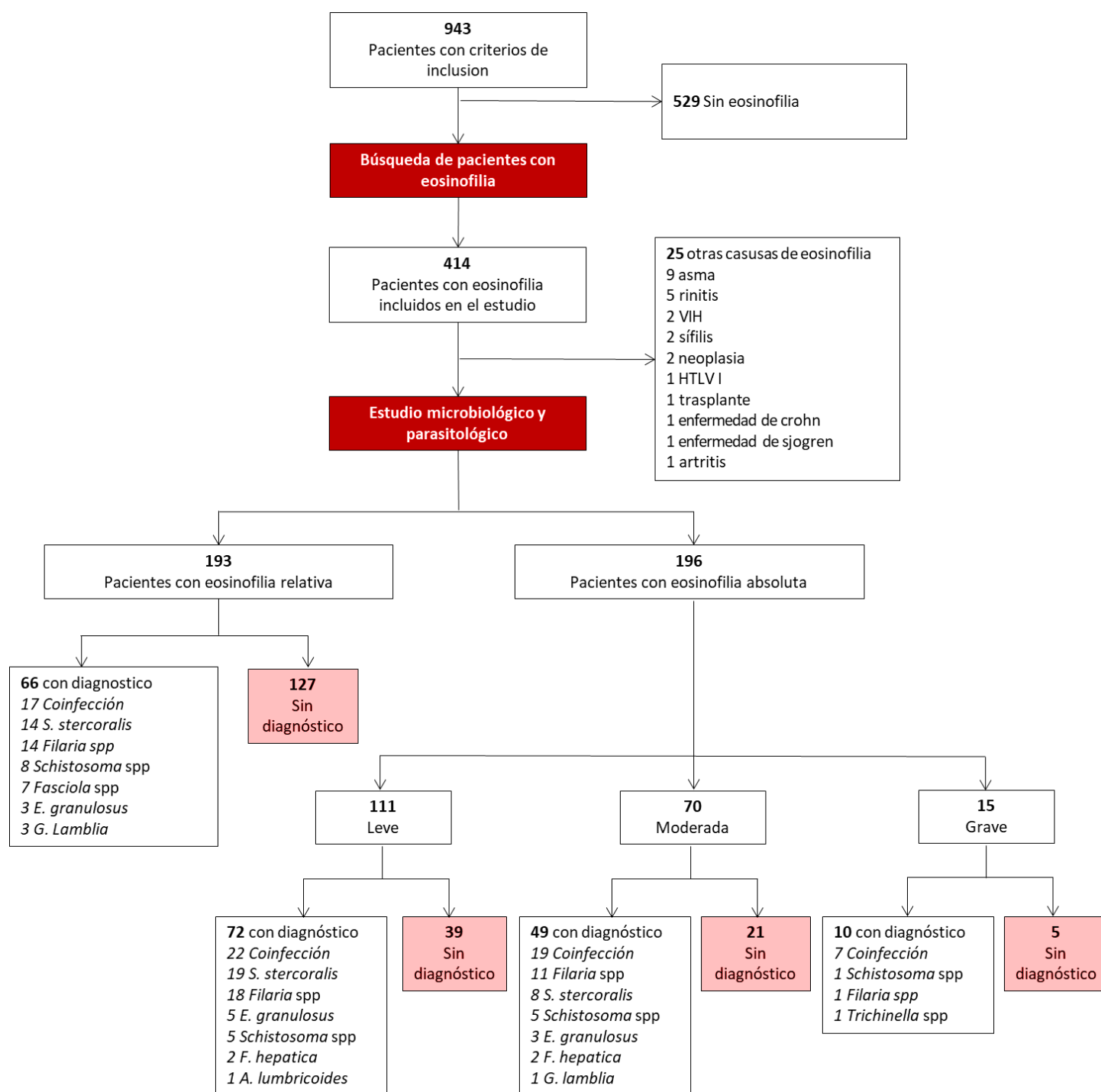


Figura 7. Diagrama de flujo pacientes incluidos en el estudio.

De los 943 paciente incluidos, 389 (41,2%) fueron serológicamente positivos para cualquier parásito, 19,1% (n=180) para *Filaria* sp, 16,9% (n=169) positivos para *Strongyloides* sp, 9,3% (n=88) para *Schistosoma* sp, 5,8% (n=55) para *Fasciola* sp, 3,8% (n=36) para *Echinococcus granulosus* y 2,9% (n=27) para otros parásitos (Figura 9).

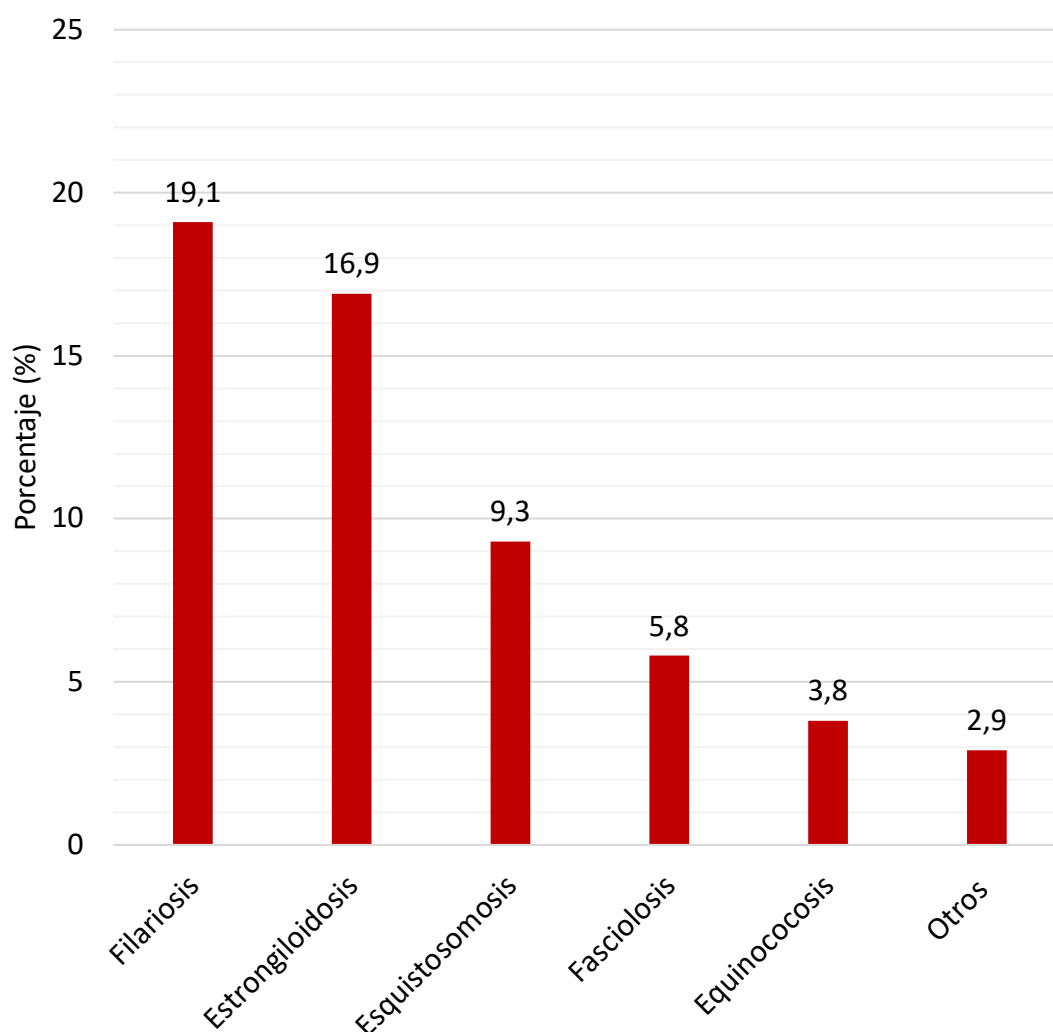


Figura 9. Parasitosis halladas en sujetos de estudio.

De los 389 (41,2%) datos de pacientes que tienen algún grado de eosinofilia, 193 (49,6%) registraron eosinofilia relativa, 196 (50,4%) eosinofilia absoluta, de los cuales 111 (56,6%) era leve, 70 (35,7%) moderada y 15 (7,7%) grave (Figura 10). Dentro de las causas más frecuentes de eosinofilia está la filariosis, la cual es seropositiva principalmente en pacientes procedentes de África (n=70 79,5%) en segundo lugar se

encuentra estrongiloidosis (n=58 66,7%) y posteriormente esquistosomosis (n=37 84,1%), mientras que en los originarios de América la estrongiloidosis (n=23 26,4%) fue la primera causa de la eosinofilia, y como segunda fue la filariosis (n=17 19,3%), en la Tabla 2 se resumen los hallazgos en pacientes con eosinofilia.

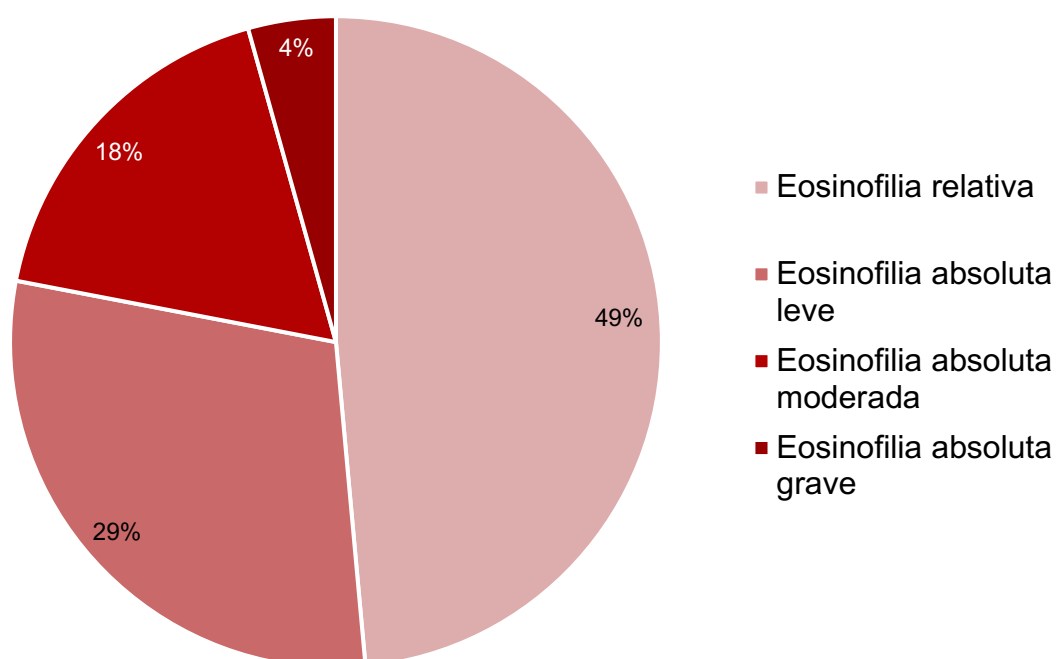


Figura 10. Porcentaje de eosinofilia en sujetos de estudio con cumplimiento de los criterios de inclusión.

Tabla 2. Hallazgos parasitarios en pacientes con eosinofilia

Hallazgos parasitarios en pacientes con eosinofilia	
Parásitos	Pacientes n (%)
<i>Filariosis</i>	
África	70 (79,5)
América	17 (19,3)
Europa	1 (1,1)
Asia	0 (0,0)
<i>Estrongiloidosis</i>	
África	58 (66,7)
América	23 (26,4)
Europa	5 (5,7)
Asia	1 (1,1)
<i>Esquistosomosis</i>	
África	37 (84,1)
América	4 (9,1)
Europa	2 (4,5)
Asia	1 (2,3)
<i>Fasciolosis</i>	
África	11 (52,4)
América	7 (33,3)
Europa	3 (14,3)
Asia	0 (0,0)
<i>Equinococosis</i>	
África	0 (0,0)
América	0 (0,0)
Europa	11 (100)
Asia	0 (0,0)
<i>Otras parasitosis*</i>	
África	4 (66,7)
América	2 (33,3)
Europa	0 (0,0)
Asia	0 (0,0)

**G. lamblia*, *A. lumbricoides* y *T. trichiura*.

1.2 Determinación de prevalencia *T. canis*

De los 414 pacientes con eosinofilia 192 (46,3%) no tienen diagnóstico serológico y/o microbiológico, por lo que se utilizaron los sueros de la seroteca del CIETUS (Anexo 3), realizándose alícuotas con 30 μ L de suero y asignando un número a cada una y se realizó la prueba de inmunodiagnóstico elegida, el inmunoensayo enzimático para la determinación cualitativa de anticuerpos IgG contra *Toxocara canis* en suero humano, para esto se utilizó un kit comercial de *IBL International GmbH*.

Cuarenta y cuatro (22,9%) sueros de pacientes fueron serológicamente positivos para *T. canis*, la edad media fue de $36,7 \pm 14,8$ años (rango 17-82 años). La razón de hombres a mujeres fue 0,5:1. El recuento medio de eosinófilos fue de $583,5 \pm 809,08$ células/ μ L (rango 450-3.900 células/ μ L). Veinte tres (52,3%) son originarios del continente africano y 21 (47,7%) del americano. En los dos grupos se presentan datos similares respecto a la eosinofilia relativa, en los procedentes de África se detecta un mayor porcentaje de eosinofilia absoluta comparada con los de América (Figura 11).

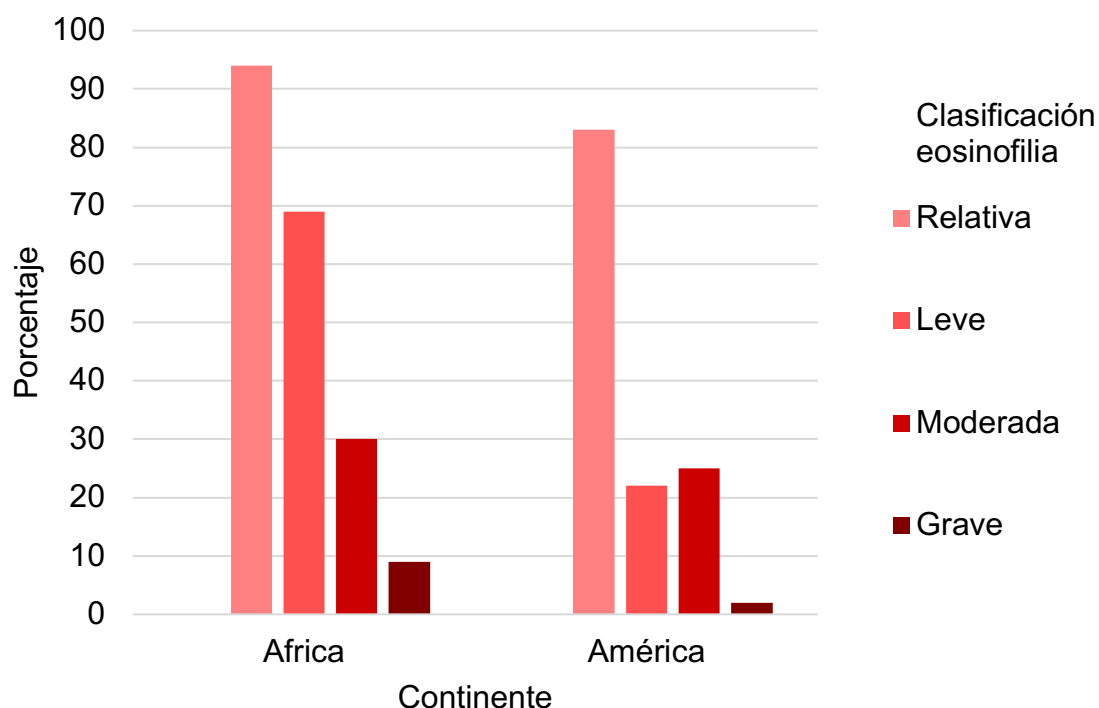


Figura 11. Clasificación de eosinofilia según origen.

La proporción de pacientes que tenían eosinofilia provocada por algún agente infeccioso aumentó en un 10,1% después de aplicar la prueba de ELISA para detección de *T. canis* ($p<0,05$) es decir, el diagnóstico en los pacientes estudiados con algún grado de eosinofilia pasó de 47,6% a 57,7% (Figura 12).

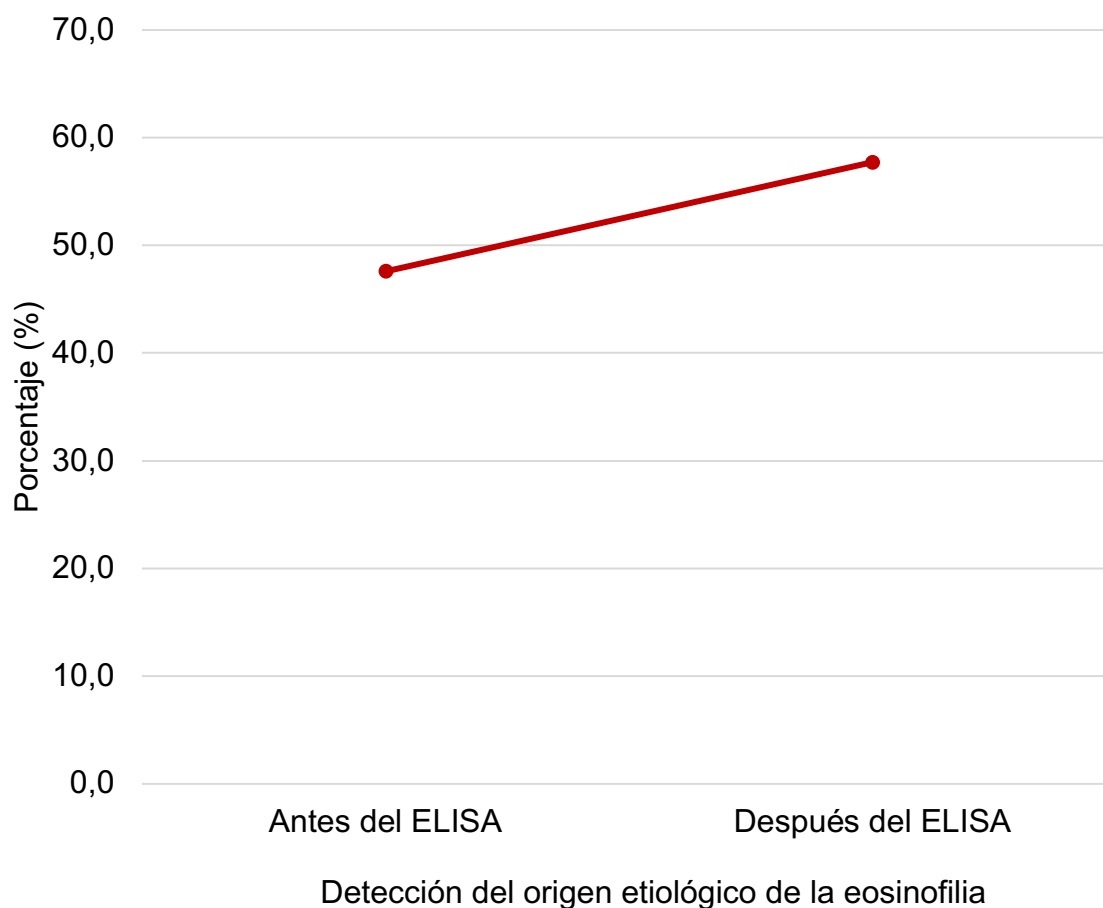


Figura 12. Proporción de pacientes con eosinofilia y diagnóstico antes / después de realizar serología para *T. canis*

La distribución por países de pacientes seropositivos para *T. canis* se evidencia en la Figura 13, resaltando que, los pacientes provenientes de África se concentran en pocos países (4 de 10), lo opuesto ocurre en el continente americano, donde los serológicamente positivos se distribuyen en mayor número de países (6 de 10).

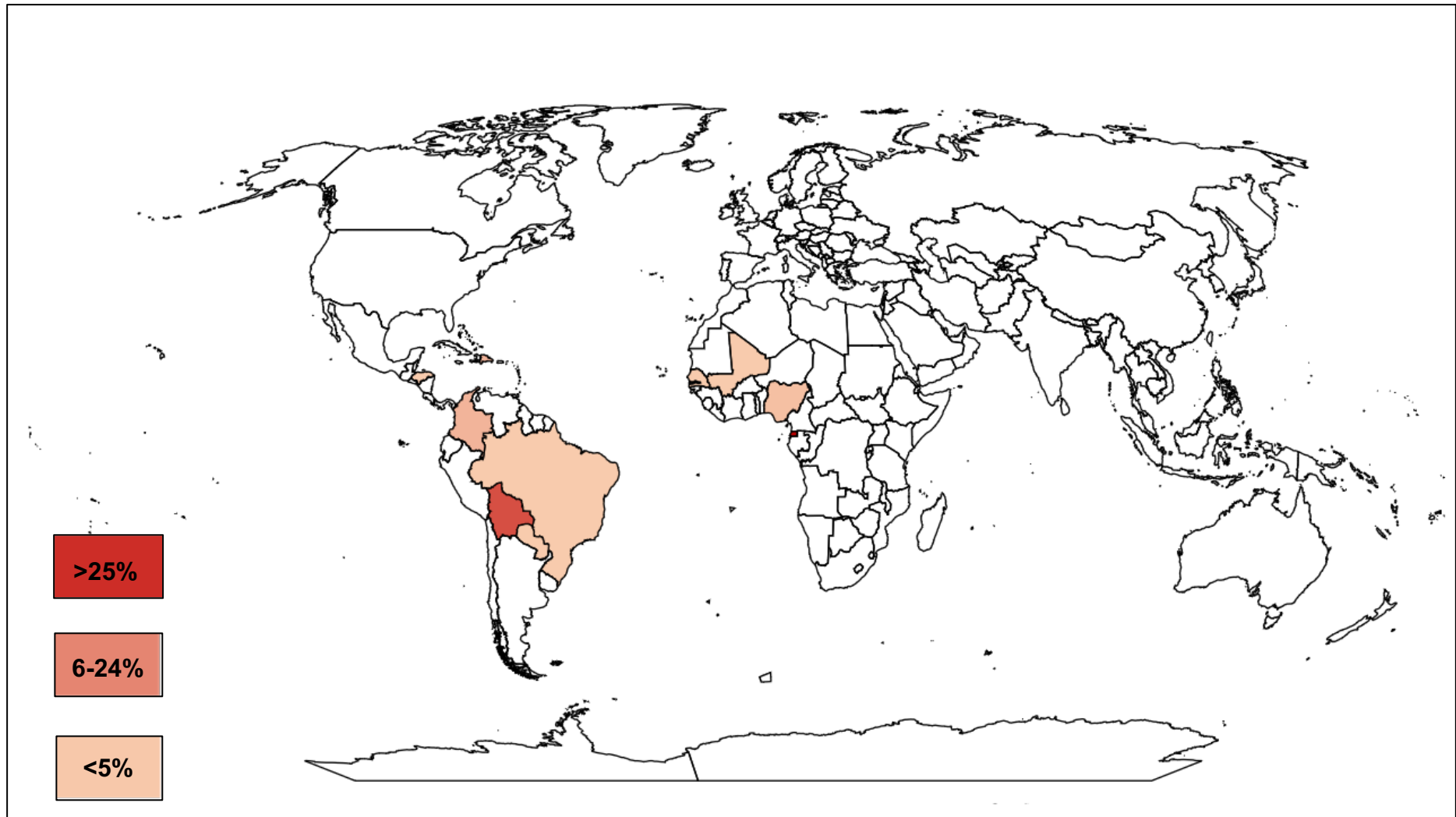


Figura 13. Distribución por países de los pacientes seropositivos para *T. canis*

1.3 Análisis de características de clínicas de los pacientes

De los 44 pacientes seropositivos para *T. canis* 34 (77,3%) fueron asintomáticos y 10 (22,7%) presentaron sintomatología, 7 (15,9%) compartieron síntomas gastrointestinales y otros, solo 3 (6,8%) tuvieron síntomas respiratorios. Los síntomas más comunes en sistema gastrointestinal fueron dolor abdominal, náuseas y diarrea, respecto al respiratorio el síntoma de referencia fue la tos. Otros síntomas relacionados fueron dolor muscular, fiebre y prurito, en la Tabla 3 se describen las características clínicas principales halladas en los pacientes con serología positiva para *T. canis*. No hubo diferencias significativas entre el valor de la eosinofilia y la aparición de sintomatología ($p>0.05$).

De los pacientes africanos, 19 (82,6%) fueron asintomáticos, 3 (13%) presentaron sintomatología gastrointestinal y 1 (4,3%) respiratoria, por otro lado, de los 21 pacientes provenientes de América 15 (71,4%) estaban asintomáticos, 4 (19%) tenían síntomas gastrointestinales y otros (mialgia y fiebre), los 2 (9,5%) restantes presentaron síntomas respiratorios

Tabla 3. Manifestaciones clínicas de los pacientes seropositivos para *T. canis*

	Cuadro clínico	Frecuencia (%)
Gastrointestinal	Dolor abdominal	7 (100)
	Nauseas	3 (43,9)
	Diarrea	1 (14,3)
Respiratorio	Tos	3 (100)
Otros	Mialgia	4 (40)
	Fiebre	1 (10)
	Prurito	1 (10)

DISCUSIÓN

La eosinofilia es el aumento de los eosinófilos en sangre periférica ≥ 450 células/ μL , además en este estudio se dividió en dos grupos, relativa $<450/\mu\text{L}$ y recuento $>5\%$, en la absoluta se clasifica como leve ($450-999/\mu\text{L}$), moderada ($1.000-2.999/\mu\text{L}$) o grave ($\geq 3.000/\mu\text{L}$). La detección de eosinofilia es frecuente en consultas que atienden a viajeros e inmigrantes. Así, un estudio reciente detectó eosinofilia en un 8% de viajeros atendidos en consultas especializadas.² En nuestro estudio 389 (41,2%) pacientes viajeros e inmigrantes presentaban eosinofilia.

El desafío radica en conocer la entidad causante de la eosinofilia a pesar de aplicar un protocolo diagnóstico extenso no se logra encontrar el origen de esta. En un estudio realizado en viajeros e inmigrantes, solo en el 36,0% de los pacientes con eosinofilia se pudo hacer un diagnóstico definitivo y solo en el 18,9% se pudo detectar una helmintiasis específica.¹¹ En otro estudio realizado en Londres, la proporción de casos de eosinofilia diagnosticados con una causa parasitaria fue del 50 %, donde *Strongyloides stercoralis* fue el diagnóstico más común.¹⁸ Estos resultados son comparables con los hallazgos de este estudio, donde el 40,9% de los pacientes con eosinofilia tenían una infección parasitaria demostrable.

La etiología más frecuente de eosinofilia importada son las helmintosis, y dentro de ellas, las tisulares, las hemáticas y aquellas con fase de migración larvaria. En las diversas series clínicas de casos publicadas de eosinofilia importada en viajeros, inmigrantes, o en poblaciones mixtas, las principales causas son dadas por helmintos.⁵ Así, en los pacientes procedentes del continente africano las causas más frecuentes son las filariosis, geohelmintosis (uncinarias), estrongiloidosis y esquistosomosis mientras que en los pacientes procedentes del continente americano las uncinariosis y la estrongiloidosis constituyen casi el 100% de los casos.²

Los resultados de las pruebas para causas parasitarias de eosinofilia en este estudio fueron positivos para *Schistosoma* sp. (11,8% n=49), *Fasciola* sp. (5,3 %, n = 22), *Strongyloides* sp. (23,4% n=97), filarias no especificadas (22,9% n=95) y *Echinococcus granulosus* (3,1% n=13). Sin embargo, después de descartar a los pacientes con causas de eosinofilia comprobables (primarias y secundarias) un 46,3% de los pacientes con eosinofilia no tienen origen etiológico.

El 46,3% (n=192) de los sueros estudiados con eosinofilia sin diagnóstico, reportó seropositividad para *T. canis*, similar a la presentadas en los anteriores estudios.^{6,7,9,10,16}

Las características epidemiológicas de la toxocariasis varían en función de la ubicación geográfica, en los países occidentales, los niños se infectan con más frecuencia con *T. canis* que los adultos por el contacto directo con la tierra y los canidos, por el contrario, en los países del orientales, afecta principalmente a los adultos por ser una infección transmitida por los alimentos que puede adquirirse al consumir carne cruda o hígado de animales infectados con larvas del parásito,⁹ en el presente estudio la mayoría de los pacientes eran mujeres, lo opuesto a estudios realizado en similares condiciones.

Estudios previos realizados en pacientes con eosinofilia de origen desconocido y diagnóstico final de toxocariosis, muestran que la ubicación geográfica era un factor de riesgo para la toxocariasis, lo que supone que las personas procedentes de países tropicales y subtropicales tengan mayor riesgo de contraer la enfermedad.¹³ En este estudio el porcentaje más alto de seroprevalencia fue en pacientes procedentes del continente africano con 52,3%, mientras que en menor proporción fue el americano con el 47,7% de los casos. La seropositividad de los pacientes estudiados fue variada, al comprar los resultados se evidencia que fue más prevalente en sujetos con eosinofilia relativa.

La eosinofilia en la toxocariasis ocurre como una respuesta inmune del huésped contra las larvas migratorias de *Toxocara* sp,¹² por lo general suele ser asintomática, pero en ocasiones se manifiesta por la invasión de órganos diana específicos, como el hígado, los pulmones y los ojos.

En diferentes estudios, los pacientes asintomáticos, muestran tasas de seropositividad que oscilan entre el 2 % y el 80 %, datos similares en pacientes con eosinofilia y/o sintomatología, donde el 65% de los sujetos con eosinofilia de origen desconocido tuvieron serología positiva para *T. canis*,⁸ de la misma forma evaluaron la seroprevalencia en otro grupo de personas con eosinofilia sin origen, donde el 68,0 % de toda la eosinofilia se debió a una infección por *Toxocara*.⁶

En este estudio la mayoría de los pacientes fueron asintomáticos en un 77,3% (n=34), comparado con 22,3% (n=10) que tuvieron sintomatología, datos similares a los encontrados en estudios realizados a pacientes con toxocariosis confirmada, de los pacientes que presentaron síntomas, se resalta la presencia de sintomatología gastrointestinal, lo que podría servir al personal médico como guía en el diagnostico de estas parasitosis menos comunes.

Si bien los resultados del estudio muestran positividad, no coinciden con estudios realizados en similares condiciones, donde la prevalencia de toxocariosis en eosinofilia sin origen es mayor del 50%, en esta medición la seropositividad fue del 22,9%, con mayor prevalencia en pacientes procedentes de África y América, por lo tanto se recomienda que en este colectivo con eosinofilia sin causa etiologica, se implementen la realización de estudios de toxocariasis, para evitar el diagnostico erróneo de otras enfermedades y dar tratamiento oportuno al paciente y lograr una mejoría de su signos y síntomas, de esta forma evitar complicaciones a largo plazo.

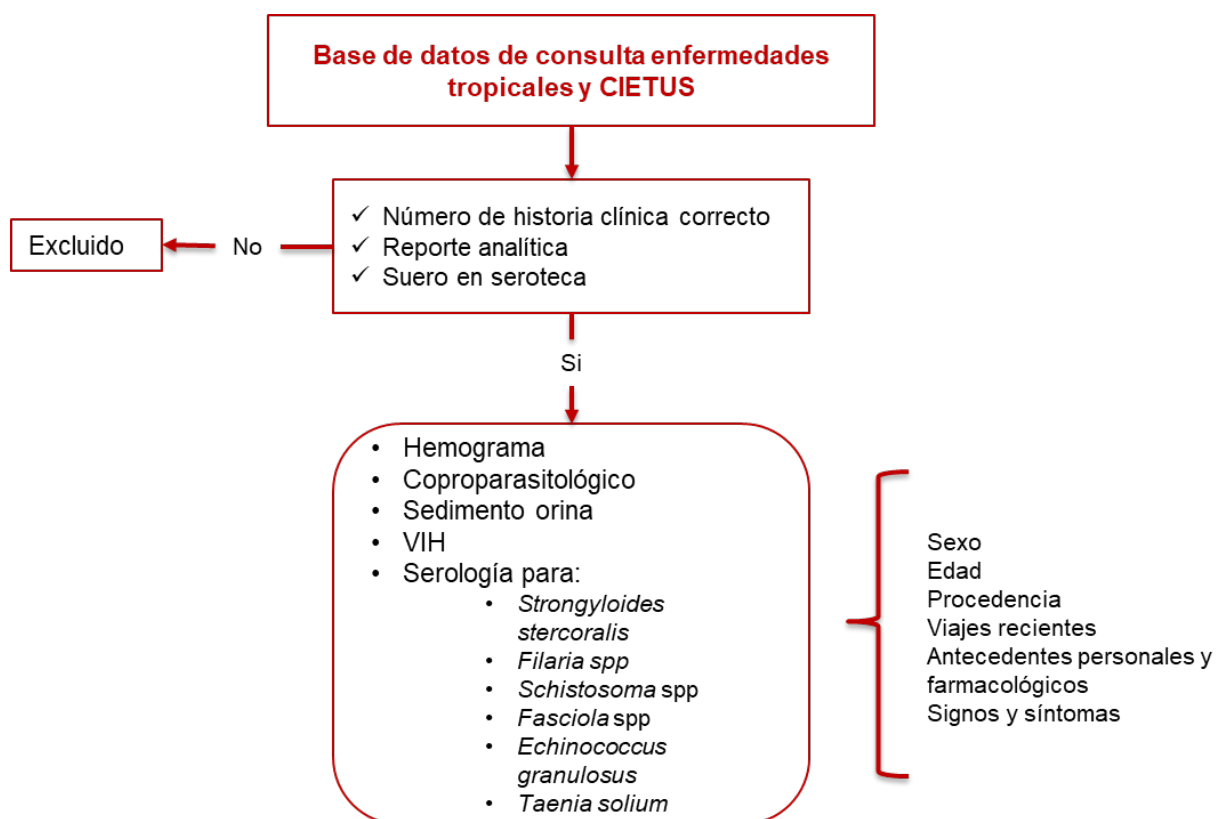
CONCLUSIONES

1. Las principales causas de eosinofilia en inmigrantes y viajeros son ocasionadas por parásitos helmintos.
2. Un cuarto de la población estudiada con eosinofilia sin diagnóstico presenta seropositividad para *T. canis*.
3. Es aconsejable implementar la serología de *Toxocara canis* en los protocolos diagnósticos de eosinofilia importada para mejorar el rendimiento diagnóstico y disminuir el porcentaje de pacientes sin causa etiológica.
4. Los síntomas gastrointestinales y respiratorios son característicos de los pacientes con toxocariosis en población migrante y viajeros.

ANEXOS

Anexo No. 1

Protocolo de diagnóstico inicial.



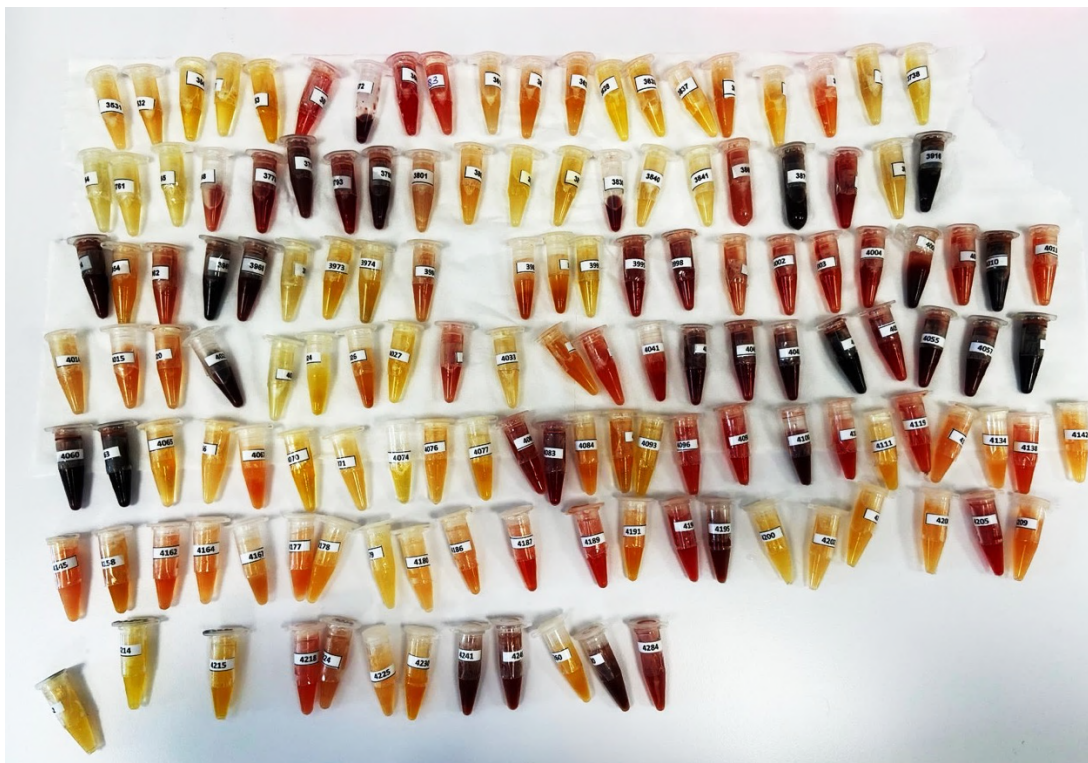
Anexo No. 2

Certificado de control de calidad del Kit de ELISA

Quality Control Certificate			
Toxocara canis IgG ELISA			
REF	RE58721	LOT	TOCG-081
		2022-12-31 YYYY-MM-DD	
Final Release Results:			
	Result OD	Acceptable range OD	
IgG Negative Control	0.000	< 0.200 < Cut-Off	
IgG Positive Control	1.241	> Cut-Off	
Cut-Off Control	0.499	0.150 - 1.300	
This product has been tested successfully by the Quality Control Department and was released for sale according to the existing specifications.			
Verified by:	Dr. Spangenberg		Accepted
Validation date:	2022-02-08		
This document has been produced electronically and is valid without a signature.			
 IBL International GmbH Flughafenstr. 52A, 22335 Hamburg, Germany		Tel.: + 49 (0) 40 532891 -0 Fax: -11 E-MAIL: ibl@tecan.com WEB: www.tecan.com/ibl	

Anexo No. 3

Sueros elegidos de la seroteca del CIETUS.



BIBLIOGRAFIA

1. Martín Peña N. A propósito de un caso de eosinofilia: manejo práctico en atención primaria. *SEMERGEN - Medicina de Familia*. 2012;38(5):327-330. doi:10.1016/j.semerg.2011.09.006
2. Belhassen García M. *Salud y Enfermedad En Población Migrante*. 2012.
3. Pérez-Arellano JL, Pardo J, Hernández-Cabrera M, Carranza C, Ángel-Moreno A, Muro A. Manejo práctico de una eosinofilia. *Anales de Medicina Interna*. 2004;21(5):44-52. Accessed April 20, 2022. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992004000500010&lng=en&nrm=iso&tlng=en
4. Pérez-Arellano JL, Muro-Álvarez A. *Conducta Diagnóstica y Terapéutica Ante Una Eosinofilia Importada.*, 17-23 (2006).
5. Cañas García-Otero E, Praena-Segovia J, Ruiz-Pérez de Pipaón M, et al. Aproximación clínica a la eosinofilia importada. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2016;34(10):661-684. doi:10.1016/j.eimc.2016.10.007
6. Kwon NH, Oh MJ, Lee SP, Lee BJ, Choi DC. The prevalence and diagnostic value of toxocariasis in unknown eosinophilia. *Annals of Hematology*. 2006;85(4):233-238. doi:10.1007/s00277-005-0069-x
7. Magnaval JF, Bouhsira E, Fillaux J. Therapy and Prevention for Human Toxocariasis. *Microorganisms*. 2022;10(2). doi:10.3390/MICROORGANISMS10020241
8. Ma G, Holland C v, Wang T, et al. Human toxocariasis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018;18(1):e14-e24. doi:10.1016/S1473-3099(17)30331-6
9. Hong-Beum Kim JWSJHLBSCSGP. Evaluation of the prevalence and clinical impact of toxocariasis in patients with eosinophilia of unknown origin. *Korean J Intern Med*. 2017;32(3):523-529. doi:10.3904/kjim.2014.270
10. Song HB, Lee D, Jin Y, et al. Prevalence of Toxocariasis and Its Risk Factors in Patients with Eosinophilia in Korea. *Korean J Parasitol*. 2020;58(4):413-419. doi:10.3347/kjp.2020.58.4.413
11. Yoon SY, Baek S, Park SY, et al. Clinical course and treatment outcomes of toxocariasis-related eosinophilic disorder. *Medicine*. 2018;97(37). https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2018/09140/Clinical_course_and_treatment_outcomes_of.72.aspx

12. Dickson D. Toxocariasis: Clinical Aspects, Epidemiology, Medical Ecology, and Molecular Aspects. *Clinical Microbiology Reviews*. 2003;16(2):265-272. doi:10.1128/CMR.16.2.265-272.2003
13. Espinoza Saavedra E, Pérez Arellano JL, Sánchez Martín MM, Muro Álvarez A. *Medicina Integral : Medicina Preventiva y Asistencial*. Vol 36. IDEPSA; 2000. Accessed April 29, 2022. <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-parasitosis-interes-nuestro-medio-aspectos-10022183>
14. Macpherson CNL. The epidemiology and public health importance of toxocariasis: A zoonosis of global importance. *International Journal for Parasitology*. 2013;43(12-13):999-1008. doi:10.1016/J.IJPARA.2013.07.004
15. Rostami A, Ma G, Wang T, et al. Human toxocariasis – A look at a neglected disease through an epidemiological ‘prism.’ *Infection, Genetics and Evolution*. 2019;74:104002. doi:10.1016/J.MEEGID.2019.104002
16. Auer H, Walochnik J. Toxocariasis and the clinical spectrum. *Advances in Parasitology*. 2020;109:111-130. doi:10.1016/BS.APAR.2020.01.005
17. Schulte C, Krebs B, Jelinek T, Nothdurft HD, von Sonnenburg F, Lö T. *Diagnostic Significance of Blood Eosinophilia in Returning Travelers.*; 2002. <https://academic.oup.com/cid/article/34/3/407/390332>
18. Barrett J, Warrell CE, Macpherson L, et al. The changing aetiology of eosinophilia in migrants and returning travellers in the Hospital for Tropical Diseases, London 2002–2015: An observational study. *Journal of Infection*. 2017;75(4):301-308. doi:10.1016/J.JINF.2017.08.007