

## TOXOCARA CANIS Y ASMA BRONQUIAL

MARIA DE LOS ANGELES LOPEZ<sup>1</sup>, MARIA V. BOJANICH<sup>2</sup>, JUAN M. JACOBACCI<sup>3</sup>,  
CLARA SERCIC<sup>3</sup>, ALICIA MICHELINI<sup>3</sup>, JOSE M. ALONSO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Area de Inmunología, Instituto de Medicina Regional, Universidad Nacional del Nordeste, Resistencia, Chaco;

<sup>2</sup>Area de Microbiología, Facultad de Ciencias Exactas Naturales y Agrimensura, Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes; <sup>3</sup>Servicio de Neumonología, Hospital Pediátrico Dr. Avelino Castelán, Resistencia, Chaco

**Resumen** A fin de evaluar la relación entre la infección por *Toxocara canis* y los síntomas del asma bronquial en niños de una región subtropical con alta prevalencia de toxocariosis, se estudiaron 47 niños con asma y 53 sin asma como grupo control. Se efectuó el examen físico completo, registrándose datos clínicos y epidemiológicos. En los niños con asma se categorizó el patrón de presentación, frecuencia y gravedad de los síntomas con una escala de I a IV. Se investigó la presencia de anticuerpos anti-*Toxocara canis* en ambos grupos mediante el método de ELISA en fase sólida, empleando antígeno de excreción/secreción y se efectuó dosaje de Ig E total. Los resultados muestran una seropositividad del 55% en el total de los niños, del 57.4% en los niños con asma y del 52.8% en los controles. En los niños con sintomatología más grave (grado II, III y IV) hubo un 67.7% de seropositivos, mientras que en los niños con síntomas de grado I la seropositividad fue de 37.5% ( $p = 0.0470$ ). La infección por *T. canis* actuaría como un co-factor agravante de los síntomas del asma bronquial.

**Palabras clave:** *Toxocara canis*, asma, niños, anticuerpos, enzimoimmunoensayo

**Abstract** *Toxocara canis* and bronchial asthma. In order to evaluate the association between the infection by *Toxocara canis* and the symptoms of asthma in children from a subtropical region with high prevalence of toxocariosis, 47 asthmatic children and 53 non-asthmatics as a control group were studied. A complete physical examination was performed and clinical and epidemiological data were registered. In asthmatic children the frequency and severity of symptoms were classified in grades I to IV. The presence of anti-*Toxocara canis* antibodies in both groups was evaluated employing a solid phase ELISA method with excretion/secretion antigens, and total Ig E was also measured. Results showed a total seropositivity of 55%, 57.4% in children with asthma and 52.8% in the control group. Among asthmatics with severe symptoms (grade II, III and IV), there was a 67.7% of seropositivity while in children with symptoms of grade I there was a 37.5% ( $p = 0.0470$ ). The infection with *T. canis* could act as a co-factor increasing the severity of the symptoms of bronchial asthma.

**Key words:** *Toxocara canis*, asthma, children, antibodies, enzyme immunoassay

La toxocariosis humana es una zoonosis cuyo agente etiológico más frecuente es *Toxocara canis*, nematodo ascárido propio de los cánidos que accidentalmente infecta al hombre. El modo de infección principal es a través de la ingesta de huevos que contienen el segundo estadio larval (L<sub>2</sub>), generalmente a partir del medio ambiente contaminado<sup>1</sup>.

En la región noreste de Argentina la toxocariosis humana tiene alta prevalencia, demostrada previamente en estudios realizados por este grupo de trabajo en niños

en buen estado de salud de la ciudad de Resistencia<sup>2</sup>, en adultos sanos<sup>3</sup>, en niños con eosinofilia superior al 10%<sup>4</sup> de la misma ciudad, y en niños carenciados de la ciudad de Corrientes<sup>5</sup>.

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas, caracterizada por síntomas variables y recurrentes, con obstrucción del flujo aéreo e hiperreactividad bronquial, que se manifiesta en sujetos susceptibles como respuesta a variados estímulos. En algunas personas puede ocurrir fibrosis de la membrana basal y remodelado de la arquitectura bronquial, lo cual contribuye a la persistencia de los trastornos en la función pulmonar<sup>6</sup>.

Varios autores estudiaron el potencial efecto que podría tener *T. canis* sobre el asma, debido a su paso por pulmón durante el ciclo de infección, pero los estudios epidemiológicos a nivel poblacional revelaron resultados

Recibido: 9-X-2008

Aceptado: 1-VII-2009

**Dirección postal:** Dra. María de los Ángeles López, Instituto de Medicina Regional, Universidad Nacional del Nordeste, Av. Las Heras 727, 3500 Resistencia, Chaco, Argentina  
Fax: (03722) 422793 e-mail: jmalonso@medreg.unne.edu.ar

contradictorios. Algunos mostraron ausencia de correlación<sup>7</sup>, mientras que otros demostraron una asociación significativa<sup>8</sup>, y aun cuando la toxocariosis no estaría causalmente asociada al asma, ciertas moléculas derivadas del helminto podrían incidir sobre su sintomatología, particularmente en sujetos de áreas endémicas reiteradamente expuestos al agente y al riesgo de infecciones<sup>9</sup>. Ante ello, el propósito de este trabajo fue investigar en un área con alta prevalencia de infección humana por *T. canis* si ésta se asocia con el asma y/o si contribuye a modificar la gravedad de sus síntomas, para lo cual se evaluó la infección por este helminto en niños con diagnóstico clínico de asma bronquial y en niños no asmáticos de la misma área geográfica como grupo control, relacionando luego la gravedad de los síntomas de asma con la presencia de anticuerpos anti-*T. canis*.

## Materiales y métodos

Se estudiaron niños de ambos sexos con edades comprendidas entre 3 y 13 años residentes en la Ciudad de Resistencia, Chaco y en áreas cercanas, que concurren para la consulta a los Consultorios Externos del Hospital Pediátrico Dr. Avelino Castelán de dicha ciudad. Se consideró niño con asma a aquel que presentaba bronco-obstrucción, sibilancias, disnea, sensación de opresión torácica, tos y expectoración, desencadenados por estímulos diversos, con peso y talla acorde a la edad y sin evidencias clínicas de otras enfermedades. Como grupo control se consideró a los niños de edad, condición socio-económica y lugar de residencia semejantes a los anteriores, pero que no presentaban signos o síntomas de asma bronquial.

Se efectuó el examen físico completo de los niños, registrándose en una ficha los datos clínicos y epidemiológicos relacionados con asma. El diagnóstico de asma y la categorización del grado de gravedad de los síntomas se establecieron de acuerdo a los criterios recomendados en el *Expert Panel Report II del National Heart, Lung and Blood Institute*<sup>10</sup>, con base en la historia clínica, el examen físico y la espirometría según la edad, evaluándose el patrón de presentación, frecuencia e intensidad de los síntomas antes del tratamiento.

Grado I: Leve intermitente: Los síntomas aparecen menos de dos veces por semana. Exacerbaciones breves (de pocas horas a pocos días). La intensidad puede variar.

Grado II: Leve pero persistente: Los síntomas se manifiestan más de dos veces por semana pero menos de una vez por día. Las exacerbaciones pueden afectar la actividad.

Grado III: Moderado y persistente: Síntomas diarios. Las exacerbaciones afectan la actividad, ocurren más de dos veces por semana y pueden durar días.

Grado IV: Grave y persistente: Síntomas continuos. Actividad física limitada. Exacerbaciones frecuentes.

Los pacientes y los controles asintomáticos fueron incorporados al estudio con el consentimiento informado de los padres y el protocolo de trabajo fue aprobado por el Comité de Bioética de la Institución.

En ambos grupos se investigó la presencia de anticuerpos anti-*Toxocara canis* por el método de ELISA en fase sólida, según técnica antes descrita<sup>3</sup>. El método cumplió con los siguientes parámetros de calidad: Sensibilidad del 92.1%, Especificidad del 87.5% y se consideró como positivo todo

suero con título de Ig G igual o mayor a la dilución 1/80<sup>4</sup>. El dosaje de la Ig E total se efectuó por enzoinmuno ensayo en fase sólida empleando reactivos de origen comercial (*Syntron Bioresearch, Inc. - USA*).

El análisis estadístico de los datos se realizó por medio del cálculo de Odds Ratio para medir fuerza de la asociación y el test de Chi cuadrado para comparación de las proporciones, considerando una  $p < 0.05$  como estadísticamente significativa. Los cálculos se efectuaron mediante el programa *Epi-Info*, versión 6.0.

## Resultados

Se estudiaron 47 niños con asma (31 varones) con edad promedio de  $7 \pm 3.1$  años y 53 niños no asmáticos (23 varones) con edad promedio de  $8 \pm 3.2$  años como grupo control.

La serología para *Toxocara canis* fue positiva en el 55% del total de los niños estudiados, en el 57.4% de los niños con asma (27/47) y en el 52.8% (28/53) de los niños del grupo control ( $p = 0.6401$ ); OR = 1.21 (IC 95% = 0.51-2.87). En la Tabla 1 se presentan los datos de seropositividad para ambos grupos separados en dos franjas etarias por arriba y por debajo de la mediana de edad (7, en los dos grupos).

Entre los 47 sintomáticos se encontró que 16 tenían síntomas de asma de grado I, 10 de grado II, 19 de grado III y 2 de grado IV. Al analizar la relación entre la seropositividad para *Toxocara* y la intensidad de los síntomas de asma, se encontró que en los niños con sintomatología grave (grados II, III y IV) hubo un 67.7%

TABLA 1.- Seropositividad para *T. canis* en niños con asma y en controles asintomáticos, agrupados por edad

Edad	Niños con asma (n = 47)	Controles (n = 53)
Menor de 8 años (n = 54)	15/27	14/27
Mayor de 7 años (n = 46)	12/20	14/26

TABLA 2.- Valores medios de Ig E total en niños con asma y en controles asintomáticos, y su relación con la infección por *T. canis*

	Seropositivos (n = 55)	Seronegativos (n = 45)	p
Niños con asma (n = 47)	983 ± 757 UI/ml (n = 27)	977 ± 866 UI/ml (n = 20)	0.9830
Controles (n = 53)	568 ± 599 UI/ml (n = 28)	272 ± 445 UI/ml (n = 25)	0.0480

de seropositivos (21/31), mientras que en los niños con síntomas de grado I la seropositividad fue de 37.5% (6/16) ( $p = 0.0470$ ).

El valor promedio de Ig E total en el grupo sintomático fue de  $980 \pm 787$  UI/ml, mientras que en el grupo control fue de  $437 \pm 547$  UI/ml. Los valores medios de Ig E total en relación con la serología para *T. canis* en ambos grupos se presentan en la Tabla 2.

## Discusión

El objetivo principal de este trabajo fue evaluar el efecto de la infección por *Toxocara canis* sobre el asma bronquial, en población infantil de una región subtropical con alta prevalencia de toxocariosis. Los resultados muestran altos porcentajes de infección en el grupo de sintomáticos así como en el grupo control, sin diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, ni tampoco en relación con la edad. Como ya fuera antes señalado, la población de la ciudad de Resistencia presenta altos niveles de infección aun entre adultos sanos y con buen nivel socio-sanitario<sup>3</sup>, por lo que los valores encontrados en esta serie están dentro de lo esperado. Este hallazgo coincide con lo informado por Sharghi y col., quienes en un estudio clínico de casos-controles observaron que la infección con huevos de *T. canis* no se asocia significativamente con el asma<sup>7</sup> y con los de Zacharasiewicz y col., quienes encontraron que la seroprevalencia de infección por *Toxocara* en pacientes con hiper-reactividad bronquial no era mayor que la del grupo control<sup>11</sup>. Contrariamente, varios autores obtuvieron resultados que demuestran asociación estadísticamente significativa entre la infección por *T. canis* y la ocurrencia de asma bronquial; por ejemplo, Minvielle y col.<sup>12</sup>, Chan y col.<sup>13</sup> y Kuk y col.<sup>14</sup>.

Es conocido que los helmintos inducen la producción de Ig E en proporción mayor a la de las otras clases de inmunoglobulinas, siendo parte de esta respuesta específica contra el helminto, pero también ocurre una estimulación policlonal que aumenta la reactividad a los alérgenos ambientales<sup>15</sup>. Oteifa y col. investigaron la asociación de la infección por *Toxocara* con dos enfermedades comunes en niños, el asma bronquial y la urticaria crónica. Los niños seropositivos tenían un aumento significativo en la Ig E específica anti *T. canis* y en los niveles de eosinofilia comparados con la población control, lo que es interpretado por los autores como una contribución de los antígenos parasitarios a la sensibilización<sup>16</sup>. En nuestro estudio encontramos valores muy altos de Ig E total en todos los sintomáticos, independientemente de la presencia o ausencia de infección por *T. canis*, mien-

tras que en el grupo control la media de los seronegativos fue comparativamente menor que la de los seropositivos, aunque con baja significación estadística, probablemente debido a la gran dispersión de los valores encontrados o al tamaño de la muestra.

Cooper refiere que los individuos con infecciones helmínticas agudas presentan frecuentemente signos alérgicos, mientras lo contrario sucede en los casos de infecciones crónicas<sup>17</sup>. Sin embargo, como la metodología aplicada en nuestro trabajo no permite distinguir entre infección reciente o pasada por *T. canis*, sólo podemos señalar una asociación estadística levemente significativa entre la seropositividad con la intensidad de los síntomas de asma. Esto coincidiría con lo propuesto por Buijs y col. acerca de que los antígenos de *Toxocara* pueden cumplir un rol en la evolución del asma por estimulación policlonal de la producción de Ig E, contribuyendo así a la exacerbación del asma y posiblemente también al eczema en sujetos con predisposición<sup>18</sup>. Estos autores proponen que los alérgenos ambientales y los antígenos del parásito estimularían la respuesta inmune de una manera similar, induciendo la conversión de los linfocitos  $Th_0$  en  $Th_2$  y la producción de IL-4 e IL-5. En condiciones normales la subpoblación  $Th_1$  ejerce regulación negativa sobre la actividad  $Th_2$ , pero en individuos con susceptibilidad el balance entre ambas subpoblaciones estaría alterado, no produciéndose la regulación negativa sobre  $Th_2$ ; a esto se suma la capacidad de *Toxocara* de sobrevivir en el huésped por largos periodos de tiempo generando un prolongado estímulo sobre las células  $Th_2$  y la producción de Ig E. En igual sentido, trabajos experimentales con modelos de ratón realizados por Pinelli y col. demostraron que la presencia del helminto induce una inflamación pulmonar crónica e hiper-reactividad de las vías aéreas, y que la infección provoca una exacerbación de la inflamación en respuesta a la ovoalbúmina<sup>19, 20</sup>. Los resultados obtenidos en el presente trabajo con sujetos naturalmente infectados corroborarían dichos hallazgos, concluyéndose que la infección por *Toxocara canis* sería un estímulo que podría exacerbar la sintomatología del asma.

Serán de gran interés futuros estudios para observar si el tratamiento antihelmíntico produce una mejoría en la evolución del asma, en el caso de pacientes infectados de áreas endémicas y expuestos reiteradamente al riesgo de infección por *T. canis*.

**Agradecimientos:** Este trabajo fue financiado con fondos otorgados por la Fundación Alberto J. Roemmers y por la Secretaría General de Ciencia y Técnica de la Universidad Nacional del Nordeste, ambos de Argentina.

**Conflicto de intereses:** Ninguno a declarar.

## Bibliografía

1. Magnaval JK, Glickman L, Dorchies P, Morassin B. High-lights of human toxocaríasis. *The Korean Journal of Parasitology* 2001; 39: 1-11.
2. Alonso JM, Bojanich MV, Chamorro M, Gorodner J. Toxocara seroprevalence in children from a subtropical city in Argentina. *Rev Inst Med Trop S. Paulo* 2000; 42: 235-7.
3. 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: 1-2.
4. López MA, Martín G, Chamorro MC, Alonso JM. Toxocaríasis en niños de una región subtropical. *Medicina (Buenos Aires)* 2005; 65: 226-30.
5. Bojanich MV, López MA, Fernández GJ, Azula L, Alonso JM. Infección por *Toxocara canis* en población infantil vulnerable del noreste de Argentina. *Enf Emerg* 2008; 10: 84-7.
6. National Heart, Lung and Blood Institute. Expert Panel Report III. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda: *NIH publication N° 07-4051*, 2007, p 12-26.
7. Sharghi N, Schantz P, Caramico L, et al. Environmental exposure to *Toxocara* as a possible risk factor for asthma: A clinic-based case-control study. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 111-6.
8. Ferreira MU, Rubinsky-Elefant G, de Castro TG, et al. Bottle feeding and exposure to *Toxocara* as risk factors for wheezing illness among under-five Amazonian children: a population-based cross-sectional study. *J Trop Pediatr* 2007; 53: 119-24.
9. Cooper PJ. *Toxocara canis* infection: an important and neglected environmental risk factor for asthma?. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 551-3.
10. National Heart, Lung and Blood Institute. Expert Panel Report II: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. *NIH publication N° 97-4053*, 1997. p 15-22.
11. Zacharasiewicz A, Auer H, Brath H. *Toxocara* and bronchial hyper reactivity – Results of a seroprevalence study. *Wien klin wochenschr* 2000; 112: 922-6.
12. Minvielle MC, Niedfeld G, Ciarmela ML. Asma y toxocarosis encubierta. *Medicina (Buenos Aires)* 1999; 59: 243-8.
13. Chan PW, Anuar AK, Fong MY. *Toxocara* seroprevalence and childhood asthma among Malaysian children. *Pediatrics international* 2001; 43: 350-4.
14. Kuk S, Ozel E, Oquztürk H, Kirkil G, Kaplan M. Seroprevalence of *Toxocara* antibodies in patients with adult asthma. *South Med J* 2006; 97: 719-22.
15. Lynch NR, Goldblatt J, Le Souéf PN. Parasite infections and the risk of asthma and atopy. *Thorax* 1999; 54: 659-60.
16. Oteifa NM, Moustafa MA, Elgozamy BM. Toxocaríasis as a possible cause of allergic disease in children. *J Egypt Soc Parasitol* 1998; 28: 365-72.
17. Cooper PJ, Nutman TB. Ig E and its role in parasitic helminth infection: implications for anti-Ig E based therapies. En: Fick RB, Jardieu P (eds). *Ig E and anti Ig E therapy in asthma and allergic disease. Lung biology in health and disease*. New York: Marcel Dekker, 2002, p 409-25.
18. Buijs J, Borsboom G, Renting M, et al. Relationship between allergic manifestations and toxocara seropositivity: a cross-sectional study among elementary schoolchildren. *Eur respir J* 1997; 10: 1467-75.
19. Pinelli E, Brandes S, Dormans J, Gremmer E, van Loveren H. Infection with the roundworm *Toxocara canis* leads to exacerbation of experimental allergic airway inflammation. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 649-58.
20. Pinelli E, Brandes S, Dormans J, Fonville M, Hamilton CM, der Giessen J. *Toxocara canis*: effect of inoculum size on pulmonary pathology and cytokine expression in BALB/c mice. *Exp Parasitol* 2007; 115: 76-82.

-----

*Un autor, cuanto más famoso, menos leído. ¡Ya me quisiera yo como poeta la fama de Barco de Centenera, cuya obra, estoy seguro, sólo pudo ser leída por su propio autor! Literatos, desconfiemos de las reputaciones... Todo acaba en el panteón y en un rincón de biblioteca.*

Juan Carlos Dávalos (1885-1959)

*Reflexiones de un bibliotecario (Airampo, 1925). Poesía, prosa: cuentos, notas, ensayos, relatos. Salta: Hernán Javier Dávalos y Arturo Dávalos, 2001. p 161*