

ASMA Y TOXOCAROSIS ENCUBIERTA

MARTA C. MINVIELLE¹, GERMAN NIEDFELD¹, M. LAURA CIARMELA¹, ALICIA DE FALCO², HUGO GHIANI²,
JUAN A. BASUALDO¹

¹ Cátedra de Microbiología y Parasitología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata;

² Servicio de Alergia, Hospital Rossi, La Plata

Resumen Se estudió la relación entre asma bronquial y toxocarosis encubierta. Se seleccionaron 38 pacientes con síndrome de asma bronquial. Se establecieron criterios de inclusión/exclusión. Como población control se evaluaron 44 pacientes sin asma con los mismos criterios. Los anticuerpos antitoxocara de tipo IgG e IgE se detectaron mediante enzimoanálisis (ELISA). Las pruebas cutáneas se realizaron mediante inyección de alérgenos habituales y de material excretor/secretor de *Toxocara canis* obtenido por cultivo *in vitro* de larvas en estadio II (Ag E/S). Dentro de la población con asma resultó serológicamente positiva el 68.42%, diferenciándose significativamente de la población control (13.63%). El porcentaje de pacientes asmáticos con ambos marcadores antitoxocara positivos fue 26.31%. En la población control fue 4.54%. El 100% de los pacientes con asma y seropositividad para IgE antitoxocara dieron reactividad cutánea para el Ag E/S de *T. canis*. Se concluye que el grupo de pacientes con asma bronquial presentó una indudable asociación con los marcadores serológicos antitoxocara IgE e IgG positivos y con la reactividad cutánea al Ag E/S, por lo que podría inferirse que cursan una toxocarosis encubierta.

Abstract *Asthma and covert toxocariasis.* The relationship between asthma and covert toxocariasis was studied in 38 patients with asthma and 44 control individuals (without asthma). Inclusion/exclusion criteria were determined. An ELISA test based on the detection of Anti-*Toxocara canis* (E/S antigen) serum immunoglobulin G (Ig G) and E (Ig E) was determined in both groups. Ordinary allergens and E/S antigen of *T. canis* injections were used to evaluate cutaneous reactivity. The seroprevalence in patients with asthma was 68.42%, and in the control individuals was 13.63%. This difference was significant. The percentage of asthmatic patients with two antitoxocara antibodies was 26.31% and 4.54% in control individuals. All asthmatic patients with antitoxocara IgE had cutaneous reactivity to Ag E/S. We conclude that the asthmatic patients with IgE and IgG antitoxocara suffer a covert toxocarosis.

Key words: toxocariasis, *Toxocara canis*, asthma

La toxocarosis humana es una zoonosis parasitaria causada principalmente por *Toxocara canis*, un nematodo de caninos que accidentalmente infecta al hombre^{1,2}. El hombre adquiere la enfermedad mediante la ingestión de huevos de *T. canis* que contienen el estadio larval infectivo (L2), el cual se libera de sus envolturas en el intestino delgado proximal, y penetra la mucosa. Posteriormente, las larvas migran hacia el hígado siguiendo la circulación portal; continuando por el sistema venoso, penetran en el pulmón y en la circulación sistémica³. Se distribuyen por todo el organismo, y han sido descritas en hígado, pulmones, corazón, cerebro y tejido muscular^{4,5}.

Cuando las larvas de *T. canis* se cultivan *in vitro* elaboran un conjunto de proteínas glicosiladas de diferente peso molecular denominado material excretor/secretor de *T. canis*^{6,7}. Diversos estudios han determinado que este material exhibe determinantes antigénicos parecidos a los epitopes expresados en la superficie larval^{8,9}. La acción *in vivo* de los productos excretados/secretados por *T. canis* ha sido descrita por Maizels y colaboradores: "pueden ocurrir lesiones inflamatorias agudas y crónicas simultáneamente dentro del mismo tejido, indicando que la patogénesis de las lesiones está induciéndose continuamente durante la infección"¹⁰. Además, las larvas pueden realizar re-migraciones en hígado y pulmón, amplificando las lesiones¹¹.

Los síndromes clásicos asociados a toxocarosis humana son el síndrome de larva migrans visceral (LMV) y larva migrans ocular (LMO)¹². Existen otros menos reconocidos como la toxocarosis encubierta, asmatiforme, neurológica, neurofisiológica y subclínica¹³. Estos últimos cuadros clínicos fueron descritos a partir del desarrollo de la técnica de enzimoanálisis (ELISA) para de-

Recibido: 26-X-1998

Aceptado: 21-IV-1999

Dirección postal: Dra. Marta C. Minvielle, Cátedra de Microbiología y Parasitología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata, calle 60 y 120, 1900 La Plata, Argentina
Fax: 54-0221-4258987; E.mail: jabasua@isis.unlp.edu.ar

tección de anticuerpos anti antígenos Excretores/Secretores de L2^{14, 15, 16, 17}.

El serodiagnóstico de esta zoonosis se basa fundamentalmente en la detección de IgG anti toxocara^{18, 19}. Más recientemente, se han utilizado técnicas serológicas para detectar otros anticuerpos como IgM e IgE^{20, 21 22}. Genchi y colaboradores han postulado que la síntesis de IgE permanece en bajos niveles durante la fase aguda de la infección por *T. canis*²³.

Algunos estudios han aportado evidencias contradictorias respecto al papel de *T. canis* en el síndrome de asma bronquial^{24, 25, 26}. Desowitz y colaboradores informan una seroprevalencia del 28% en 80 chicos asmáticos en Hawaii respecto a 6.4% en 96 no-asmáticos²⁷. Taylor y colaboradores compararon la proporción de personas serológicamente positivas para toxocarosis con y sin síndrome asmático y no encontraron diferencias significativas entre estos grupos de pacientes²⁸. Los trabajos experimentales llevados a cabo por Wildelborg Nielsen y colaboradores demostraron la relación de elevados niveles de IgE anti toxocara en plasma y la liberación *in vitro* de histamina por granulocitos basófilos²⁹, fenómeno que podría estar relacionado con la inflamación bronquial.

En el año 1996, nuestro grupo llevó a cabo un estudio sobre frecuencia de detección de anticuerpos anti toxocara en pacientes concurrentes a un Servicio de Alergia de nuestra ciudad, hallándose un 27% de seropositivos, de los cuales el 74% presentaron asma³⁰. El objetivo de este trabajo es analizar la posible asociación entre asma bronquial y toxocarosis evaluando la presencia de anticuerpos de tipo IgG e IgE anti toxocara en suero y un test cutáneo de hipersensibilidad tipo I al material excretor/secretor de *T. canis*.

Materiales y métodos

Pacientes seleccionados

Se seleccionaron 38 pacientes con asma bronquial con más de un año de inicio de la signo-sintomatología. Se consideraron como enfermos con asma bronquial a aquellos que presentaron un síndrome clínico caracterizado por broncoconstricción reversible espontáneamente o por acción farmacológica; con disnea sibilante, tos y/o expectoración y/o sensación de opresión torácica; provocado por la inflamación de la mucosa de la vía aérea desencadenada por determinantes alérgicos y/u otros estímulos físicos. Los mismos concurren espontáneamente al Servicio de Alergia del Hospital Rodolfo Rossi de La Plata, Argentina entre el 1 de junio de 1996 y el 30 de enero de 1997. Se excluyeron los menores de 15 y mayores de 65 años y aquellos con enfermedades que pudieran implicar inmunodepresión (enfermedades metabólicas crónicas, tumores malignos, colagenosis e inmunodeficiencias). Todos los pacientes brindaron su consentimiento para ser incluidos en el presente estudio. Los estadios de asma de los pacientes fueron: Grado I (leve-intermitente): 53.84%, Grado II (leve-persistente): 26.92%, Grado III (moderado-persistente): 7.69% y Grado IV (severo-persistente): 11.53%.

Como población control se seleccionaron 44 pacientes sin síntomas de espasmo bronquial, con los mismos criterios de inclusión y exclusión. Los mismos concurren a la consulta por otros síndromes (OS): 8 con rinitis, 13 con dermatitis y 23 con rinosinusitis.

Determinación de anticuerpos IgG anti toxocara

La detección de IgG anti-material excretor/secretor de *T. canis* (TES) se realizó en el suero de todos los pacientes incluidos en este estudio mediante test de ELISA (Toxocara serology. Microwell ELISA. LMD Laboratories, Inc. Carlsbad, CA 92008).

Determinación de anticuerpos IgE anti toxocara

La detección de IgE anti TES se realizó siguiendo la metodología inmunoenzimática descrita por Magnaval y colaboradores²⁰, con modificaciones. El conjugado Anti-IgE humano marcado con peroxidasa se obtuvo de Sigma Chemical Company, (St Louis, MO 63178, USA). Las microplacas sensibilizadas con material TES, la solución de lavado, el substrato y la solución para detener la reacción se obtuvieron de Melotec Biotechnology (Barcelona, España). Los sueros controles negativos y positivos fueron cedidos por el Laboratorio de Inmunoparasitología del Hospital Garrahan de la ciudad de Buenos Aires. Cada suero se procesó por duplicado. La lectura fotométrica se realizó con lector de ELISA con filtro de 450 nm.

Obtención de material TES

El cultivo *in vitro* de las larvas de *T. canis* se realizó siguiendo el método descrito por De Savigny⁶ con mínimas modificaciones³¹. El estadio L2 se cultivó en Minimum Essential Medium (Difco Laboratories) con antibióticos (Penicilina 200 UI/ml y Estreptomina 350 µg/ml) y antifúngico (Nistatina 1500 UI/ml). La densidad larval fue de 1000 larvas por ml cultivadas a 35°C. Semanalmente se aspiraba el sobre-nadante y el *pool* de medio recolectado fue filtrado en papel Whatman y concentrado con polietilenglicol 6000 (Sigma Chemical Company). Posteriormente se dializó contra PBS 0.01 M pH 7. La concentración proteica fue valorada mediante el método de Lowry³². Para la prueba cutánea se utilizó un concentrado de 76.4 µg/ml en diluciones 1/10, 1/100 y 1/1 000. Se consideraron positivas las pápulas eritematosas con pseudopodios o con un diámetro mayor a 10 mm. Los controles se realizaron con solución base de histamina (1:1 000) y con diluyente (PBS 0.01 M pH 7).

Pruebas de hipersensibilidad cutánea

Se realizaron en cara anterior del antebrazo y en la cara superoexterna del brazo. Luego de higienizar adecuadamente la piel, se marcaron los puntos para la realización de las pruebas con una separación de 2.5 cm entre sí. Con jeringas estériles tipo tuberculina, se inyectó 0.02 a 0.05 ml de solución antigénica. Los controles se realizaron con solución base de histamina (1:1 000) y con diluyente (solución salina tamponada). Se testificaron los siguientes alérgenos: 1-Dermatofagoides: *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*, 2-Hongos anemófilos: *Aspergillus sp.*, *Alternaria sp.*, *Mucor sp.*, *Rhizopus sp.*, *Penicillium sp* y *Cladosporium sp.* y 3-Epitelio de perro. Todos los reactivos se obtuvieron de Laboratorios Welt SAIC., con licencia de Allergon, Suecia. Cada alérgeno se aplicó en dos diluciones de 100 y 1 000 Unidades. La lectura de las reacciones se efectuó a los 20 minutos post-inyección³³. Se consideraron positivas aquellas pápulas eritematosas con pseudopodios o con un diámetro mayor a 10 mm.

Análisis estadístico

Para la comparación de resultados se utilizó la prueba exacta de Fisher (dos colas). Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0.01$. Los intervalos de Confianza (IC) se calcularon con una probabilidad del 99%.

Resultados

Serología antitoxocara: El grupo de pacientes con asma bronquial presentó una media de edad de 29 años, siendo el 57.9% (n:22) femeninos y 42.1% (n:16) masculinos. De ellos resultaron positivos para algún marcador serológico de toxocarosis el 68.4% (n:26); 14 de sexo femenino y 12 de sexo masculino. La media de edad de los seropositivos fue de 29 años.

Los pacientes con OS presentaron una media de edad de 28 años, siendo el 72.7% (n:32) femeninos y el 27.3% (n:12) masculinos. De ellos, resultaron positivos para algún marcador de toxocarosis en suero el 13.6% (n:6), siendo todos del sexo femenino y la media de edad de 35 años. Los resultados de la serología para toxocarosis (IgG y/o IgE) en ambos grupos de pacientes se presentan en la Tabla 1.

La mayoría de los individuos asmáticos con serología de toxocarosis positiva estuvieron entre aquellos pacientes con IgE e IgG positiva (26.3%) y en los que presentaron IgG positiva solamente (26.3%). En OS los pacientes se distribuyeron por igual con escasa frecuencia (4.54% para los marcadores juntos o por separado).

Los pacientes de OS con ambos marcadores de toxocarosis positivos (dos casos) presentaron cuadro clínico de rinosinusitis. En OS con IgE antitoxocara positivo solamente (dos casos), ambos pacientes padecían de rinitis persistente; y en aquellos con IgG antitoxocara positivo de este mismo grupo (dos casos), ambos presentaban rinosinusitis crónica.

Dentro de los pacientes serológicamente negativos para marcadores de *Toxocara canis* se encontraron el 31.6% (n:12) de los que consultaron por asma bronquial, el 75% (n:6) de los que consultaron por rinitis, el 82.6% (n:19) de los que sufrían rinosinusitis y el 100% (n:13) de los que fueron atendidos por cuadros dérmicos.

TABLA 1.— Distribución de los marcadores serológicos antitoxocara según los cuadros clínicos

Marcadores serológicos de toxocarosis	Asma n:38 (100%)	OS n:44 (100%)	Probabilidad p
IgE (+) e IgG (+)	10 (26.31)	2 (4.54)	< 0.01
IgE (+) solamente	6 (15.78)	2 (4.54)	NS
IgG (+) solamente	10 (26.31)	2 (4.54)	< 0.01
Negativos	12 (31.57)	38 (86.36)	NS

OS: otros síndromes. NS: no significativos

Hipersensibilidad cutánea: Los pacientes con asma tuvieron un elevado porcentaje de reactividad a los alérgenos: 86.6% (n:33) y dentro del grupo OS fueron reactivos del 75% (n:33). Los resultados para cada uno de los alérgenos estudiados se presentan en la Tabla 2.

De los 22 pacientes con hipersensibilidad cutánea positiva para Ag E/S de *T. canis* el 50% eran mujeres, hubo cuatro casos (18.2%) cuya edad fue de 15 años y el resto se distribuyó aleatoriamente.

Dentro de los pacientes agrupados como OS con reacción cutánea positiva, presentaron reactividad para el Ag E/S, el 37.5% (n:3) de las personas con rinitis, el 30.4% (n:7) con rinosinusitis y el 23.1% (n:3) con dermatitis.

El 100% de los pacientes con asma y seropositividad para IgE antitoxocara (n:16) dieron reactividad cutánea para el Ag E/S de *T. canis*. Lo mismo ocurrió en los cuatro casos de IgE antitoxocara positivos dentro de los pacientes con OS.

Entre los pacientes asmáticos con marcador IgG positivo para *T. canis* (n:20), el 70% (n:14) dio reactividad cutánea al Ag E/S de *T. canis*. Entre los pacientes con OS con IgG positiva antitoxocara (n:4), el 75% (n:3) presentaron el test cutáneo positivo.

Los pacientes con asma que tuvieron el marcador serológico IgG antitoxocara (n:10) presentaron una reactividad cutánea para el antígeno excretor/secretor del

TABLA 2.— Distribución de las pruebas de hipersensibilidad cutánea positivas según los cuadros clínicos

Alérgeno	Asma n:38 (100%)	OS n:44 (100%)	Probabilidad p
Ag E/S de			
<i>Toxocara canis</i>	22 (57.89)	13 (29.54)	< 0.01
Dermatofagoides	21 (55.26)	20 (45.45)	NS
Hongos anemófilos	18 (47.36)	18 (40.90)	NS
Epitelio perro	16 (42.10)	18 (40.90)	NS
No reactivos	5 (13.15)	11 (25.00)	NS

NS: no significativo

TABLA 3.— Distribución de la prueba de hipersensibilidad cutánea al Ag E/S según los cuadros clínicos y los marcadores serológicos antitoxocara

Marcadores inmunoserológicos de toxocarosis	Ag E/S positivo		Ag E/S negativo	
	Asma	OS	Asma	OS
IgE (+) e IgG (+)	10	2	-	-
IgE (+)	6	2	-	-
IgG (+)	4	1	5	1
Negativos	2	13	10	30

40%, mientras que aquellos con OS y con IgG antitoxocara (n:2), tuvieron el 50% de reactividad cutánea.

En los pacientes con asma y serología negativa para *T. canis* (n:12), el 16.7% (n:2) presentaron reactividad cutánea positiva al Ag E/S. En el grupo con OS y serología negativa para ambas inmunoglobulinas (n:38), el 21.1% (n:8) reaccionó ante la inoculación del Ag E/S de *T. canis*. En la Tabla 3 se presenta la distribución de la reactividad cutánea hacia el Ag E/S respecto a los cuadros clínicos y a la serología.

Discusión

La acción patógena de *T. canis* en el pulmón que origina asma bronquial no sólo puede explicarse por el efecto de la migración larvaria con la consecuente necrosis y posterior reacción inflamatoria; sino también debida al depósito del material excretor/secretor de *T. canis* (TES) en los tejidos del huésped. Esto último, genera una reacción inmunológica que induce patología inflamatoria sin la presencia de larvas en el pulmón³⁴.

Por otra parte, debemos tener en cuenta, que las manifestaciones clínicas en toxocarosis humana, puede presentarse mucho tiempo después de la ingestión de huevos infectivos, porque estas larvas tienden a permanecer en reposo para luego seguir su migración o reinvasión de tejidos ya dañados¹¹, lo que explicaría la aparición de esta signo-sintomatología en personas adultas.

Smith²¹, en 1993 comparó la presencia de los diferentes isotipos de inmunoglobulinas antitoxocara (IgG, IgM e IgE) en pacientes con Larva Migrans Visceral y/o Larva Migrans Ocular versus Toxocarosis Encubierta (donde se incluye toxocarosis asmatiforme), y encontraron que el 61% de los sueros de *T. canis* exhibían títulos de IgE menores a 1:50, comparados con el 30% de los pacientes con Larva Migrans Visceral/Larva Migrans Ocular.

La asociación entre manifestaciones broncopulmonares y toxocarosis ha sido estudiada por algunos autores. En 1986, Le Long y colaboradores³⁵ presentaron dos casos con manifestaciones bronquiales asociadas a toxocarosis. Feldman en 1992³⁶, describe en un paciente adulto un severo broncoespasmo con títulos de anticuerpos antitoxocara de tipo IgG, IgM e IgA. En el seguimiento, la IgM retornó a niveles normales y la IgG continuó positiva. Este paciente durante seis meses tuvo episodios frecuentes de asma. Bourée y colaboradores³⁷ describen en 1997 un caso de toxocarosis asmatiforme en un adulto de 42 años y en 1997, Buijs y colaboradores³⁸ encuentran que las manifestaciones alérgicas ocurren más frecuentemente en niños seropositivos para *T. canis*.

En este trabajo, se comparó la presencia de isotipos de Igs antitoxocara (IgG e IgE) y la reactividad cutánea ante la inoculación de antígeno excretor/secretor de *T.*

canis en pacientes con asma versus OS (rinitis, rinosinusitis, dermatitis).

El grupo de pacientes con asma presentó una indudable asociación tanto con el marcador serológico antitoxocara IgE (solo o combinado con IgG), como en aquellos en que se detectó la presencia de IgG. Glickman y colaboradores³⁹ presentan un estudio realizado en pacientes franceses en quienes observan que aquellos que presentaron altos títulos de IgG antitoxocara por ELISA tenían una probabilidad de manifestaciones alérgicas del 38%. En contraste, en los pacientes con bajos títulos de IgG antitoxocara, la probabilidad de tener signos alérgicos ascendía al 76%. En nuestro estudio, si bien no se determinó título de anticuerpos antitoxocara, la detección de IgG antitoxocara sola o combinada con IgE tuvo una relación significativa con las manifestaciones asmatiformes.

Por otra parte Arias y Senet⁴⁰ en 1995 presentan un caso con anticuerpos antitoxocara de tipo IgG e IgE de cuatro años de seguimiento sin aparición de síntomas. En este estudio se encontró una asociación significativa entre la detección de ambos marcadores y asma. Podría plantearse que las manifestaciones clínicas de estos pacientes se deben a una condición atópica agravada por la infección por *T. canis*. Nuestros resultados coinciden con Buijs y colaboradores⁴¹ que en 1994 encontraron una relación significativa entre asma/bronquitis recurrente y la seroprevalencia de anticuerpos antitoxocara en niños de 4-6 años.

La seroprevalencia de IgG antitoxocara encontrada en el grupo de pacientes con asma es notoriamente elevada comparada con la demostrada en un estudio llevado a cabo en nuestro país en población sana⁴².

En otros estudios de seroprevalencia de IgG antitoxocara en nuestro país realizados sobre población enferma, Bellegarde y colaboradores⁴³ reportan un 63% de pacientes adultos y pediátricos, Guardis y colaboradores⁴⁴ un 31% en mayores de 15 años; y Kozubsky y colaboradores⁴⁵ un 56.4% en mayores de 15 años. Todos estos estudios fueron llevados a cabo sobre pacientes con diversas signo-sintomatologías, sin discriminar los cuadros clínicos como en el presente trabajo.

La detección de IgE antitoxocara llevada a cabo en este trabajo, es el primer estudio de este tipo en Argentina. La frecuencia encontrada de este marcador en la población estudiada, es inferior a la encontrada por Magnaval y colaboradores²⁰ en un estudio en pacientes alérgicos (78.04%) y en pacientes con toxocarosis clínica (81.3%).

En este estudio se encontró una correlación total entre la presencia de IgE antitoxocara en suero y la reactividad cutánea al antígeno excretor/secretor obtenido por cultivo in vitro de las larvas; tanto en pacientes con asma como en aquellos que padecían OS. No se pudo establecer alguna relación entre la presencia del isotipo IgG antitoxocara solamente y la reactividad cutánea.

La inespecificidad que presentó el antígeno excretor/secretor obtenido en pacientes con serología negativa para *T. canis*, fue inferior al 20% en ambos grupos de pacientes.

Smith²¹, tras estudiar los tres isotipos intervinientes en toxocarosis, sugiere que IgE de los pacientes con toxocarosis encubierta reacciona preferentemente con los depósitos de material excretor/secretor de *T. canis* en los tejidos. En este estudio la relación entre la presencia de IgE antitoxocara, reactividad cutánea al antígeno excretor/secretor de larvas cultivadas in vitro (fenómeno mediado por IgE) y asma fue altamente significativa pudiendo responder al mecanismo patogénico que postula este autor. Además, debemos tener en cuenta que la migración larvaria provoca la sensibilización del huésped a los Ag E/S con aumento de IgE específica. Esta se une a la membrana de los mastocitos bronquiales/alveolares permitiendo la liberación de mediadores que inducen inflamación de la mucosa bronquial y consecuentemente, el síndrome asmático.

Los pacientes con asma tuvieron reactividad cutánea a los alérgenos habituales, pero no fue significativamente diferente de la reactividad de la población control. Por el contrario, la reactividad cutánea al Ag. E/S de los pacientes con asma fue significativamente diferente respecto a la población control (Tabla 2). Si bien estos resultados no demuestran una relación causal, evidencian una asociación significativa entre hipersensibilidad cutánea al Ag E/S de *T. canis* y el cuadro de asma. No fue posible realizar pruebas de broncoprovocación porque no estaban explícitas en el consentimiento de los pacientes bajo estudio ya que no existen en la literatura consultada antecedentes de pruebas de broncoprovocación con Ag E/S de *T. canis* y se consideró de riesgo para los pacientes.

Este trabajo demuestra una clara asociación entre asma y toxocarosis, considerando necesario incluir esta parasitosis en el diagnóstico diferencial de cuadros asmáticos, siendo necesaria la determinación de IgE e IgG antitoxocara para detectar este tipo de pacientes.

Agradecimientos: Este trabajo ha sido subsidiado por la Comisión de Investigaciones Científicas de la provincia de Buenos Aires, la Universidad Nacional de La Plata y por la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica.

Bibliografía

- Glickman L, Schantz P and Cypess R. Canine and human toxocariasis: review of transmission, pathogenesis and clinical disease. *J Am Vet Med Assoc* 1979; 175: 1265-9.
- Barriga O. A critical look at the importance, prevalence and control of toxocariasis and the possibilities of immunological control. *Vet Parasitol* 1988; 29: 195-234.
- Glickman L and Schantz P. Epidemiology and pathogenesis of zoonotic toxocariasis. *Epidemiol Rev* 1981; 3: 230-50.
- Tardío E, Roldan M, Valles A y Ferrer S. Síndrome de larva migrans visceral. *Arch Pediatr* 1982; 33: 431-40.
- Schantz P. Toxocara larva migrans now. *Am J Trop Med Hyg* 1989; 41: 21-34.
- De Savigny D. In vitro maintenance of *Toxocara canis* larvae and a simple method for the production of *Toxocara* ES antigen. *J Parasitol* 1975; 61: 781-2.
- Badley J, Grieve R, Bowman D, Glickman L and Rockey J. Analysis of *Toxocara canis* larval excretory-secretory antigens. *J Parasitol* 1987; 73: 593-600.
- Kayes SG. Human toxocariasis and the visceral migrans syndrome: correlative immunopathology. *Chem Immunol* 1997; 66: 99-124.
- Page A, Rudin W, Fluri E, Blaxter M and Maizels R. *Toxocara canis*: a labile antigenic surface coat overlying the epicuticle of infective larvae. *Exp Parasitol* 1992; 75: 72-86.
- Maizels R and Robertson B. *Toxocara canis*: secreted glycoconjugate antigens in immunobiology and immunodiagnosis. In: Parasitic Nematodes. Ed. Taylor and Francis Ltd, 1991: 95-115.
- Basualdo J, Minvielle M Pezzani B and Niedfeld G. Relationship between parasitological inoculum and immunologic parameters in experimental toxocariasis. *Zbl Bakt* 1995; 282: 465-73.
- Schantz P and Glickman L. Roundworms in dogs and cats; veterinary and public health considerations. *Compendium on Continuing Education* 1981; 3: 773-84.
- Petithory J, Beddok A and Quedoc M. Ascariasis zoonoses: visceral larva migrans syndrome. *Bull Acad Natl Med* 1994; 178: 635-45.
- Glickman L, Schantz P, Dombroske R and Cypess R. Evaluation of serodiagnostic tests for visceral larva migrans. *Am Trop Med Hyg* 1978; 27: 492-8.
- Guillen-Llera J, Aguila de la Puente C y Cuellar del Hoyo C. Inmunodiagnóstico de la larva migratoria visceral por ELISA. *Rev Iber Parasitol* 1985; 45: 93-4.
- Portus M, Riera C y Prats G. A serological survey of toxocariasis in patients and healthy donors in Barcelona. *Eur J Epidemiol* 1989; 5: 224-7.
- Espana A, Serna M, Rubio M, Redondo P y Quintanilla E. Secondary urticaria due to toxocariasis: possibly caused by ingesting raw cattle meat? *J Invest Allergol Clin Immunol* 1993; 3: 51-2.
- Jacquier P, Gottstein B, Stingelin Y and Eckert J. Immunodiagnosis of toxocariasis in humans: evaluation of a new enzyme-linked immunosorbent assay kit. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 1831-5.
- Hotez P. Visceral and ocular larva migrans. *Seminars in Neurology* 1993; 13: 175-9.
- Magnaval J, Fabre R, Maurières P, Charlet J and Larrard B. Evaluation of an immunoenzymatic assay detecting specific anti-toxocara immunoglobulin E for diagnosis and posttreatment follow-up of human toxocariasis. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 2269-74.
- Smith H. Antibody reactivity in human toxocariasis. In: *Toxocara and Toxocariasis*. Ed. Lewis and Maizels. London 1993; 91-110.
- Golab E and Dzbenski T. Utilization of ELISA IgE method in diagnosis of Toxocariasis in humans. *Med Dosw Mikrobiol* 1993; 45: 511-5.
- Genchi C, Falagiani P, Riva G, Tinelli M, Brunello F, Boero M and Almaviva M. IgE and IgG antibodies in *Toxocara canis* infection. A clinical evaluation. *Ann Allergy* 1988; 61: 43-46.
- Varga EM, Auer H, Zach M. Toxocariasis in a 5-year old boy-manifesting as bronchial asthma and behavioral disorder. *Klin Pediatr* 1998; 210: 128-31.

25. Magnaval J. Elements nouveaux dans la semiologie des larvas migrans viscerales. *La Press Med* 1987; 16: 151-4.
26. Buijs J, Lokhorst W, Robinson J and Nijkamp F. *Toxocara canis* induced murine pulmonary inflammation: analysis of cells and proteins in lung tissue and bronchoalveolar lavage fluid. *Par Immunol* 1994; 16: 1-9.
27. Desowitz R, Rudoy R and Barnwell J. Antibodies to canine helminth parasites in asthmatic and nonasthmatic children. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1981; 65: 361-6.
28. Taylor M, O'connor P, Keane C, Mulvihill E and Holland C. The expanded spectrum of toxocaral disease. *Lancet* 1988; 26: 692-5.
29. Windelborg Nielsen B, Lind P, Hansen B, Reimert C, Nansen P and Schiotz P. Immune response to nematode exoantigens: sensitizing antibodies and basophil histamine release. *Allergy* 1994; 49:427-35.
30. De Falco A, Rigazzi G, Ghiani H, Basualdo J, Niedfeld G, Minvielle M y Ciarmela L. Síndrome asmático en toxocarosis. *Arch Arg Alergia e Inmunología Clínica* 1996; 27: 221-2.
31. Niedfeld G, Pezzani B, Minvielle M and Basualdo J. Presence of lipids in the secretory/excretory product from *Toxocara canis*. *Vet Parasitol* 1993; 51: 155-8.
32. Lowry O, Rosebrough N, Farr A and Randall R. Protein measurement with the Folin Phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193: 265-75.
33. Lenn J, Lawlor J and Donald P. Asma: En: Manual de Alergia e Inmunología. Autores Lawlor G and Fischer T. Ed Salvat 1990; 6: 139-201.
34. Smith H. Immune evasion and immunopathology in *Toxocara canis* infection. Parasitic Nematodes, De Taylor and Francis Ltd, London, 1991: 116-139.
35. Lelong M, Wattré P, Vaudour G, Bras C, Bouvier C et Drain J. Quels problèmes posent actuellement les toxocaroses de l'enfant? *Allergie et Immunologie* 1986; 9: 23-7.
36. Feldman G and Worth Parker H. Visceral larva migrans associated with hypereosinophilie syndrome and the onset of severe asthma. *An Int Med* 1992; 116: 838-40.
37. Bourée P, Grimault E, Fromentin J, Tandjaoui-Lambiotte H et Battesti J. Larva migrans viscerale de l'adulte avec manifestations pulmonaires sévères. *Presse Med* 1997; 36: 70-2.
38. Buijs J, Borsboom G, Renting M, Hilgersom W, van Wieringen J, Jansen G and Neijens J. Relationship between allergic manifestations and *Toxocara* seropositivity: a cross-sectional study among elementary school children. *Eur Respir J* 1997; 10: 1467-75.
39. Glickman L, Magnaval J, Domanski L, Shofer F, Lauria S, Gottstein B and Brochier B. Visceral larva migrans in french adults: a new disease syndrome? *Am J Epidemiol* 1987; 125: 1019-34.
40. Arias-Irigoyen J and Senet-Sanchez C. Toxocariasis: a cause of hyper IgE and eosinophilia. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1995; 5: 232-4.
41. Buijs J, Borsboom G, van Gemund J, Hazebroek A, van Dongen P, van Knapen P and Neijens H. *Toxocara* seroprevalence in 5 year-old elementary schoolchildren: relation with allergic asthma. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 839-47.
42. Minvielle M, Taus R, Ciarmela L, Raffo A, Niedfeld G y Basualdo J. Seroprevalencia de toxocarosis en un Banco de Sangre de Gualeguaychú (Entre Ríos). *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 57: 58-9.
43. Bellegarde E, Santillán G, Corrado C, Deodatto E y Gutiérrez A. Solicitud de inmunodiagnóstico de Larva Migrante Visceral en el Hospital Muñiz. Iº Cong. Argentino de Parasitosis, Cultura y Medio Ambiente. Buenos Aires 1989.
44. Guardis M, Archelli S, Fonrouge R y Radman N. Toxocarosis en personas mayores de 15 años de edad. II Jornadas de Zoonosis Bacterianas y Parasitarias, Buenos Aires, 1997.
45. Kosubsky L, Bethencourt A, Bellini C, Medina P y Vescina C. Incidencia de Anticuerpos antitoxocara en una población hospitalaria. XIII Congreso Latinoamericano de Parasitología. Cuba, 1997.

*Un hecho sólo es acto
Cuando antes de ser acto ha sido idea.*

Salvador de Madariaga (1886-1978)