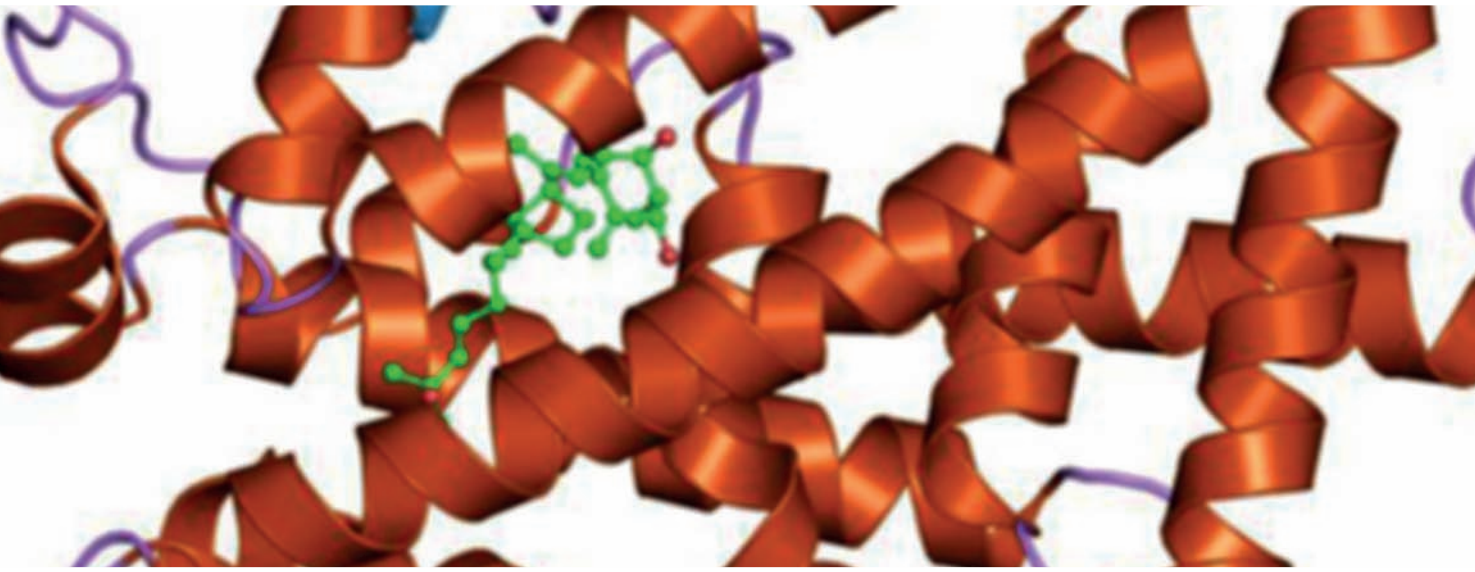
ISSN 1515-9825

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica

Publicación trimestral y suplementos - Volumen 49 - Número 2 - Año 2018



EDITORIAL

Editorial

ARTÍCULO DE REVISIÓN

La importancia de la vitamina D en asma y enfermedades inflamatorias crónicas de origen alérgico

ARTÍCULOS ORIGINALES

Estudio de la relación entre el nivel de vitamina D e IgE séricas en pacientes que padecen urticaria crónica de causas autoinmune y no autoinmune

Caracterización bioquímica de un preparado de gammaglobulina subcutánea

Publicación Oficial de

AAAeIC
Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica

Sociedad Chilena de Alergia e Inmunología

Sociedad Paraguaya de Alergia, Asma e Inmunología

Sociedad Peruana de Inmunología y Alergia

SUAAI
Sociedad Uruguaya de Alergia, Asma e Inmunología

TODO CAMBIA CUANDO SE RESPIRA VIDA.

Línea RESPIRATORIA PHOENIX

neumoterol
BUDESONIDE - FORMOTEROL

CLAVULOX
amoxicilina + ácido clavulánico 500 mg/1g

NEUMOTIDE
FLUTICASONA + SALMETEROL

ROLAST
MONTELUKAST

neumotex bronquial
BUDESONIDE

neumotex nebu
BUDESONIDE

Ambril®
AMBROXOL

Aeroxina®
CLARITROMICINA

Aeroxina® UD
CLARITROMICINA

ISMIGEN®
INMUNOESTIMULANTE SUBLINGUAL

PRESENTACIONES:

- **Neumoterol 200:** envases con 60 y 120 cápsulas con polvo para inhalar
  Neumoterol 400: envases con 60 cápsulas con polvo para inhalar
- **Clavulox 1g:** envases con 14 comprimidos recubiertos
  Clavulox 500 mg: envases con 14 comprimidos recubiertos
- **Neumotide 125mcg /25mcg:** Aer. x 120 Dosis
  Neumotide125mcg /25mcg: Aer. x 120 Dosis c/Aerocámara
  Neumotide 250mcg /25mcg: Aer. x 120 Dosis
- **Rolast 10 mg:** envases con 30 comprimidos recubiertos
  Rolast 4 y 5 mg: envases con 30 comprimidos masticables
- **Neumotex Nebu:** envases con 20 ml de suspensión para nebulizar (100mg/100ml)
- **Ambril:** Jarabe x 120 ml (5 ml / 15 mg).
- **Aeroxina:** envases con 500 mg x 16 comprimidos.
  Aeroxina: envases con 250mg/5ml, polvo para suspensión oral x 60ml.
- **Aeroxina UD:** envases con 500 mg x 5 / 8 / 10 comprimidos recubiertos de Liberación Prolongada
- **Neumotex Bronquial:** Aerosol 200 mcg por 100 dosis (c/s aerocámara) Aerosol 200 mcg por 200 dosis
- **Ismigen:** Lisado bacteriano liofilizado x 10 comprimidos sublinguales

PAMI IOMA

Material exclusivo para uso de profesionales de la salud. Para mayor información comuníquese al 0800-222-0818 / 011 4489-8300 / info@phoenix.com.ar
Laboratorio Elea Phoenix S.A. Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos N° 2809 (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires.

fidelia

www.respiroonline.com.ar

AAIC

Editores
Juan Carlos Muiño, Daniel O. Vazquez

Editores Asociados
Adrián Kahn, Gabriel Gattolin

Secretarios de Redacción
Julio Orellana, Mónica Marocco, Cora Onetti

Comité Consultivo

Ansotegui, Ignacio J. (España)
Ardusso, Ledit R. F. (Rosario)
Báez, José Ricardo (Mendoza)
Beltramo, Dante (Córdoba)
Bottasso, Oscar (Rosario)
Bózzola, Martín (Buenos Aires)
Calvo Gil, Mario (Chile)
Cejas, Arturo Hugo (Córdoba)
Crisci, Carlos D. (Rosario)
Curet, Carlos A. (Córdoba)
Docena, Guillermo H. (La Plata)
Gargiulo, Pascual Ángel (Mendoza)
Isasi, Sadí Cossy (Córdoba)
Juárez, Claudio Patricio (Córdoba)
Juncos, Luis (Córdoba)
Lozano, Alejandro (Córdoba)
Máspero, Jorge F. (Buenos Aires)
Neffen, Hugo E. (Santa Fe)
Parisi, Claudio A. S. (Buenos Aires)
Penissi, Alicia Beatriz (Mendoza)
Saranz, Ricardo J. (Córdoba)
Schuhl, Juan F. (Uruguay)
Serra, Horacio M. (Córdoba)

Esta publicación es propiedad de la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica.

Registro de propiedad intelectual en tramite

Publicación indexada en LILACS, LATINDEX y THOMSON REUTERS

ISSN 1515-9825

Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica. Fundada el 11 de mayo de 1949.
Personería Jurídica Insp. de Justicia N° C.594ª
Afiliada a la International Association of Allergology and Clinical Immunology y a la European Academy of Allergology and Clinical Immunology.

Moreno 909 | (CI091AAS) Ciudad Autónoma de Buenos Aires | Rep. Argentina
Tel: +54-11-4334-7680/4331-7356 | Fax: +54-11-4334-7680
secretaria@aaaeic.org.ar | aaaeic@aaaeic.org.ar | http://www.archivos.alergia.org.ar

La revista *Archivos de Alergia e Inmunología Clínica* tiene frecuencia trimestral y publica trabajos relacionados con la alergia y la inmunología en su más amplio sentido. El contenido de los artículos es responsabilidad directa de sus autores y no necesariamente refleja la opinión del Consejo Editorial. En la elección del material publicado se provee información correcta y actualizada, pero la continua evolución de la medicina hace que el médico en última instancia sea quien evalúe si ella es válida y adecuada para un paciente.
Tampoco se asume ningún tipo de responsabilidad científica o jurídica de los productos o servicios publicitados ni se responderá a quejas realizadas por los respectivos responsables.

Producción editorial, comercial y gráfica PUBLICACIONES LATINOAMERICANAS S.R.L.
Piedras 1333 2° C (C1240ABC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires | Argentina
tel./fax (5411) 4362-1600 | e-mail info@publat.com.ar | http://www.publat.com.ar

SUMARIO

Summary

EDITORIAL | EDITORIAL

69

EDITORIAL

Editorial

Juan Carlos Muiño

ARTÍCULO DE REVISIÓN
REVIEW ARTICLE

70

LA IMPORTANCIA DE LA VITAMINA D EN ASMA Y ENFERMEDADES INFLAMATORIAS CRÓNICAS DE ORIGEN ALÉRGICO

The importance of Vitamin D in asthma and chronic inflammatory diseases of allergic origin

Julio César Orellana, Juan Carlos Muiño

ARTÍCULOS ORIGINALES
ORIGINAL ARTICLES

74

ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE EL NIVEL DE VITAMINA D E IGE SÉRICAS EN PACIENTES QUE PADECEN URTICARIA CRÓNICA DE CAUSAS AUTOINMUNE Y NO AUTOINMUNE

Study of the relationship between vitamin D and IgE levels in sera of patients who suffers chronic urticaria the autoimmune and non-autoimmune origins

Cecilia Pérez, Gloria Dozo, Paola Ferrero, Julio Orellana, Juan Carlos Muiño

81

CARACTERIZACIÓN BIOQUÍMICA DE UN PREPARADO DE GAMMAGLOBULINA SUBCUTÁNEA

Biochemical characterization of subcutaneous gamma globulin

Adriana I. Oviedo, Noelia Bosio, Romina Rodríguez, Hugo A. Guglielmone, María E. Bernardi, María S. Vitali

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS
BIBLIOGRAPHIC COMMENTS

86

REVISIÓN SISTEMÁTICA: PRÁCTICAS TEMPRANAS EN LA ALIMENTACIÓN INFANTIL Y RIESGO DE ALERGIA AL TRIGO

Systematic review: early infant feeding practices and the risk of wheat allergy

Comentario a cargo del Dr. Mauricio Alejandro Rojas

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES
RULES OF PUBLICATIONS

88

SUMARIO ANALITICO

Analytical summary

EDITORIAL

EDITORIAL

Juan Carlos Muiño

ARTÍCULO DE REVISIÓN

LA IMPORTANCIA DE LA VITAMINA D EN ASMA Y ENFERMEDADES INFLAMATORIAS CRÓNICAS DE ORIGEN ALÉRGICO

Julio César Orellana, Juan Carlos Muiño

ARTÍCULOS ORIGINALES

ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE EL NIVEL DE VITAMINA D E IGE SÉRICAS EN PACIENTES QUE PADECEN URTICARIA CRÓNICA DE CAUSAS AUTOINMUNE Y NO AUTOINMUNE

Introducción. La vitamina D posee actividad inmunorregulatoria. Actualmente se ha incrementado la evidencia que demuestra la conexión entre la deficiencia/insuficiencia de vitamina D con aumento de la incidencia, severidad y actividad de trastornos inmunológicos e inflamatorios. La urticaria crónica es un trastorno de la piel caracterizado por ronchas recurrentes durante más de 6 semanas seguidas, y se divide en espontánea o inducible por estímulos físicos.

El objetivo de este trabajo fue estudiar la relación que podrían tener los niveles de vitamina D en suero de pacientes con diagnóstico de urticaria crónica espontánea (UCE) que asisten al Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Nacional de Clínicas y compararlos con un grupo control de pacientes sin urticaria.

Material y métodos. Es un estudio descriptivo, prospectivo, donde se estudiaron 27 pacientes con diagnóstico de urticaria crónica espontánea y se los comparó con personas de similar edad y sexo, sin aparente presencia de patología (control normal) (n=16). Luego de confeccionar historia clínica compatible con el diagnóstico. Se controló sexo edad, tiempo de evolución de la urticaria. Se les realizó a ambos grupos test intradérmico de suero autólogo (TISA) y dosajes de vitamina D en suero por electroquimioluminiscencia −separadas en deficientes (<19,9 ng/ml); insuficiente (20 a 29,9 ng/ml) y normal (≥30 ng/ml)−, e IgE sérica total por ELISA.

Resultados. La edad de los pacientes con urticaria fue de 47,36±3,54 años y de los controles, 45,96±3,54 años (NS). El sexo predominante en el grupo urticaria fue el femenino, 18/27 casos, frente a 9/27 casos masculinos. En los controles 11/16 casos fueron femeninos y 5/16 masculinos (NS). El TISA fue positivo en 13/27 casos de UCE y negativo en 14/27, así como en los 16 casos del grupo control, p=0,0011. El nivel de vitamina D fue deficiente en 12/27; insuficiente en 11/27 y normal en 4/27 casos; en los controles 11/16 casos el nivel fue normal, en 4/16 insuficiente y 1/16 deficiente, p=0,0009. El nivel de IgE sérica fue en los controles 28,38±3.93 kU/l (media ± error estándar), UCE TISA(+) 71,08±37,52 kU/l (NS) y UCE TISA(−) 443±171,7 kU/l, Kruskal Wallis, p=0,0057.

Conclusión. Este estudio encontró que los pacientes con UCE tienen valores séricos disminuidos de vitamina D. Son necesarios más estudios acerca del rol de la vitamina D en la patogénesis de la UCE.

Cecilia Pérez, Gloria Dozo, Paola Ferrero, Julio Orellana, Juan Carlos Muiño

CARACTERIZACIÓN BIOQUÍMICA DE UN PREPARADO DE GAMMAGLOBULINA SUBCUTÁNEA

Antecedentes. La GAMMASUB UNC elaborada en el Laboratorio de Hemoderivados - Universidad Nacional de Córdoba, es un medicamento genérico inyectable, cuyo principio activo es la inmunoglobulina normal humana, purificada a partir de una mezcla de donantes de plasma, que posee un amplio espectro de anticuerpos, y es empleada en la terapia de sustitución de anticuerpos en adultos y niños. El presente estudio tiene por objetivo analizar las características fisicoquímicas, biológicas y de seguridad viral en los concentrados de inmunoglobulinas para administración subcutánea, y compararlas con las de un producto comercial disponible en el mercado nacional. Materiales y métodos. Tres lotes de GAMMASUB UNC y dos lotes de producto comercial fueron evaluados de acuerdo a requerimientos regulatorios. Resultados. Las formulaciones analizadas poseen características similares como integridad del fragmento Fc, presencia de todas las subclases de IgG, distribución molecular, niveles bajos de hemaglutininas como también bajas concentraciones de las sustancias procoagulantes, responsables de la mayoría de los eventos tromboembólicos. La ausencia de marcadores virales, la incorporación de un método específico de inactivación viral y el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación y Control durante la elaboración de las inmunoglobulinas demuestran la seguridad de los concentrados con respecto a la transmisión viral. Discusión. El estudio de caracterización de GAMMASUB UNC demostró que la calidad del producto elaborado por el Laboratorio de Hemoderivados cumple con requerimientos de calidad internacionales como el producto comercial de origen extranjero disponible en el mercado nacional.

Adriana I. Oviedo, Noelia Bosio, Romina Rodríguez, Hugo A. Guglielmone, María E. Bernardi, María S. Vitali

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS

REVISIÓN SISTEMÁTICA: PRÁCTICAS TEMPRANAS EN LA ALIMENTACIÓN INFANTIL Y RIESGO DE ALERGIA AL TRIGO

Comentario a cargo del Dr. Mauricio Alejandro Rojas

EDITORIAL

Editorial

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2018;49(2):69

En este número de *Archivos* enfocaremos aspectos de la respuesta inmunológica y su modulación por la vitamina D3, con una revisión sobre los efectos de dicha vitamina y la respuesta alérgica/asmática y su modulación inmunológica a través del calcitriol. Se revisaron aspectos moleculares y de poblaciones de linfocitos, así como acción sobre diversos mecanismos involucrados en la respuesta alérgica del asma, todo lo dicho relacionado con los postulados de Litounja et al., en 2007.

Unido a esta concepción se publica un trabajo sobre urticaria crónica y niveles de vitamina D3. Se conoce que la urticaria crónica afecta a más del 10% de la población mundial. Ella es considerada una enfermedad de las células cebadas que presenta una activación que en muchos casos es un misterio en este campo de la patogenia y tratamiento. Así es que existe un número de propuestas para el tratamiento de la patología, algunas excitantes. La presencia de autoanticuerpos antirreceptor de alta afinidad para IgE o anti-IgE en el suero o plasma de pacientes que la padecen nos sugiere fuertemente su mecanismo autoinmune. Este mecanismo está presente en aproximadamente en el 50% de los pacientes con urticaria crónica.

Se considera que la presencia de autoanticuerpos es indicadora de severidad, ya que se acompañan de resistencia al uso de antihistamínicos. Por ello se han propuesto diversos tratamientos con inmunosupresores, desde ciclofosfamida a ciclosporina A, tacrolimus , anti-IgE, con resultados variados y efectos colaterales importantes.

Un nuevo horizonte representa la modulación por efecto de la vitamina D3. Esta idea fue dejada de lado por muchos años y cobra empuje desde 2012, todo relacionado con los postulados de Litounja et al. en 2007. Por ello se está aquí explorando un elemento fácil de determinar, de bajo costo, y que necesita comprobaciones en muchos lugares de la tierra.

Publicamos nuestra experiencia en Argentina, Córdoba, que demuestra que la deficiencia de vitamina D3 está asociada a severidad, como antes también en nuestro país lo han realizado Orellana et al.

Probablemente sirva para una propuesta que mejore el pronóstico de esta gravosa enfermedad con tratamientos fáciles y simples como sería el uso de vitamina D3 (calcitriol)

Otro de los trabajos que se exponen en la presente edición es el que encabeza la Dra. Adriana Oviedo, funto a sus colaboradores. Su objetivo es presentar un medicamento genérico inyectable, cuyo principio activo es la inmunoglobulina normal humana, purificada a partir de una mezcla de donantes de plasma, que posee un amplio espectro de anticuerpos, y es empleada en la terapia de sustitución de anticuerpos en adultos y niños. En él se revisan las condiciones bioseguridad, su dispensación ***por vía sub cutánea,*** más fácil de realizar. En este trabajo se ha hecho un seguimiento de los efectos adversos de este producto, tales como: capacidad procoaguladora, embolígena, por alteración de la coagulación, integridad de fragmento FC, presencia prácticamente despreciable de hemaglutininas, buenas prácticas de producción, así es que se ajusta a parámetros de calidad requeridos a nivel nacional (ANMAT) e internacional (FDA) coincidiendo con la guía de "Buenas Prácticas de Fabricación y Control" (BPFyC). Esto se refleja por ausencia de marcadores virales y mantenimiento de subclases de IgG en proporciones similares a los niveles en sangre humana. El estudio de caracterización de GAMMASUB UNC demostró que la calidad del producto elaborado por el Laboratorio de Hemoderivados cumple todos los requerimientos de calidad internacionales al compararlo con otro producto extranjero disponible en el mercado nacional. Por ello, la presencia en el mercado de medicamento con un producto confiable, que contiene un amplio espectro de anticuerpos contra agentes infecciosos característicos de la región, lo hace muy recomendable en la profilaxis y terapéutica de infecciones severas y recurrentes tanto en niños como en adultos.

Otro aspecto a destacar es el reinicio de la costumbre de revisión sistemática de la bibliografía con un capítulo especial sobre alergia e intolerancia a alimentos. Aquí se publica un comentario dirigido a la forma de alimentar a los niños y su impacto en el futuro con un artículo sobre: "Prácticas tempranas en la alimentación infantil y riesgo de alergia al trigo", realizado por el Dr. Mauricio Rojas. Esperamos que se incremente entre nuestros lectores la costumbre de realizar este valioso aporte.

Juan Carlos Muiño
Editor de AAeIC

LA IMPORTANCIA DE LA VITAMINA D EN ASMA Y ENFERMEDADES INFLAMATORIAS CRÓNICAS DE ORIGEN ALÉRGICO

The importance of Vitamin D in asthma and chronic inflammatory diseases of allergic origin

Julio César Orellana[1], Juan Carlos Muiño[2]

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2018;49(2):70-73

En los últimos 5 años se ha presentado un cambio remarcable en nuestro conocimiento de los efectos benéficos y patologías que induce la vitamina D3[1].

La clásica acción de la vitamina D, por más de 80 años, se focalizó en el metabolismo mineral óseo y el raquitismo así como en límites más extensos de la homeostasis del esqueleto, la osteoporosis.

Sin embargo, son las funciones no esqueléticas las que han atraído más atención. Es así que la respuesta plural y potente a la vitamina D ha sido reconocida desde hace varios años, en la década del 80, desde dos nuevos conceptos[1].

El primero es que la deficiencia de la vitamina es común a muchas poblaciones alrededor del globo terráqueo. Están en marcha estudios para explorar el impacto en la salud de los niveles subóptimos de vitamina D circulantes y la asociación con variadas enfermedades crónicas, que incluyen problemas autoinmunes y alérgicos, en especial asma, urticaria, dermatitis atópica, gastrointestinales, renales, cardiovasculares y varios tipos de cánceres.

Basados en este amplio efecto de la funciones de la vitamina D en la salud humana, se han realizado estudios experimentales *in vitro* y con animales que han dado a luz el efecto de la vitamina D como modulador del sistema inmunológico. Todas sus acciones aparecen como dependiente de la localización/activación celular de dicha vitamina D3.

Esto nos conduce a ver que tiene efectos no clásicos independientes de los conocidos convencionales (endocrinológicos) y que podrían ser muy sensibles a las variaciones de los niveles sanguíneos de vitamina D. En esta revisión nos focalizaremos en los efectos sobre el sistema inmunológico y en especial enfermedades alérgicas tales como asma, urticaria crónica, dermatitis atópica, trasladando estas observaciones a la práctica clínica[1-5].

Nuestro conocimiento se basa en que su acción interviene en otros procesos biológicos, incluyendo la modulación de la respuesta inmune a través de la interacción con el receptor específico que se expresa constitutivamente en células presentadoras de antígenos (CPA) como células dendríticas (CD) y macrófagos y en linfocitos T. La evidencia de que los linfocitos poseen receptor para vitamina D (VDR) fue determinada hace 33 años atrás por Manolagas et al. A partir del nuevo siglo, Veldman et al. determinaron que los linfocitos T CD8+, activados o no, son los que expresan mayor concentración de VDR. Los linfocitos CD4+ y los macrófagos lo poseen en menor cantidad, pero igualmente en forma significativa, mientras que en los linfocitos B tienen escasa expresión de dicho receptor[3].

Aún antes de detectarse la existencia de este receptor en las células inmunes, se sabía que el receptor de vitamina D3 (VRD3) inhibía la proliferación de linfocitos T inducida por antígenos y la producción de citoquinas. Sin embargo, no se sabía si esta acción era ejercida directamente sobre los linfocitos T o a través de su acción sobre las CPA, al inhibir su diferenciación y maduración. El trabajo de Penna y Adorini, en 1999, apoya esta última hipótesis, dado que esta hormona actúa sobre la diferenciación, maduración, activación y sobrevida de las células dendríticas. [3]

1. *Servicio de Alergia e Inmunología Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba, Argentina.*

2. *Director del centro formador de la Especialidad Alergia e Inmunología, AAAeI de Córdoba.*

Correspondencia: secretaria@aaaeic.org.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 05/07/2018 | Aceptado: 25/07/2018

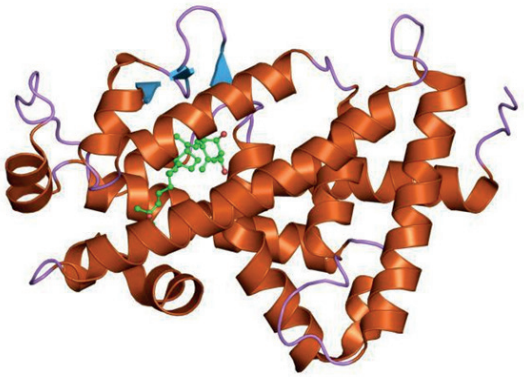


Figura 1. Estructura del receptor de vitamina D (VDR), codificado por el locus Cr 12 q23.11. [17]

Un avance importante en el papel que cumple el VRD3 en el sistema inmune se demostró en trabajos experimentales, utilizando ratones incapaces de sintetizar VRD3 por ausencia de 1a-hidroxilasa, los cuales presentaron una disminución significativa de linfocitos CD4 y CD8 en sangre periférica.[1,3]

Las células progenitoras de los monocitos sanguíneos son capaces de diferenciarse en una variedad de células altamente especializadas como macrófagos, células dendríticas (CD) y osteoclastos, dependiendo de la estimulación adecuada y de los factores presentes en el microambiente.[2,3]

Los monocitos CD14+ obtenidos en sangre periférica y cultivada con factor estimulante de colonias (GM-CSF) e interleucina 4 **(IL-4),** dan origen a una población homogénea de CD inmaduras, caracterizadas por su alta capacidad de capturar antígenos. Sin embargo, necesitan madurar para realizar la presentación antigénica a linfocitos T específicos. Este proceso de maduración implica el aumento de la expresión de moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y de la expresión de las moléculas coestimuladoras CD80/CD86 así como CD40[1-3].

Los monocitos y las CD son muy sensibles a VD3 *in vitro.* Estas células expresan VRD3 y 1a-hidroxilasa, y esta coexpresión interviene en la regulación autocrina y paracrina de la función de las CD[3].

La VRD3 cumple un papel importante en la capacidad de los monocitos de la sangre para diferenciarse en CD o en macrófagos, tanto al nivel fenotípico como funcional. En cultivos de monocitos el agregado de VD3 en la etapa inicial del cultivo, produce un bloqueo parcial en la diferenciación hacia CD inmaduras. En cultivos de CD inmaduras inhibe la maduración, con disminución de la expresión de moléculas co-estimuladoras y puede revertir parcialmente la diferenciación. La acción inhibitoria es debida a la interferencia en las vías de señalización que llevan a la producción de citoquinas; puntualmente inhibe la transcripción de IL-12 en las CD y macrófagos. Se postula que la acción es debida a que el complejo VDR, compite con el sitio promotor para p40 del activador de transcripción NFkB, regulador de la maduración de CD[1,3,4].

Esta inhibición de la síntesis de IL-12 se acompaña de un aumento de la producción de **IL-10**, que causa disminución de la actividad de células T. La falta de diferenciación y maduración de las CD, así como la modulación de su activación y sobrevida por la VRD3, lleva a la aparición de CD con un fenotipo tolerógeno. Estos efectos se observan *in vivo* en modelos experimentales con trasplantes alogénicos. En tratamientos cortos con VRD3, la hormona es responsable de inducir LT regulatorios CD4+ CD25+, células que serían responsables de mediar la tolerancia a los trasplantes[3-6].

Otro punto de vista es que los linfocitos CD4+ se pueden dividir en Th1 y Th2, Th9 según el perfil de citocinas que elaboran después de la estimulación antigénica. La subpoblación Th1 produce interferón gamma (INFγ) e IL-2 y se relaciona con las respuestas de inmunidad celular. La subpoblación Th2 produce IL-4, IL-5 e IL-13 y Th9 (IL-9) y se relaciona con la inmunidad humoral y en especial el último sub *set* con asma. [11-14]

Como hemos expresado anteriormente, la VRD3 puede regular a los linfocitos T directa o indirectamente, a través de la modulación de las CPA. Al inhibir la maduración de las CD se reduce la producción de IL-12, cuya acción es crítica para la maduración de linfocitos Th1. La VRD3 reprime la transcripción de los genes que codifican la IL-2 e IFNγ, citoquinas que definen el perfil de linfocitos Th1. La hormona se une con el receptor e inhibe la transcripción del factor NF-AT que es un activador del promotor de los genes que codifican IL-2. Por otra parte, activa los genes *GATA-3* y *c-maf*, promotores de la transcripción de citoquinas características de linfocitos Th2. En cultivos de linfocitos se ha observado que la presencia de la hormona aumenta la producción de IL-4, IL-5 e IL-10[2-6].

La VRD3 estimula la secreción de TGF-beta que suprime las acciones proinflamatorias de los linfocitos Th1/2. Esta acción llevaría al equilibrio de la respuesta Th 2/Th9[1,2,5].

En humanos, el gen del VDR se localiza en el brazo largo del cromosoma 12 y comprende una región de aproximadamente 100 kb de ADN aunque sólo 4,6 kb son los que codifican la proteína. La proteína VDR es una fosfoproteína de 427 aminoácidos y 48 kDa en la que se reconocen 2 dominios fundamentales, uno de unión al ADN (DBD) y otro de unión al ligando (calcitriol) (LBD). [17]

Como se describe en el apartado anterior, la respuesta de los diferentes órganos diana a la vitamina D depende no solo de la cantidad y biodisponibilidad de VDR (aspectos cuantitativos) sino también de cómo es dicho receptor (aspectos cualitativos)[17] **(Figura 1)**.

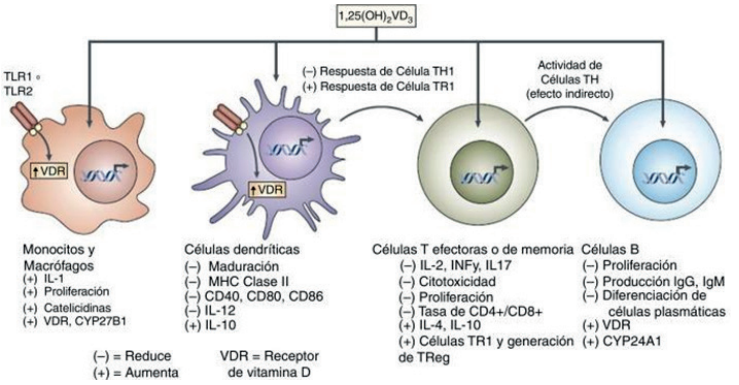


Figura 2. Efectos de la vitamina D3 sobre el sistema inmunológico y su respuesta. [19]

Luego de su unión a su ligando, la vitamina D y el receptor de calcitriol forma un heterodímero con el receptor X retinoide y se une al elemento de respuesta a hormonas (HRE) en el ADN, dando lugar a la expresión o transrepresión de determinados genes. En humanos, el receptor de calcitriol es codificado por el gen *VDR*. [17]

Los glucocorticoides son responsables de la inhibición de la expresión de este receptor, el cual es expresado en la mayoría de los tejidos del cuerpo humano y regula el transporte intestinal de calcio, así como parte de la respuesta inmunológica.

La vitamina D 3 actúa sobre el receptor dedos de Zinc, y BTB 16, con acción en la activación de células NK, y linfocitos T con fenotipo γδ, aunque con poca acción directa sobre la progenie de linfocitos B. Por ello tiene acción reguladora en la respuesta inmunológica[18] (**Figura 2**).

A partir de este conjunto de conocimientos, en 2007 Litonjua y Weiss hipotetizan que la deficiencia de vitamina D podría contribuir al aumento de la prevalencia de asma y alergias. Sin embargo, desde entonces se han presentado cientos de estudios que examinan la relación entre vitamina D con asma y alergias.

En 2007, Litonjua and Weiss habían propuesto que el asma está potenciada por deficiencia de vitamina D. Un estudio retrospectivo haciendo esta comparación asma y vitamina D presenta 76 artículos sobre este tipo de palabra clave desde 1957. A partir de la propuesta de Litonjua y Weiss, en 2008, en 10 años se incrementó el número de trabajos en 10 veces, 764 artículos. La mayoría son observacionales que examinan el desarrollo del asma desde el nacimiento y otros la morbilidad del asma. Desafortunadamente, los resultados de estos estudios observacionales para mejoría o no respuesta han sido equívocos, ya que tienen asociaciones positivas de mejoría o peoría en similares porcentajes entre los trabajos analizados. Una de la razones para el incremento del número de estudios ha sido la posibilidad de estudiar a bajo costo el nivel de vitamina 25 hidroxivitamina D (25OHD). El atractivo es que este biomarcador es estable para guardar, refleja a varios tipos de acciones: alimentos, suplementos dietarios y exposición al sol, y que pueden ser medidos desde plasma o suero y tienen una larga vida media de alrededor de 4 semanas. Esto es así y si la muestra es puesta a −40°C u −80°C en freezer un tiempo prudencial de 6 meses, el análisis de una cohorte se puede realizar en una sola vez con resultados de procedimiento similares. Por ello es que el estudio es relativamente simple, pero puede tener fallas para ser usado como biomarcador16. Primero: es la existencia de varios métodos, los cuales ante una misma muestra presentan resultados diferentes y variables. Segundo: en relación de las latitudes, que cuando más lejanas al ecuador menor presencia de Radiación UV. Tampoco es lo mismo la determinación realizada en primavera o verano que en otoño o invierno. Además, la posible suplementación ofrecida de vitamina D, lo cual cambiaría los niveles de la misma en estos pacientes estudiados. Por lo tanto, no hay garantías de que todos los estudios sean similares.

A pesar de todo lo expuesto, un estudio de Canadá ha demostrado que en 2926 niños con asma y con un seguimiento de dos años, se encuentran que los que tienen niveles más elevados son los que presentan menor cantidad de admisiones a los hospitales y sus departamentos de emergencia y UTI, hecho que hemos encontrado nosotros en Córdoba Argentina. Orellana et al., donde la exposición a radiaciones UV es alta, persistente y que muchos pacientes tienen expresión de su asma intensa luego de los 10 años, aunque con niveles bajos de vitamina D en suero[1,9,12,13,15,16].

La unión de esta deficiencia con asma, enfermedad inflamatoria en general IgE dependiente, tiene como contrapartida análoga a la relación del uso de vitamina D e inmunosupresores a menores dosis en injertos con excelentes resultados. También se observó que en enfer-

medades autoinmunes mejoran con el uso combinado de vitamina D3 y tratamientos convencionales menos agresivos. [3] Otro aspecto a tener en cuenta es la causa autoinmune en urticaria crónica, que está ligada a niveles bajos de V D[20,21].

Por ello es una vía a explorar en la patogenia y tratamiento del asma en especial de aquellos que tienen la mayor gravedad (moderada y severa), así como en urticaria crónica[20,21].

Se necesitan trabajos en diferentes lugares de la Tierra, tomando en cuenta las condiciones de exposición a la luz solar con sus radiaciones UV, así como tipo de alimentación, con la intención de homogeneizar las condiciones ecológicas y personales lo más posible en el universo de asmáticos y alérgicos, en especial dermatitis atópica y urticaria crónica, a fin de obtener conclusiones que tengan más consistencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bashir A, Litonjua AA. Pediatr Pulmonol 2018 jul 12.
2. Mann EH, Chambers ES, Pfeffer PE, Hawrylowicz CM. Immunoregulatory mechanisms of vitamin D relevant to respiratory health and asthma. Ann N Y Acad Sci 2014;1317:57-69.
3. Coronato Solari S, Laguens Calabrese G, Girolamo Massimi VT. Acción de la vitamina D3 en el sistema inmune. Universidad nacional de la Plata, Cátedra de Patología B, on line.
4. Penna G, Adorini L. 1-Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. J Immunol 2000;1;164(5):2405-11.
5. Griffin M, Lutz W, Phan V, Bachman LA, McKean DJ, Kumar R. Potent inhibition of dendritic cell differentiation and maduration by vitamin D analogs. Biochem Biophys Res Commun 2000;270:701-6.
6. Lyakh LA, Sanford M, Chekol S, Young H , Robert AB. TGF-ß and Vitamin D3 utilize distinct pathways to suppress IL-12 production and modulate rapid differentiation of human monocytes into CD83+ dendritic cells. J Immunol 2005;174:2061-70.
7. Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. N Engl J. Med 2011; 364:248-54.
8. Brehm JM, Celedon JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Forno E, et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. Am J Respir Crit Care Med 2009;179:765-71.
9. Alyasin S, Momen T, Kashef S, Alipour A, Amin R. The relationship between serum 25 hydroxy vitamin D levels and asthma in children. Allergy Asthma Immunol Res 2011; 3:251-5.
10. Dogru M, Kirmizibekmez H, Yesiltepe Mutlu RG, Aktas A, Ozturkmen S. Clinical effects of vitamin D in children with asthma. Int Arch Allergy Immunol 2014;164:319-25.
11. Korn S, Hubner M, Jung M, Blettner M, Buhl R. Severe and uncontrolled adult asthma is associated with vitamin D insufficiency and deficiency. Respir Res 2013;14:25.
12. Orellana JC, Varela T, Romero Boni A, Miño O, Pautasso E, Skrie VC, Rivolta S, Pogonza R, Muiño JC. The Relationship of the Serum Vitamin D Levels with Asthmatic Severity Responses in Asthmatic Children, International Journal Of Current Medical And Pharmaceutical Research 2018;4:2843-9.
13. Wang SS, Hon KL, Kong AP, Pong HN, Wong GW, Leung TF. Vitamin D deficiency is associated with diagnosis and severity of childhood atopic dermatitis. Pediatr Allergy Immunol 2014;25:30-5.
14. Ozkara S, Keles E, ILhan N, Gungor H, Kaygusuz I, Alpay HC. The relationship between Th1/Th2 balance and 1-alpha,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with nasal polyposis. Eur Arch Otorhinolaryngol 2012;269:2519-24.
15. Litonjua AA. The role of vitamin D in the development, exacerbation, and severity of asthma and allergic diseases. In: Litonjua AA, ed.Vitamin D and the Lung: Mechanisms and Disease Associations.New York, NY: Humana Press; 2012:231-8.
16. Alves M, Bastos M, Leitão F, Marques G, Ribeiro G, Carrilho F. Vitamina D-importância da avaliação laboratorial. Rev Port Endocrinol Diabetes Metab 2013; 8(1):32-9.
17. Szpirer J, Szpirer C, Riviere M, Levan G, Marynen P, Cassiman JJ, Wiese R, DeLuca HF. "The Sp1 transcription factor gene (SP1) and the 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor gene (VDR) are colocalized on human chromosome arm 12q and rat chromosome 7". Genomics 1991;11 (1):168-73. doi:10.1016/0888-7543(91)90114-T. PMID 1662663.
18. Vidal, M; Ramana ChV, Dusso AS. Stat 1-vitamin D receptor interactions antagonize 1,25-dihydroxyvitamin D transcriptional activity and enhance stat 1-mediated transcription. Mol. Cell. Biol. 2002; 22: 2777-87.
19. Prietl, B., Treiber, G., Pieber, T. R. & Amrein, K. Vitamin D and Immune Function. Nutrients 2013,5:2502-21.
20. 20. Pérez C, Dozo G, Ferrero P, Orellana JC, Muiño JC. Estudio de la relación entre el nivel de Vitamina D e IgE séricas en pacientes que padecen Urticaria Crónica de Causas Autoinmune y no Autoinmune. Archivos Argentinos de Alergia e Inmunología Clínica 2018;49(2).
21. Pérez C , Dozo G , Ferrero P , Orellana J , Muino JC, The Relationship Between Chronic Urticaria and Serum Vitamin D Level. J Allergy Clin Immunol 2017, Number 2. AB 247: 774 (Abstracts). Annual Meeting 2017 – Atlanta, USA

ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE EL NIVEL DE VITAMINA D E IGE SÉRICAS EN PACIENTES QUE PADECEN URTICARIA CRÓNICA DE CAUSAS AUTOINMUNE Y NO AUTOINMUNE

Study of the relationship between vitamin D and IgE levels in sera of patients who suffers chronic urticaria the autoimmune and non-autoimmune origins

Cecilia Pérez[1], Gloria Dozo[1], Paola Ferrero[1], Julio Orellana[2], Juan Carlos Muiño[3]

RESUMEN

Introducción. La vitamina D posee actividad inmunorregulatoria. Actualmente se ha incrementado la evidencia que demuestra la conexión entre la deficiencia/insuficiencia de vitamina D con aumento de la incidencia, severidad y actividad de trastornos inmunológicos e inflamatorios. La urticaria crónica es un trastorno de la piel caracterizado por ronchas recurrentes durante más de 6 semanas seguidas, y se divide en espontánea o inducible por estímulos físicos.
El objetivo de este trabajo fue estudiar la relación que podrían tener los niveles de vitamina D en suero de pacientes con diagnóstico de urticaria crónica espontánea (UCE) que asisten al Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Nacional de Clínicas y compararlos con un grupo control de pacientes sin urticaria.
Material y métodos. Es un estudio descriptivo, prospectivo, donde se estudiaron 27 pacientes con diagnóstico de urticaria crónica espontánea y se los comparó con personas de similar edad y sexo, sin aparente presencia de patología (control normal) (n=16). Luego de confeccionar historia clínica compatible con el diagnóstico. Se controló sexo edad, tiempo de evolución de la urticaria. Se les realizó a ambos grupos test intradérmico de suero autólogo (TISA) y dosajes de vitamina D en suero por electroquimioluminiscencia –separadas en deficientes (<19,9 ng/ml); insuficiente (20 a 29,9 ng/ml) y normal (≥30 ng/ml)–, e IgE sérica total por ELISA.
Resultados. La edad de los pacientes con urticaria fue de 47,36±3,54 años y de los controles, 45,96±3,54 años (NS). El sexo predominante en el grupo urticaria fue el femenino, 18/27 casos, frente a 9/27 casos masculinos. En los controles 11/16 casos fueron femeninos y 5/16 masculinos (NS). El TISA fue positivo en 13/27 casos de UCE y negativo en 14/27, así como en los 16 casos del grupo control, p=0,0011. El nivel de vitamina D fue deficiente en 12/27; insuficiente en 11/27 y normal en 4/27 casos; en los controles 11/16 casos el nivel fue normal, en 4/16 insuficiente y 1/16 deficiente, p=0,0009. El nivel de IgE sérica fue en los controles 28,38±3.93 kU/l (media ± error estándar), UCE TISA(+) 71,08±37,52 kU/l (NS) y UCE TISA(–) 443±171,7 kU/l, Kruskal Wallis, p=0,0057.
Conclusión. Este estudio encontró que los pacientes con UCE tienen valores séricos disminuidos de vitamina D. Son necesarios más estudios acerca del rol de la vitamina D en la patogénesis de la UCE.

Palabras claves: urticaria crónica espontánea, vitamina D, IgE, prueba intradérmica del suero autólogo.

ABSTRACT

Rationale. The vitamin D has an immunomodulatory action. The relationship between chronic urticaria an inflammatory process and serum vitamin D levels is controversial, and the information of them is scarce.
Methods. We performed a descriptive, observational, cross sectional study. We selected 27 patients of which presented chronic episodes of heaves (chronic urticaria) and compared with normal healthy matched control group. In both groups we were performed the intradermal autologous serum test (IDAST) and serum vitamin D levels by ELISA as well as total serum IgE levels by ELISA.
Results. The age was 47.36±3.54 years in chronic urticaria and 45.96±3.54 in controls. The predominant gender was female (n=18) and male (n=9). The IDAST was positive in 13 of 27 cases and negative in 14 of 27 cases in chronic urticaria as well as in controls. In chronic urticaria the vitamin D levels was deficient in 12 of 27 cases, insufficient 11 of 27 cases and normal level in 4 of 27 cases; the control group presented normal level in 11 of 16 cases, insufficient in 4 of 16 cases and deficient in 1 of 16 cases; p=0.0009.
The serum IgE levels was in chronic urticarial: 216±43 kU/L and in control: 30.75±4.129 kU/L.
Conclusions. These results indicated 1. The predominant gender in chronic urticaria was female. 2°
The predominant levels of serum vitamin D in chronic urticaria were deficient and insufficient. Probably indicated the important immune-modulatory role of this vitamin D in chronic urticaria.

Key words: spontaneous chronic urticaria, vitamin D, IgE, serum autologous intradermal test.

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2018;49(2):74-80

1. *Hospital Nacional de Clínicas,UNC; Córdoba, Argentina.*
2. *Hospital de Niños, Córdoba, Argentina,*
3. *Director Centro Formador AAAeI de Córdoba FAC Cs MED UNC, Córdoba, Argentina.*

Correspondencia: secretaria@aaaeic.org.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 20/05/2018 | Aceptado: 10/07/2018

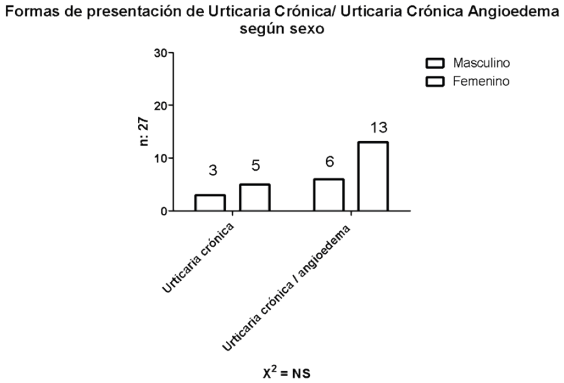


Figura 1.

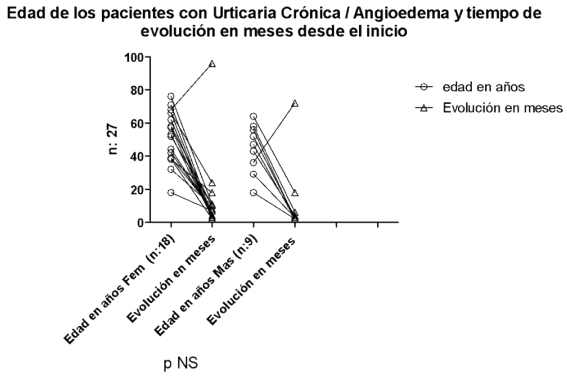


Figura 2.

INTRODUCCIÓN

La urticaria se define como un síndrome reactivo de piel y mucosas caracterizado por el desarrollo de habones (ronchas), angioedema o ambos[22]. Una roncha consta de características típicas: inflamación central de tamaño variable rodeada por un eritema reflejo asociado a sensación de prurito y a veces ardor, tiene una naturaleza fugaz con la regresión de la piel a su estado normal generalmente dentro de las 24 horas, a veces resuelven de forma más rápida[1,26].

La urticaria crónica (UC) se caracteriza por la aparición de estas lesiones diariamente o casi todos los días, por un período mayor a seis semanas y se clasifica, según si es inducible o no por estímulos físicos, en urticaria crónica espontánea o urticaria inducible crónica. Urticaria crónica espontánea puede deberse a causas conocidas (por ejemplo, anticuerpos) o desconocidas[1,20].

La causa es idiopática en el 55% de los casos y autoinmune en el 45%.[40] Por otra parte, la urticaria autoinmune se asocia con una mayor frecuencia de habones, mayor puntuación en el *score* de actividad de la enfermedad, tiempo más prolongado de la misma y baja respuesta a antihistamínicos anti-H1 [41-42] Se diagnostica mediante el test del suero autólogo (TISA) y/o autoanticuerpos anti-FcεRI en suero.[45]

Las urticarias inducibles crónicas incluyen urticaria por frío, por calor, por presión retardada, urticaria solar, urticaria vibratoria, colinérgicos, de contacto y urticaria acuagénica[1,20]. La mayor parte de las condiciones mencionadas son principalmente mediada por la histamina[20]. Se estima que el 10 al 20% de la población desarrolló un episodio de urticaria aguda en su vida y 1 a 3% desarrolló UC[2,3].

La vitamina D (D2 y D3) es una vitamina liposoluble, producida principalmente por la piel como vitamina D3 (colecalciferol); es biológicamente inactiva y requiere de dos hidroxilaciones, una en hígado y otra en riñón, para convertirse en la hormona activa, la 1,25-dihidroxivitamina D[7]. Además, la vitamina D se consume en la dieta (pescado, yema de huevo, algunos hongos, leche fortificada, cereales, queso). El valor normal de vitamina D en suero es >30 ng/ml, valores inferiores a 19 ng/ml son considerados como deficiencia y de 20 a 29 ng/ml. insuficiencia de vitamina D[7,8,17]. La deficiencia de vitamina D es un problema importante de salud pública en todo el mundo y en todas las edades[44].

Dado a que este déficit está vinculado a las enfermedades autoinmunes y alérgicas, además de la diabetes tipo 2, cáncer y enfermedades cardiovasculares, los niveles de vitamina D también podrían estar asociados con UC[45,46].

Un creciente número de trabajos muestran relación entre la vitamina D y las enfermedades alérgicas[27,28,29,47]. Aunque es bien conocida por su papel central en la fisiología ósea, puede ejercer varias acciones inmunomoduladoras, tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa principalmente en las células epiteliales, monocitos, macrófagos, células T, células B, células dendríticas[5,6] y se sabe también que influye en la proliferación, supervivencia, diferenciación y función de los mastocitos[9,10-16], todos estos protagonistas claves en la patogénesis de las enfermedades alérgicas, incluyendo la UC. En numerosos estudios encontraron significativamente reducidos los niveles séricos de vitamina D en los pacientes con UCE, así como en asma[17,30-32,48].

Las opciones de tratamiento en estos pacientes son limitadas por la falta de evidencia disponible, y se basan en el control sintomático con antagonistas del receptor H1 y H2, corticoides sistémicos, antileucotrienos, dapsona, ciclosporina, anticuerpos monoclonales anti IgE y otros agentes, pero ninguna de estas opciones se encuentra libre

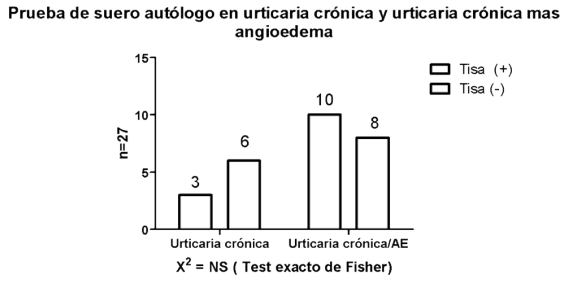


Figura 3.

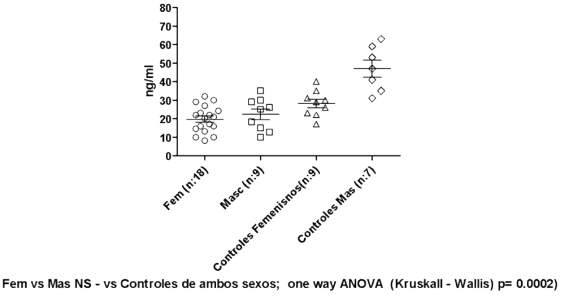


Figura 4.

de reacciones adversas y elevados costos[3,4]. El poder constatar la disminución en los niveles séricos de vitamina D en estos pacientes ofrecería una probable opción terapéutica inmunomoduladora.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Aunque aún no se conoce a ciencia cierta cuál es el rol que cumple la vitamina D en la UCE, se ha visto que el 70% de los pacientes con UCE y déficit de vitamina D mejoró su sintomatología luego de haber recibido tratamiento con dicha vitamina[17,32,33,34].

El presente estudio tiene como objetivo evaluar los niveles séricos de vitamina D en pacientes con UCE espontánea, compararlos con un grupo control de pacientes sin urticaria y determinar el porcentaje de los pacientes que presentan niveles séricos disminuidos de vitamina D, quienes podrían beneficiarse con el tratamiento con dicha vitamina y así disminuir el consumo de otras drogas con efectos aleatorios y reacciones adversas indeseadas.

MATERIAL Y MÉTODOS

POBLACIÓN GENERAL

Pacientes adultos que consultan al Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Nacional de Clínicas por síntomas dermatológicos en el período comprendido entre enero de 2014 y julio de 2015.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron 27 pacientes adultos de ambos sexos de entre 18 y 80 años que consultaron al Servicio de alergia del HNC, a los cuales se diagnosticó UCE por historia clínica y examen físico con la presencia de habones de urticaria de menos de 24 horas de duración, de aparición diaria o casi diaria por un período mayor a seis semanas y todos los cuales firmaron previamente el consentimiento informado. Como grupo control se incluyeron 16 individuos del mismo rango etario sin síntomas ni antecedentes de urticaria urticaria crónica.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron de la muestra a los siguientes individuos:

- Aquellos que tenían diagnóstico confirmado de angioedema hereditario o adquirido.
- Pacientes con diagnóstico de urticaria crónica inducible.
- Personas con hipercalcemia (>10,3 mg/dl).
- Insuficientes renales (filtración glomerular <50 ml/min/1,73m^2).
- Individuos con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario.
- Sarcoidosis.
- Enfermedad granulomatosa.
- Patologías malignas.
- También a personas que se encontraban en tratamiento con suplementos vitamínicos y mujeres embarazadas y/o en período de lactancia.
- Los que se nieguen a firmar el consentimiento informado.

PROCEDIMIENTO

Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de urticaria crónica espontánea. Se recogieron los siguientes datos:

Historia clínica detallada, que incluyó las características de UCE.

Laboratorio

- Determinación de vitamina D (D2+D3). Se realizó mediante electroquimioluminiscencia (EIA), adquirida en Laboratorio Roche. El estudio se hizo si-

Tabla 1. Demografía de los pacientes con urticaria crónica comparados con controles normales.

			Edad en años.	Edad en años por sexo.	
Cuadro clínico	Sexo masculino	Sexofemenino	Total	Masculino	Femenino
UCE (n=27)	9 (33,33%)	18 (66,66 %)	49, 81±2,98	44,78±4,96	52,33±3,67
Controles (n=16)	7 (43,75 %)	9 (56,25 %)	45,88±3,54	47,78±6,01	44,56±4,49
.p	NS	NS	NS	NS	NS

guiendo las indicaciones del laboratorio productor de los reactivos. La sensibilidad del método fue un rango entre 3 a 70 ng/ml. Con CV de 8,5% y según el fabricante del 5,8%.

- IgE Total por ELISA. Adquirido en laboratorio *Accu bind* CA USA(2524.300). Rango de detección 0,8 kU/L a 3100 kU/L. El procedimiento para determinar el nivel de IgE sérica se realizó siguiendo las instrucciones del laboratorio productor.

Test intradérmico de suero autólogo (TISA). Fue hecho a todos los pacientes con UC[41,49]. Se extrajo sangre, 6 cc, en tubo estéril y separo el suero depositando en tubo estéril. Se utilizó solución salina fosfato balanceada (PBS) como control negativo e histamina (10 mg/ml) como control positivo (Diater). A partir de los tres reactivos, se realizaron pruebas de habón intradérmico con 15 µl de suero autólogo, histamina con 1 µg/ml de concentración y 0,05 de PBS. La lectura se realizó a los 30 minutos y se comparó la pápula del suero autólogo con la del testigo positivo (histamina) y control negativo de PBS. Primero se hizo la lectura del testigo positivo de histamina, midiendo la pápula en dos diámetros perpendiculares, vertical y horizontal. Luego se hizo lo mismo la pápula obtenida de la inyección salina y por último se comparó con la obtenida con el suero autólogo. Se consideraron positivas para el suero autólogo, todas aquellas cuya pápula era igual o mayor a la obtenida con histamina. Para realizar el procedimiento ningún paciente estuvo bajo tratamiento con antihistaminicos 72 horas antes del estudio [21,41,49].

El análisis estadístico aplicado al estudio fue con GraphPad Prism v 6.0.

El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Nacional de Clínicas según Resolución 2906.

RESULTADOS

Fueron estudiados 27 pacientes con cuadro clínico compatible con urticaria crónica y se compararon con 16 controles sanos. Los 16 controles sanos presentaron 9 mujeres (56,25%) y 7 hombres (43,75%) con una edad del grupo control de 45,88±3,54 años (media±ES), siendo la edad de los controles femeninos (n=9) 44,56±4,49 años, y los masculinos (n=7) 47,78±6,01 años.

De los 27 pacientes que padecían urticaria crónica, 18 eran mujeres (66,66%) y 9 hombres (33,33%), con una edad media 49,81±2,98 años, separados por sexo en femenino (n=18) 52,33±3,67 años y masculino (n=9) 44,78±4,96 años. Los datos demográficos **Tabla 1,**. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad y sexo entre ambos grupos.

Los pacientes con urticaria crónica presentaron en 8/27 casos sólo urticaria, siendo y en 19/27 casos urticaria y angioedema asociados. En ambos grupos hubo predominio femenino, aunque no significativo (NS) **(Figura 1).**

El tiempo de evolución de la UCE por sexo y edad se ve reflejado en la **Figura 2,** siendo de 12,67±5.087 meses en el grupo masculino y 12,44±7,634 meses en el grupo femenino (p=NS), con un rango de 2 a 96 meses en pacientes de sexo femenino y de 2 a 78 meses en pacientes masculinos (p=NS).

El test de TISA (test intradérmico de suero autólogo) fue realizado a todos los pacientes con UC y se observó positividad en 13/27, 3 de los cuales no tenían angioedema como síntoma acompañante de la urticaria y 10 si tenían angioedema. **(Figura 3).**

El nivel de vitamina D fue en pacientes de sexo femenino con UCE y angioedema (n=18) de 19,71±7,16 ng/ml, rango entre 8 y 32 ng/ml; en pacientes masculinos con UCE fue de 22,32±8,66 ng/ml; rango entre 10 y 35 ng/ml, En los controles femeninos (n:9), el nivel de Vitamina D fue 28,11 ± 7.008, rango entre 17 y 40 ng/ml; y en los controles masculinos (n:7) 47± 12.06 ng/ml , rango entre 31 y 63 mg/ml. Su significación estadística fue,p= 0.0002. (Kruskall Wallis) **(Figura 4).**

En el grupo de UCE, las de causa autoinmune tienen un marcada tendencia a presentar deficiencia de vitamina D, las de causas probablemente no autoinmune a insuficiente y algunos casos normales y en los individuos controles masculinos el nivel normal se da en todos los casos y las mujeres 4/ 9 normales, 4 levemente insuficientes y 1 caso deficiente. La tendencia manifiesta es presentar deficiencia de vitamina D en autoinmunes y a predominio femenino así como UCE no autoinmune donde existen proporciones similares de deficiencia e insuficiencia de vitamina D sérica. La tendencia de los controles masculinos fue siempre presentar niveles normales y los femeninos presentar niveles normales o levemente deficientes, p=0.0016. **(Figura 5).**

Los niveles de IgE sérica total, fueron más elevados en UCE no autoinmune, 465±171,8 kU/l (media±ES), 83,22±42,66 kU/l en UCE autoinmune, y 45,88±3,537 kU/l en los controles,p=0.0035. Es de hacer notar que en el grupo auto-

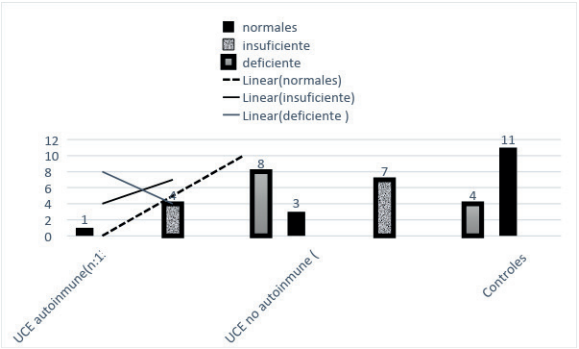


Figura 5. Niveles de vitamina D en suero de pacientes con urticaria crónica según etiología vs controles.

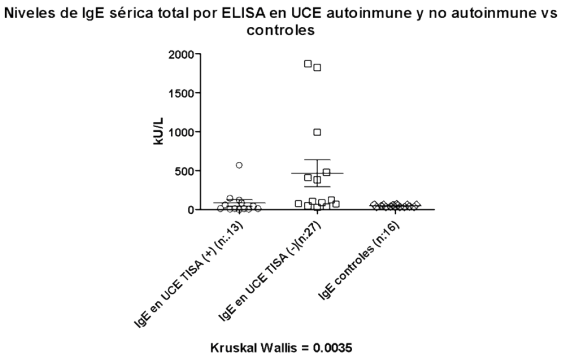


Figura 6.

inmune 12/13 casos tenían niveles comparable con el grupo normal, mientras que en otras causa no asociadas a TISA(+) presentaban niveles elevados de IgE sérica y en especial tres pacientes que tenían dichos niveles por encima de 1000 kU/l y otros tres alrededor de 500 kU/l. Estos hallazgos dan, a estos pacientes con UCE, un perfil distinto **(Figura 6).**

DISCUSIÓN

Se conoce poco aún sobre el rol de la vitamina D como inmunomodulador y antiinflamatorio. Existen dudas si los niveles disminuidos de vitamina D en pacientes con UCE son causales o consecuencia de la misma patología. Por otro lado, se ha visto que la suplementación de esta vitamina en pacientes con UCE mejora la sintomatología y disminuye la toma de antihistamínicos y corticoides, lo que podría ponerla como complemento viable a la terapéutica ya existente [32,33].

Existen opiniones encontradas acerca del rol de la vitamina D en las enfermedades alérgicas. Quienes están a favor, como Thorp et al.[17], Oren et al.[30], Grzanka et al.[31], Goetz et al.[34], Rorie et al.[38], Chandrashekar et al.[33], Orellana et al [48], observaron que el nivel disminuido de vitamina D predispone a padecer UCE y otras enfermedades alérgicas como rinitis y en especial asma. Y que el suplemento con la vitamina mejora significativamente los síntomas de UCE.

Opiniones opuestas son presentadas por algunos autores como Wjst et al.[36], Hyppönen et al.[37] Back et al.[47], quienes relacionaban el aumento de riesgo por parte de los niños de padecer una enfermedad alérgica en la adultez si su madre consumió suplementos de vitamina D durante el embarazo. Este hecho no es bien explicado en estos hallazgos, lo cual sería un efecto paradójico.

En nuestro estudio, los resultados muestran que los pacientes con UCE tienen niveles de vitamina D significativamente disminuidos comparados con el grupo control, en coincidencia con los trabajos de Grzanka [31], Boonpiyath[32], Chandrashekar [33] y Orellana[48], entre otros. De acuerdo con estudios recientes, un mayor consumo de vitamina D3, tomada como terapia complementaria, podría reducir significativamente la severidad de los síntomas en los pacientes que padecen urticaria crónica [50].

Este estudio evaluó la severidad de los síntomas en 38 pacientes con urticaria crónica, quienes, adicionalmente a la terapia combinada de tres medicamentos para el tratamiento de la alergia, tomaron 600 UI o 4000 UI de vitamina D3 al día durante 12 semanas [50]. Los resultados del estudio mostraron que, después de una semana, la severidad de los síntomas en ambos grupos de pacientes había disminuido en un 33%. Los pacientes presentaban menos lesiones (habones) y durante un menor número de días a la semana, en comparación con el tiempo en que se encontraban bajo medicación o no tenían tratamiento alguno. Al cabo de los tres meses, el grupo de pacientes que tomó 4000 UI de vitamina D3 mostró una reducción adicional de 40% en la severidad de los síntomas, mientras que el grupo que tomó 600 UI no presentó mejoría demostrable por disminución de la frecuencia de presentación de los brotes de urticaria crónica.

Estos autores concluyeron que una mayor dosificación de los suplementos de vitamina D3 de alta disponibilidad parece traer ventajas sin causar efectos adversos. Así, la vitamina D3 podría ser considerada como una terapia segura y potencialmente favorable, adicional a la terapia estándar, la cual controla los síntomas con antihistamínicos y otros medicamentos antialérgicos o inmunosupresoras, todos ellos costosos y que pueden presentar considerables efectos colaterales. Probablemente, no existe una cura para la urticaria crónica y las opciones de tratamiento son limitadas.

Las limitaciones de este estudio incluyen el pequeño tamaño de

la muestra y que las tomas de sangre fueron hechas a lo largo de todo el año, pese a saber que por la radiación solar en invierno los valores séricos de vitamina D en la población en general son menores que los hallados en verano, aunque similar a lo publicado en el párrafo anterior, para la población evaluada [50].

Como es evidente, por los numerosos estudios revisados, es difícil de evaluar completamente el papel que juega la vitamina D en el desarrollo de enfermedades atópicas. Hacen falta más estudios que hagan conocer su verdadero rol.

CONCLUSIÓN

En nuestro estudio el género como tendencia predominante fue el femenino.

Nuestros hallazgos muestran disminución del nivel de vitamina D en urticaria crónica y en especial en los de causa autoinmune. Nuestro estudio encontró que los pacientes con UCE tienen valores séricos disminuidos de vitamina D y esta diferencia es significativa al compararla con el grupo control.

Además, los pacientes con UCE autoinmune tienen mayor tendencia a tener déficit de vitamina D y que el grupo con UC no autoinmune que presenta mayor tendencia a tener insuficiencia de esta vitamina. Probablemente esto se deba al rol beneficioso de la vitamina D como inmunomodulador.

Los niveles de IgE sérica total son normales en urticaria autoinmune similar a los controles y diferentes a los de otras causas no bien determinadas.

Son necesarios más estudios acerca del rol de la vitamina D y probablemente de la IgE en la patogénesis y tratamiento de la UCE.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zuberbier T, et al. The EAACI/GA2 LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy 2014
2. Grattan CE, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. J Am Acad Dermatol 2002; 46(5):645-57.
3. Khan DA Chronic Urticaria: diagnosis and management Allergy Asthma Proc 2008; 29:439-446
4. Andy Rorie et al, Beneficial role for supplemental vitamin D3 treatment in chronic urticaria: a randomized study Annals of Allergy, Asthma & Immunology 112, Issue 4, April 2014, 376–382
5. Morgan M Khan DA Therapeutic alternatives for U Chronic an evidence-based review, part 2 Annals Allergy Asthma Immunology 2008;100:517-526
6. Chesny R Relación entre la vitamina D y la inmunidad innata Journal of Pediatrics 156 (5) ; 2010: 698-703
7. Holick MF. Vitamina D deficiency. N Engl J Med 2007;357:266-281
8. Lewis JG, elder PA. Serum 25-OH- Vitamin D2 and D3 are Stable under Exaggerated Conditions. Clin Chem 2008;54:1931-1932
9. Abuzeid WM, Akbar NA, Zacharek MA. Vitamin D and chronic rhinitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2012; 12(1):13-7.
10. Searing DA, Leung DY. Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. Immunol Allergy Clin North Am 2010; 30(3):397-409.
11. Osborne NJ, Ukoumunne OC, Wake M, Allen KJ. Prevalence of eczema and food allergy is associated with latitude in Australia. J Allergy Clin Immunol 2012; 129(3):865-7
12. Akbar NA, Zacharek MA. Vitamin D: immunomodulation of asthma, allergic rhinitis, and chronic rhinosinusitis. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2011; 19(3):224-8.
13. Weiss ST, Litonjua AA. Vitamin D in asthma and allergy: what next? Eur Respir J 2011; 38(6):1255-7.
14. Jones AP, Tulic MK, Rueter K, Prescott SL. Vitamin D and allergic disease: sunlight at the end of the tunnel? Nutrients 2012; 4(1):13-28.
15. Annesi-Maesano I. Perinatal events, vitamin D, and the development of allergy. Pediatr Res 2002; 52(1):3-5.
16. Sandhu MS, Casale TB. The role of vitamin D in asthma. Annals Allergy Asthma Immunol 2010; 105(3):191-9.
17. Thorp W, Goldner W, Meza J, Poole J Reduced vitamin D levels in adult subjects with chronic urticarial The Journal of allergy and clinical immunology 8/2010; 126(2):413
18. Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? Allergy 2008;63:777– 780.
19. Hart GR, et al. Measurement of vitamin D Status: background, clinical use and methodologies. Clin Lab 2006; 84:694-697
20. Vestergaard C, Deleuran M.Ther Chronic spontaneous urticaria: latest developments in aetiology, diagnosis and therapy. Adv Chronic Dis. 2015 Nov;6(6):304-13.
21. M Bozzola Immediate skin test.Technique, lecture, and interpretation, Archivos Argentinos de Alergia e Inmunologia Clínica 2002; 33;SUPL.2: S51-S57
22. Fernando S, Broadfoot A. Chronic urticaria--assessment and treatment. Aust Fam Physician 2010; 39(3):135-8.
23. Vonakis BM, Saini SS. New concepts in chronic urticaria.Curr Opin Immunol 2008; 20(6):709-16.
24. 24. Fromer L. Treatment options for the relief of chronic idiopathic urticaria symptoms. South Med J 2008;101(2):186-92.
25. Grattan CE, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria.J Am Acad Dermatol 2002; 46(5):645-57.
26. Najib U, Sheikh J. The spectrum of chronic urticaria.Allergy Asthma Proc 2009; 30(1):1-10.
27. Abuzeid WM, Akbar NA, Zacharek MA. Vitamin D and chronic rhinitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2012;12(1):13-7.
28. Searing DA, Leung DY. Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. Immunol Allergy Clin North Am 2010; 30(3):397-409.
29. Akbar NA, Zacharek MA. Vitamin D: immunomodulation of asthma, allergic rhinitis, and chronic rhinosinusitis. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2011; 19(3):224-8.
30. Oren E, Banerji A, Camargo CA Jr. Vitamin D and atopic disorders in an obese population screened for vitamin D deficiency. J Allergy Clin Immunol 2008; 121:533-4
31. Grzanka, et al. Relationship between vitamin D status and the inflammatory state in patients with chronic spontaneous urticaria. Journal of Inflammation 2014 11:2
32. Boonpiyathad T, Pradubpongsa P, Sangasapaviriya A. Vitamin D Supplements Improve Urticaria Symptoms and Quality of Life in Chronic Spontaneous Urticaria Patients: A Prospective Ca-

se-Control Study. Dermato-endocrinology. 2014;6(1):e29727. doi:10.4161/derm.29727.
33. Chandrashekar L, Rajappa M, Munisamy M, Ananthanarayanan PH, Thappa DM, Arumugam B. 25-Hydroxy vitamin D levels in chronic urticaria and its correlation with disease severity from a tertiary care centre in South India. Clin Chem Lab Med. 2014;52::115–8
34. Goetz DW. Idiopathic itch, rash, and urticaria/angioedema merit serum vitamin D evaluation: a descriptive case series. W V Med J. 2011;107:14–20
35. Arshi S, Ghalehbaghi B, Kamrava SK, Aminlou M: Vitamin D serum levels in allergic rhinitis: any difference from normal population? Asian Pac J Allergy Immunol 2012, 2:45–48
36. Wjst M. The vitamin D slant on allergy. Pediatr Allergy Immunol 2006; 17: 477–483
37. Hyppönen E, Sovio U, Wjst M, Patel S, Pekkanen J, Hartikainen AL, et al. Infant vitamin D supplementation and allergic conditions in adulthood: Northern Finland birth cohort 1966. N Y Acad Sci 2004; 1037: 84–95
38. Rorie A, Goldner WS, Lyden E, Poole JA. Beneficial role for supplemental vitamin D3 treatment in chronic urticaria: a randomized study. Annals Allergy Asthma Immunol. 2014; 112 :376–82. doi: 10.1016/j.anai.2014.01.010
39. Woo YR, Jung KE, Koo DW, Lee JS. Vitamin D as a Marker for Disease Severity in Chronic Urticaria and Its Possible Role in Pathogenesis. Annals of Dermatology. 2015;27(4):423-430. doi:10.5021/ad.2015.27.4.423.
40. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. Clin Exp Allergy 2009; 39:777-87
41. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CE. EAACI/ GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. Allergy 2009; 64:1256-68
42. Vohra S, Sharma NL, Mahajan VK, Shanker V. Clinicoepidemiologic features of chronic urticaria in patients having positive versus negative autologous serum skin test: a study of 100 Indian patients. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2011
43. Goh CL, Tan KT. Chronic autoimmune urticaria: where we stand? Indian J Dermatol 2009; 54:269-74
44. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? J Steroid Biochem Mol Biol 2013
45. Agmon-Levin N, Theodor E, Segal RM, Shoenfeld Y. Vitamin D in systemic and organ-specific autoimmune diseases. Clin Rev Allergy Immunol 2013; 45:256-66
46. Wang L, Song Y, Manson JE, Pilz S, März W, Michaëlsson K, Lundqvist A, Jassal SK, Barrett-Connor E, Zhang C, et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2012; 5:819-29
47. Back O, Blomquist HK, Hernell O, Stenberg B. Does vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy? Acta DermVenereol 2009.
48. Orellana Julio César, Varela Telma, Romero Boni Ana, Miño Ofelia, Pautasso Estela, Skrie Víctor Claudio, Rivolta Susana, Pogonza Ramón, Muiño Juan Carlos. The relationship of the serum vitamin D levels with asthmatic severity responses in asthmatic children. International Journal of Current Medical and Pharmaceutical Research. 2018;4:2843-9.
49. Hide M, Hiragun M, Hiragun T. Diagnostic Tests for Urticaria. Immunol. Allergy Clin N AM. 34: 53 – 72 2014.
50. Rorie A, Goldner WS, Lyden E, Poole JA.Beneficial role for supplemental vitamin D3 treatment in chronic urticaria: a randomized study.Ann Allergy Asthma Immunol. 2014;112; 376-82.
51. Rorie A1, Poole JA.Vitamin D supplementation: a potential booster for urticaria therapy. Expert Rev Clin Immunol 2014 Oct;10(10):1269-71.

CARACTERIZACIÓN BIOQUÍMICA DE UN PREPARADO DE GAMMAGLOBULINA SUBCUTÁNEA

Biochemical characterization of subcutaneous gamma globulin

Adriana I. Oviedo[1], Noelia Bosio[1], Romina Rodríguez[1], Hugo A. Guglielmone[1,2], María E. Bernardi[1], María S. Vitali[1]

RESUMEN

Antecedentes. La GAMMASUB UNC elaborada en el Laboratorio de Hemoderivados - Universidad Nacional de Córdoba, es un medicamento genérico inyectable, cuyo principio activo es la inmunoglobulina normal humana, purificada a partir de una mezcla de donantes de plasma, que posee un amplio espectro de anticuerpos, y es empleada en la terapia de sustitución de anticuerpos en adultos y niños. El presente estudio tiene por objetivo analizar las características fisicoquímicas, biológicas y de seguridad viral en los concentrados de inmunoglobulinas para administración subcutánea, y compararlas con las de un producto comercial disponible en el mercado nacional. Materiales y métodos. Tres lotes de GAMMASUB UNC y dos lotes de producto comercial fueron evaluados de acuerdo a requerimientos regulatorios. Resultados. Las formulaciones analizadas poseen características similares como integridad del fragmento Fc, presencia de todas las subclases de IgG, distribución molecular, niveles bajos de hemaglutininas como también bajas concentraciones de las sustancias procoagulantes, responsables de la mayoría de los eventos tromboembólicos. La ausencia de marcadores virales, la incorporación de un método específico de inactivación viral y el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación y Control durante la elaboración de las inmunoglobulinas demuestran la seguridad de los concentrados con respecto a la transmisión viral. Discusión. El estudio de caracterización de GAMMASUB UNC demostró que la calidad del producto elaborado por el Laboratorio de Hemoderivados cumple con requerimientos de calidad internacionales como el producto comercial de origen extranjero disponible en el mercado nacional.

Palabras claves: gammaglobulina subcutánea; trombogenicidad; propiedades fisicoquímicas; seguridad biológica.

ABSTRACT

Background. Subcutaneous gamma globulin (GAMMASUB UNC) manufactured in Laboratorio de Hemoderivados - Universidad Nacional de Córdoba, is a generic injectable protein solution whose active principle is human normal immunoglobulin, purified from a pool of plasma donors, which has a broad spectrum of antibodies, and is used in antibody substitution therapy in adults and children in agammaglobulinemia and hypogammaglobulinemia, common variable or combined severe immunodeficiency, and indicated for prophylaxis after exposure to hepatitis A virus by intramuscular route. The main of this study is to analyze the physical-chemical and biological properties and viral safety characteristics of Immunoglobulin concentrates for subcutaneous administration, compared with a commercial product available in national market. Materials and method: Three batches of GAMMASUB UNC and two batches of other commercial sources were evaluated according to regulatory requirement. The analyzed products have similar characteristics such as: integrity of the Fc fragment, presence of all IgG subclasses, molecular distribution, and low levels of haemagglutinins as well as low concentrations of procoagulant substances, responsible for the most thromboembolic events. Absence of viral markers, the incorporation of a specific viral inactivation method and compliance with Good Manufacturing and Control Practices during manufacture of immunoglobulins, demonstrates the safety of the concentrates with respect to viral transmission. Discussion: The GAMMASUB UNC characterization study shows that the quality of a product manufactured by Laboratorio de Hemoderivados meets international quality requirement such as the commercial product from foreign origin available in national market.

Key words: subcutaneuos gammaglobulin; thrombogenicity; physical and chemical properties; biological safety.

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2018;49(2):81-85

INTRODUCCIÓN

Los concentrados de inmunoglobulinas (Igs) derivados del plasma humano han sido empleados desde hace más de cinco décadas como terapia de reemplazo en pacientes que padecen inmunodeficiencias (ID)[1]. Inicialmente, la vía intramuscular (im) fue la más utilizada, pero debido a los efectos adversos que producía, surgieron nuevas formulaciones que permitieron disponer de concentrados de Igs para ser administrados por la vía intravenosa (iv)[2]. La implementación de esta vía dio origen a nuevas aplicaciones terapéuticas y efectivas como en las ID severas, en enfermedades hematológicas e inflamatorias, en desórdenes neuromusculares, en enfermedades autoinmunes e infecciosas, y en otras que requieren dosis elevadas de Igs provocando menor cantidad de efectos adversos que los detectados con la vía im[3].

1. *Área Desarrollo de Productos y Procesos, Laboratorio de Hemoderivados, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.*
2. *Departamento de Bioquímica Clínica (CIBICI-CONICET), Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.*

Correspondencia: Adriana I. Oviedo, Área Desarrollo de Productos y Procesos; Laboratorio de Hemoderivados, Universidad Nacional de Córdoba. Av Valparaíso s/n. Ciudad Universitaria, X5000HRA Córdoba, Argentina. Te: 0351 433-4122; Fax: 0351 433-4124. Email: aoviedo@hemo.unc.edu.ar

Todos los autores declaran ser empleados de Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba.

Recibido: 21/06/2018 | Aceptado: 14/07/2018

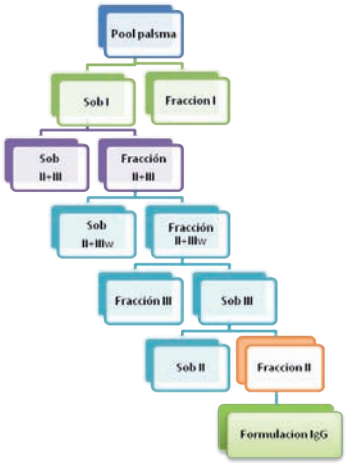


Figura 1. Proceso de elaboración de GAMMASUB UNC. Sob: sobrenadante.

A partir de los años '90, se consideró la vía subcutánea (sc) como una alternativa válida de administración para el tratamiento de las ID y desde entonces su uso se ha ido incrementado debido a las ventajas que posee con respecto a las otras vías de administración[4,5]. A través de estudios clínicos, tanto en niños como en adultos, se detectó una menor incidencia de efectos adversos sistémicos, se demostró su eficacia y seguridad[6], y al evitar el acceso venoso, se hizo posible la administración domiciliaria, evitando la presencia de personal especializado y la permanencia en centros asistenciales[7]. Es importante destacar que se detectaron concentraciones de IgG en sangre más estables y persistentes en el tiempo que las obtenidas con la infusión iv; y generalmente, los efectos adversos estuvieron relacionados con el sitio de inyección[8].

El Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba (H-UNC) desarrolló GAMMASUB UNC, un concentrado de IgG de administración sc, teniendo en cuenta la demanda nacional de este medicamento y considerando la amplia experiencia en la elaboración de concentrados de Igs, eficaces y seguros, tanto para administración im como iv[9].

El método de elaboración empleado para la producción de estos medicamentos está basado en el fraccionamiento alcohólico en frío de Cohn-Oncley (**Figura 1**)[10,11] a partir de una mezcla de plasma humano y la IgG purificada a partir de ella, y cumple con los parámetros de calidad requeridos a nivel nacional e internacional y con las Buenas Prácticas de Fabricación y Control (BPFyC)[12,13].

El presente estudio tiene por objetivo analizar las características fisicoquímicas, biológicas y de seguridad viral mediante técnicas *in vitro* en los concentrados de GAMMASUB UNC y compararlas con las de un producto comercial con características de calidad similares[14].

TABLA 1. Caracterización bioquímica y funcional.

Parámetro	GAMMASUB (n=3)*	Comercial (n=2)*	Criterio de aceptación
Proteínas totales (g%)	16,1±0,2	16,3±1,0	16,0±1,6
pH	6,47±0,03	7,01±0,03	5,0-7,2
Distribución molecular • M+D (%) • Polímeros (%) • Fragmentos (%)	 97,56±0,05 2,44±0,05 ND	 97,56±0,05 2,44±0,05 ND	 ≥85 ≤10
Distribución de subclases IgG • IgG_1 (%) • IgG_2 (%) • IgG_3 (%) • IgG_4 (%)	 64,2±2,6 30,0±1,9 4,5±0,7 1,1±0,3	 60,5 ± 3,5 28,5 ± 3,5 9,0 ± 0,1 2,0 ± 0,2	 IgG_1 60,0 (37-96)[a] IgG_2 6,0 (17-55)[a] IgG_3 6,3 (3,3-11,8)[a] IgG_4 4,3 (0,6-12,3)[a]
IgA (mg%)	0,36±0,02	0,20[b]	<100
Función Fc (%)	94,0±9,8	105[b]	≥60
Anti-VHA (UI/ml)	133±21	182 ± 28	≥100
Anticuerpos antiestreptolisina O (AELO) (UI/ml)	1089±176	1000 + 283	>500 UI/ml

*n: número de lotes analizados. ND: no detectable. M+D: monómeros más dímeros. [a] Rango. [b] Resultado de un solo lote. * Resultados promedio de los lotes analizados.*

MATERIALES Y MÉTODO

MÉTODO DE ELABORACIÓN

GAMMASUB UNC fue elaborado a partir de plasma de donantes voluntarios, que se controla individualmente en los Bancos de Sangre de origen para marcadores serológicos virales y re-analizados en el H-UNC. La mezcla de plasma, proveniente de más de 1000 donantes sanos[15], es procesada por precipitación alcohólica y se incluye como método de inactivación viral específico el calentamiento a 60ºC durante 10 hs (pasteurización). El producto final es formulado a una concentración proteica de 160 g por litro y previo a su envasado aséptico es filtrado con membranas esterilizantes.

MUESTRAS

Se evaluaron tres lotes de GAMMASUB UNC al 16% en sus tres presentaciones (3, 10 y 20 ml) y dos lotes de un producto comercial formulado al 16% en una única presentación.

MÉTODOS DE CONTROL

Las formulaciones se controlaron con los métodos analíticos requeridos en las monografías de Farmacopea Europea 8va Edición (FE)[16-18] y además, para completar la caracterización, se emplearon técnicas descriptas en otras farmacopeas[19,20], pero no exigidas para la liberación del producto.

CARACTERIZACIÓN BIOQUÍMICA Y FUNCIONAL

El aspecto de la solución proteica de las preparaciones de Igs

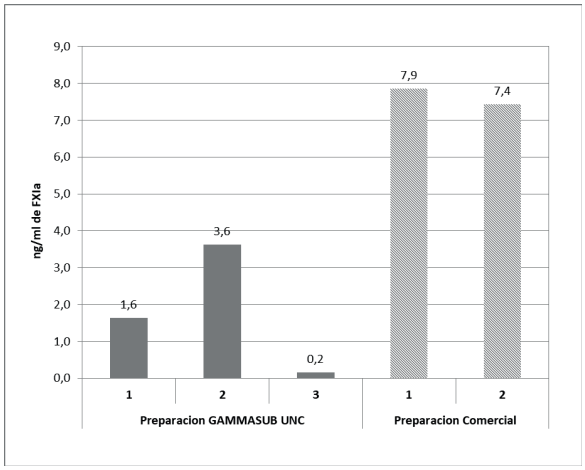


Figura 2, Resultados de FXIa en GAMMASUB y comercial (ng/ml).

fue evaluado mediante inspección visual y la determinación del pH se realizó de acuerdo al método 2.2.3 de FE. Mediante el método de Gornall, 2.5.9 de FE, se determinó la concentración de proteínas, empleando como material de referencia una solución de albúmina sérica humana valorada frente al *Bovine Serum Albumin (Standard Reference Material 927d)* (NIST).
La distribución molecular (monómeros, dímeros, polímeros y fragmentos de IgG) fue analizada por cromatografía de exclusión (HPLC) según el método 2.2.29 de FE y la composición proteica se analizó por electroforesis zonal en acetato de celulosa, acorde al método 2.2.31 de FE, frente al estándar, *Human Immunoglobulin for Electrophoresis BRP batch 2* (EDQM), que contiene entre 75,7% y 80,9% del total de proteínas con una movilidad electroforética que se corresponde con inmunoglobulina.
Las subclases de IgG y el contenido de Inmunoglobulina A (IgA) fueron cuantificadas mediante técnica de inmunodifusión radial comercial, IgG *Subclass COMBI - SD RID (The Binding Site®),* y Diffu-Plate Inmunoglobulina A (Argentina), respectivamente (método 2.7.1 FE).
La integridad del fragmento Fc de las Igs se evaluó de acuerdo al método 2.7.9 de FE, comparativamente con las preparaciones de referencia, *Human Immunoglobulin BRP Code: H09990000 Batch 3* (función Fc intacta) y *Human Immunoglobulin pepsin treated Code: DSP068* (Fc alterada).
Las hemaglutininas anti-A y anti-B, y los títulos de anti-D, fueron determinados por el método de aglutinación directo, de acuerdo a los métodos 2.6.20 y 2.6.26 de FE, respectivamente.

DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS ESPECÍFICOS

La concentración de anticuerpos Anti Virus de la Hepatitis A (Anti-VHA), se evaluaron por un método de inmunoquimioluminiscencia según 2.6.26 de FE con el *kit* comercial de ARCHITECT HAVAb-lgG-ABBOTT (Abbott, Argentina).
La determinación de anticuerpos anti estreptolisina O (AELO) se realizó mediante una técnica *in vitro* de inhibición de la hemaglutinación con un *kit* comercial (Wiener Lab SAIC, Rosario, Argentina).

TABLA 2. Factores de la coagulación expresados en UI/ml.

Factores de la coagulación	GAMMASUB (n=3)*	Comercial (n=1)	Control negativo
FII	0,008	0,01	0,007
FVII	0,006	0,008	0,006
FVIII	0,002	0,006	0,004
FIX	0,001	0,001	0,001
FX	ND	0,006	ND
FXI	0,004	0,95	0,004

**Promedio de los 3 lotes ND: no detectable.*

CONTROL DE ÁCIDO NUCLEICO VIRAL (ANV) Y MARCADORES VIRALES

La seguridad de las Igs fueron evaluadas mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR *in house*) analizando la presencia del ANv del virus de la hepatitis C (VHC), de la inmunodeficiencia humana (VIH) y del virus de la hepatitis B (VHB)[21-24].
Los marcadores serológicos, antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (AgHBs), anticuerpos contra VHC y anticuerpos contra VIH1/2, se analizaron por inmunoquimioluminiscencia con el *kit* comercial de *ARCHITECT-ABBOTT*, en *minipooles* de plasma y pool de partida (2.7.1 FE).

ESTUDIOS DE TROMBOGENICIDAD

Como pruebas globales de hemostasia se realizaron la determinación de trombina, midiendo el tiempo de coagulación de plasma normal (6 h a 37ºC y 24 h a t.a.), y de factores activados, empleando el Tiempo de Tromboplastina no-activado (NAPTT) según 2.6.22 de FE.
Además, se analizaron las cantidades residuales de factores II, VII y X de la coagulación con métodos coagulométricos en equipos ACL (Instrumentation Laboratory, Parsipany, USA), empleando el tiempo de protrombina (TP) y factores VIII, IX y XI, a través del tiempo de tromboplastina parcialmente activada (APTT)[25]. La actividad del factor XIa (FXIa) se determinó aplicando un método cromogénico (Biophen Hyphen Biomed, Francia).

RESULTADOS

Los resultados de la caracterización *in vitro* de los 3 lotes de GAMMASUB UNC y de los 2 lotes de producto comercial se muestran en la **Tabla 1**, en la cual se informan los promedios ± desviación estándar de los parámetros analizados.

El título de hemaglutininas anti-A y anti-B fue 1/2 para los 3 lotes producidos en H-UNC y resultaron negativas para los 2 lotes del producto comercial, cumpliendo todas las preparaciones con el criterio de aceptación (< 1/64). Los títulos de anti-D fueron negativos para todas las muestras analizadas, tanto GAMMASUB UNC como comerciales.
La concentraciones de los factores de la coagulación residuales, que pueden generar trombogenicidad, fueron menores a los límites de detección de las técnicas utilizadas (**Tabla 2**). Sin embargo, cuando se midieron los niveles de FXI y FXIa, estos fueron detectables en los lotes de la preparación comercial pero no en los productos GAMMASUB UNC (**Figura 2**).
Los resultados de NAPTT en las muestras analizadas fueron mayores al criterio de aceptación (≥ 150 seg); a excepción de un lote de la preparación comercial que mostró tiempos de coagulación menores a 150 seg (**Figura 3).** No fue detectable la presencia de trombina en ninguna de las muestras, ya que no hubo coagulación en las condiciones estudiadas.
Los anticuerpos antivirales anti-VIH 1/2, anti-VHC y antígeno de superficie del VHB fueron negativos en todos los productos analizados, y los niveles de ANv por PCR resultaron no reactivos acorde a la sensibilidad de la técnica para cada virus en particular.
Los ensayos de toxicidad, esterilidad y pirógenos realizados en los lotes de GAMMASUB UNC, fueron satisfactorios, cumpliendo con los criterios de aceptación.

CONCLUSIONES

En el estudio de caracterización de GAMMASUB UNC y del producto comercial de referencia, se detectaron atributos de calidad físicos, químicos y biológicos con características similares.
Se demostró que la molécula de IgG se conserva intacta y estable, en todas las preparaciones, a través de la integridad del fragmento Fc, analizadas frente a un estándar de referencia, favoreciendo la flexibilidad normal de la molécula para cumplir las funciones biológicas específicas.
La concentración y distribución de todas las subclases de IgG fueron similares a las detectadas en el plasma humano normal[27].
La distribución molecular analizada por HPLC, demostró que GAMMASUB UNC y el producto comercial poseen el porcentaje de monómero más dímero y polímeros dentro de los criterios de aceptación definidos por FE, lo que evidencia la estabilidad de la molécula a través de los distintos pasos de purificación.
La concentración de anticuerpos Anti-VHA (≥100 UI/mL) en ambas formulaciones (GAMMASUB UNC y comercial) es suficiente para utilizarlas como profilaxis contra el virus de la hepatitis A.

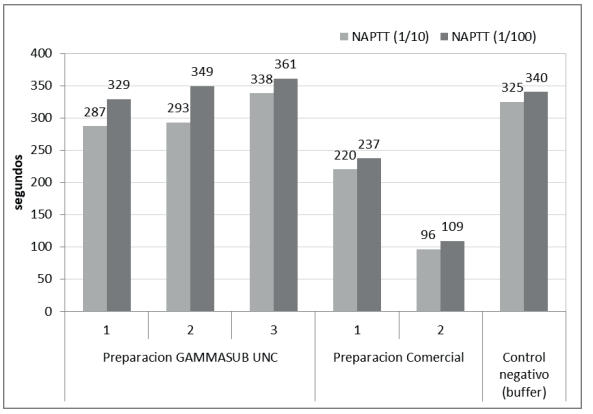


Figura 3. Prueba global de trombogenicidad empleando el NAPTT.

La seguridad de los concentrados de IgG, con respecto a la transmisión de infecciones virales se pone de manifiesto mediante la ausencia de marcadores serológicos y de los ácidos nucleicos virales analizados por PCR *in house*, la cual es una consecuencia del control serológico realizado en el plasma de partida, de la incorporación de métodos de inactivación viral y del cumplimiento de las BPFyC durante su elaboración.
En los últimos años fueron informados eventos tromboembólicos relacionados a la administración intravenosa y/o subcutánea de concentrados de inmunoglobulinas humanas, los que estarían asociados a la presencia de sustancias procoagulantes, principalmente al FXIa. En la evaluación de estos parámetros, se detectó una mayor concentración del FXIa en el producto comercial con respecto a GAMMASUB UNC[28].
La concentración de IgA en todas las formulaciones analizadas se encontró dentro de los criterios de aceptación previamente establecidos por el fabricante[29].
Cabe destacar que GAMMASUB UNC posee un amplio espectro de anticuerpos, contra agentes infecciosos característicos de la región, lo que lo hace más recomendable en la profilaxis y terapéutica de infecciones severas y recurrentes tanto en niños como en adultos[30,31]. Además, se controlaron, esterilidad, pirógenos y seguridad en cobayos y ratones (FA 7ma Ed), para completar las especificaciones de calidad establecidas en H-UNC.
Los atributos de calidad analizados en el estudio de caracterización demostraron que el nuevo medicamento GAMMASUB UNC mantiene todas sus propiedades y funciones biológicas intactas, cumple con los requerimientos regulatorios nacionales e internacionales y es comparable al producto comercial utilizado como referencia[32,33].

AGRADECIMIENTOS

Al personal técnico del Área de Control de Calidad del Laboratorio de Hemoderivados UNC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodriguez Lozano A. Gammaglobulina: Aspectos históricos. Acta Pediatr. Mex. 2013, 34 (6): 319-322.
2. Dhainaut F., Guillaumat PO, Dibb H, Perret G, et al. In vitro and in vivo properties differ among liquid intravenous immunoglobulin preparations. Vox Sang. (2013) 104, 115-126.
3. Matamoros Florí N. El tratamiento con gammaglobulina humana. Med. Clin. (Barc) 1995; 104(11): 216-217.
4. Scheffler-Mendoza S. Gammaglobulina e inmunodeficiencias. Acta Pediatr. Mex. 2013, 34(6): 323-331.
5. Pleguezuelo D., Sanchez-Ramón S. New choices for treatment with subcutaneous immunoglobulins. Med. Clin. (Barc) 2017; 148 (2): 86-90.
6. Gardulf A. Immunoglobulin treatment for primary antibody deficiencies. Advantages of the subcutaneous route. Biodrugs 2007; 21(2):105-16.
7. Berger M. Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies. Clin Immunol 2004; 112(1): 1-7.
8. Shapiro R. Why I use subcutaneous Immunoglobulin (SCIG). J.Clin. Immunol. 2013; 33 (Suppl 2):S95-S98.
9. AR034994B1 (10/06/2009). Título de Patente de Invención: Procedimiento para la elaboración de Inmunoglobulina G endovenosa y la Inmunoglobulina G humana obtenida.
10. Cohn E. Strong LE, Hughes D, Melin M et al. Preparations and properties of serum and plasma proteins. A systems for the separation into fractions of the protein and lipoprotein components of biological tissues and fluids. J Am Chem Soc 1946; 68(3):459-75.
11. Cohn E, Gurd FRN, Barnes BA, Brown RK, Liu CH et al. A system for the separation of the components of human blood: quantitative procedures for separation of protein components of human plasma. J Am Chem Soc 1950; 72(1): 465-474
12. Disposición ANMAT 2819/04. Lineamientos generales de Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores, Importadores/Exportadores de Medicamentos.
13. FDA Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices 2011.
14. Mersich C., et al. Biochemical characterization and stability of immune globulin intravenosa 10% liquid (Panzyga). Biologicals 45 (2017) 33-38.
15. Eur Ph Monograph on human plasma for fractionation (0853) 8th Ed.
16. Eur Ph Monograph on Human Normal Immunoglobulin (0338) 8th Ed.
17. Eur Ph Monograph on Human Normal Immunoglobulin for Subcutaneous administration 01/2015: 2788). Suppl. 8.3, 8th Ed.
18. Pharmeuropa 25.1 Draft Human Normal Immunoglobulin for Subcutaneous Administration.
19. Farmacopea Argentina 7ma Ed.
20. Pharmacopoeia United States 37th Ed.
21. Rodriguez Lombardi G., Oviedo A, Freytes F, Zarzur J, Guglielmone H, Vitali MS. Implementation of an 'in-house' PCR assay validated for the detection of hepatitis C virus RNA.Transfus Med. 2008; 18(5): 317-319.
22. Rodriguez Lombardi G., Oviedo A, Reyna L., Vitali MS, Genti Raimondi S. An internal control applied to RT-PCR detection of HCV and HIV-1 in human pooled plasma and plasma-derived medicinal products. Biocell 2015, 39 (2-3): 15-23.
23. Serie de Informes Técnicos de la OMS, Norma 840, Informe 43 (Ginebra 1994, 15.3 y 15.8, pag. 62-64).
24. EMA/CHMP/CUMP/QWP/70278/2012- Rev.1 Guideline on Process Validation.
25. Pharmaeuropa Vol. 23, 623 Official Announcement Rapid Implementation. n° 23, oct 2011.
26. Samuelsson A., towers TL, Ravetch JV. Anti- inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. Science 2001; 291: 484- 6.
27. Sisti A., Vitali S., Manfredi J., Zarzur J. Preparation of lyophilized intravenous immunoglobulin G: development and scale-up. Vox Sanguinis (2001) 80, 216-224.
28. Oviedo A, Bernardi ME, Guglielmone H, Vitali MS. Absence of in vitro Procoagulant Activity immunoglobulin Preparations due to Activated Coagulation Factors. Transfus Med. Hemother. 2015, 42(6): 397 – 402.
29. Rachid R, The role of anti-IgA antibodies in causing adverse reactions to gammaglobulin infusion in immunodeficient patients. J. Allergy Clin Immunol. 2012; 129(3):628-634.
30. Siegel J. The product: all intravenous immunoglobulins are not equivalent. Pharmacotherapy 2005; 25 (11 Pt 2): 78S-84S.
31. Abolhassani H, Sadaghiani MS, Aghamohammadi A, et al. Home-based Subcutaneous Immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: systematic review and meta analysis. J. Clin. Immunol (2012) 32: 1180-1192.
32. Sisti A., Vitali S., Manfredi J., Zarzur J. Inmunoglobulina G endovenosa: características de un medicamento elaborado en Argentina. Archivos Argentinos de alergia e Inmunología clínica 2000, vol.31 n°4.
33. Buchacher A, Kaar W. Intravenous immunoglobulin G from human plasma- purification concepts and important quality criteria. En: Production of plasma proteins for therapeutic use. Bertolini J., Gross N., Curling J. Editors. 1ra Ed. New Jersey: Wiley J. and Sons, Inc., 2013. pp. 185-206.

REVISIÓN SISTEMÁTICA: PRÁCTICAS TEMPRANAS EN LA ALIMENTACIÓN INFANTIL Y RIESGO DE ALERGIA AL TRIGO

Systematic review: early infant feeding practices and the risk of wheat allergy.

Anna Chmielewska, Malgorzata Piescik-Lech, Raanan Shamir, Hania Szajewska.

J Paediatr Child Health 2017 Sep;53(9):889-96.

Comentario a cargo del Dr. Mauricio Alejandro Rojas, Servicio de Alergia, Clínica 25 de Mayo, Mar del Plata. Comité de Alergia Alimentaria y Anafilaxia.

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2018;49(2):86-87

RESUMEN

OBJETIVO. Evaluar sistemáticamente la asociación entre las prácticas de alimentación temprana y el riesgo de alergia y sensibilización al trigo.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se buscaron cinco bases de datos para estudios de cualquier diseño hasta julio 2015. Los participantes tenían que ser bebés con riesgo poblacional o mayor riesgo de desarrollar alergia al trigo.

RESULTADOS. Se incluyeron siete estudios: cinco observacionales, calidad baja a moderada; y dos ensayos aleatorizados controlados de alta calidad (ECA). Los resultados provienen de estudios observacionales a menos que se indique lo contrario. La lactancia materna prolongada se asoció con alergia al trigo (dos estudios, n=1847) y sensibilización (un estudio, n=3781). La evidencia de la lactancia materna exclusiva fue contradictoria; la lactancia materna de mayor duración se asoció con un riesgo menor (un estudio, n=408) o superior (un estudio, n=3781) de sensibilización al trigo. La lactancia materna en la introducción del gluten no afectó el riesgo de alergia al trigo (dos estudios, n=2581). La introducción de cereales en niños ≥7 meses de edad aumentó el riesgo de alergia al trigo (un estudio, n=1612), pero los resultados de un ECA (n=1303) no mostraron ningún efecto. La introducción temprana del gluten se asoció con un riesgo reducido de sensibilización al trigo hasta 5 años en un estudio observacional (n=3781), pero no en ECA (n=1303).

CONCLUSIONES. Basado en la evidencia limitada de estudios observacionales principalmente, la influencia de la lactancia materna y la exposición temprana al gluten sobre el riesgo de alergia al trigo es incierta. No hay evidencia para apoyar la lactancia materna en la introducción del gluten como una modificación de riesgo. La introducción temprana del gluten podría reducir el riesgo de sensibilización al principio de la vida, pero actualmente no hay evidencia que afecte el riesgo de contraer alergia al trigo.

COMENTARIO

La lactancia materna exclusiva hasta los 4-6 meses es actualmente recomendada. Además ofrece alguna protección contra el eccema y el asma, si se compara con la fórmula de leche de vaca.

Respecto a la introducción de alimentos en la dieta de un bebé, en las últimas 2 décadas ha habido un cambio de retrasar a introducir tempranamente alimentos sólidos, incluidos los potencialmente alergénicos[4,5]. La introducción temprana de cereales entre otros alimentos (maní, huevo) no está asociada con incremento en la prevalencia de alergia y podría servir como medio de inducción de tolerancia a estas proteínas.

Una dificultad importante de estos estudios es que se requiere una gran muestra debido a la baja incidencia de alergia al trigo.

Correspondencia: Dr. Mauricio Alejandro Rojas. rojasmauricio29@hotmail.com

El autor declara no tener conflictos de intereses.

Recibido: 16/03/2018 | Aceptado: 15/07/2018

BIBLIOGRAFÍA

1. Muraro A, Halken S, Arshad SH et al; on behalf of EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy. Allergy 2014; 69. 590-601.
2. Cianferoni A. Wheat allergy: Diagnosis and management. J. Asthma Allergy 2016; 9: 13-25.
3. Antolin-Amérigo D, Manso L, Caminati M. Quality of life in patients with food allergy. Clin. Mol. Allergy. 2016; 14: 4.
4. Agostoni C, Decsi T. Fewtrell M et al. Complementary feeding. A comentary by the ESPGHAN committee on nutrition. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2008; 46: 99-110.
5. Australian Society of Clinical Inmunology and Allergy. Information on How to Introduce Solid Foods to Infants. Sydney: The Society. 2010.

REGLAMENTO Y NORMAS PARA LA PRESENTACIÓN DE ARTÍCULOS

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica (AAIC) publica artículos sobre Alergología, Inmunología Clínica o relacionados con ellas en su más amplio sentido. El pedido de publicación deberá dirigirse a secretaria@aaaeic.org.ar.

El Comité Editorial se reserva el derecho de rechazar los artículos, así como de proponer modificaciones cuando lo estime necesario. El artículo enviado a *AAIC* para su publicación será sometido a la evaluación por la Secretaría de Redacción y de dos o más jueces que serán designados por el Editor, juntamente con el Consejo Editorial, que serán idóneos en el tema del artículo. Los árbitros se expedirán en un plazo menor de 45 días y la Secretaría de Redacción informará su dictamen de forma anónima a los autores del artículo, así como de su aceptación o rechazo.
La publicación de un artículo no implica que la Revista comparta las expresiones vertidas en él.
AAIC considerará los manuscritos basándose en los "Requisitos Uniformes para Preparar los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas" Rev Panam Salud Pública 1998; 3:188-196.

A. Normativa común a todos los tipos de manuscritos

Formato. El único formato aceptado será electrónico en archivos tipo Word 6.0 o posterior con páginas diseñadas en tamaño carta o A4, con márgenes superior e inferior a 25 mm, e izquierdo y derecho a 30 mm. Preferentemente a doble espacio. Cada página debe estar numerada en forma consecutiva. Cada nueva sección del manuscrito deberá comenzar en una nueva página. El cuerpo del texto debe estar escrito enteramente en idioma español, a excepción de los campos especiales. Se debe cuidar la ortografía y el estilo del idioma. Se recomienda aprovechar las herramientas de los procesadores de texto para la revisión del manuscrito.
El archivo correspondiente debe ser remitido al mail: secretaria@aaaeic.org.ar.
El autor deberá contar con copia de todo lo que remita para su evaluación. Su inclusión en el sistema implica que los autores declaran la originalidad del manuscrito, que no infringe ningún derecho de propiedad intelectual u otros derechos de terceros, que no se encuentra bajo consideración de otra publicación, y que no ha sido previamente publicado.

Referencias. Se numeran consecutivamente según su orden de aparición en el texto. En el texto deben figurar como números arábigos entre paréntesis. El formato debe respetarse según la National Library of Medicine de Washington. Las abreviaturas de las publicaciones deberán realizarse según las utilizadas por el Index Medicus. La lista puede hallarse en http://www.nlm.nih.gov/
No se aceptará como referencia las comunicaciones personales (pueden aclararse en el texto), ni citas a resúmenes que no figuren en actas de la respectiva actividad científica.

Ejemplos. Los autores deben expresarse con su apellido seguido por las iniciales de los nombres. Para la lista de autores que superen el número de seis, se debe listar los primeros tres y agregar et al. *Obsérvense los signos de puntuación*.

- *Formato para artículos:* Parkin DM, Clayton D, Black RJ, et al. Título completo del artículo. Revista año; volumen: página de inicio-página de fin.
- *Formato para libros:* Ringsven MD, Bond D. Título del libro, edición, ciudad de edición; editorial; año.
- *Formato para capítulos:* Phillips SJ, Wishnant JP. Título del capítulo. En: Título del Libro subrayado, editores del libro en formato similar a los autores, edición, ciudad de edición: editorial; año: página de inicio-página de fin.
- *Formato para páginas Web:* Autores si los hubiere. Título o nombre de la página. Dirección completa de acceso al navegador precedida por http://..., mes y año de revisión.

Tablas. Formato permitido: tablas tipo Word. Las tablas deben completar y no duplicar el texto. Deben estar presentadas en páginas separadas, una tabla por página. Deben entenderse fácilmente. Se numerarán en números arábigos según el orden de mención. Se le colocará un epígrafe breve a cada tabla y se aclararán todas las abreviaturas en forma de pie de página, al final de la tabla. No serán aceptadas fotografías de tablas ni reducciones. Tendrán que estar en idioma español.

Gráficos. Los gráficos (barras o tortas) en blanco y negro deben ser legibles y claros, deberán estar realizados en formato Excel, independientemente de que se agreguen al texto del manuscrito. Las etiquetas de valores y las leyendas deben ser fácilmente legibles. Preferentemente se deben utilizar fuentes tipo Times New Roman o Arial (12 pts o más). Se prefieren etiquetas directamente en la gráfica más que en la leyenda. La primera letra debe ir en mayúsculas y el resto en minúsculas, no se aceptará todo en mayúsculas. El relleno de los gráficos de barra o de torta debe ser distintivo, evitando los sombreados. Los gráficos en tres dimensiones solo estarán reservados para cuando el gráfico presente tres coordenadas (x, y, z). Si se utilizan más de dos barras en un mismo gráfico, utilizar rellenos con líneas para un contraste adecuado. Si no se cuenta con originales generados por computadora, se puede enviar un juego de fotografías digitales.

Figuras. Un número razonable de figuras en blanco y negro serán publicadas libre de costo para el autor. Se deberán hacer arreglos especiales con el editor para figuras en color o tablas elaboradas. Las fotografías se deberán enviar en formato digital de 5 megapixeles mínimo con nombre de archivo "figura" seguido del número correlativo de aparición en el texto, con

extensión JPG (p. ej.: figura1.jpg) Se prefiere formato TIFF, independientemente que se agreguen al texto del manuscrito. Las figuras escaneadas deben ser realizadas con una definición de 300 dpi. Las figuras deben citarse en el texto y se numerarán en números arábigos según el orden de mención. El epígrafe deberá figurar en el cuerpo del texto al final del texto o de las tablas.
Las tablas, gráficos y figuras que se envíen en archivo aparte deberán tener como nombre de archivo la palabra "tabla", "gráfico" o "figura" según corresponda.

B. Artículos originales

Deben describir totalmente, pero lo más concisamente posible los resultados de una investigación clínica o de laboratorio que sea original. Todos los autores deben haber contribuido en grado suficiente para responsabilizarse públicamente del artículo. El artículo deberá estar organizado de la siguiente manera:

Página del Título. El título debe ser conciso pero informativo. A continuación debe figurar el título en idioma inglés. Debe figurar el nombre y apellido de cada autor como así también el nombre de departamento e institución y los grados académicos. Debe constar la declaración de descargo de responsabilidad si las hubiere. Se debe explicitar el nombre, dirección, teléfono, fax y e-mail del autor que se encargará de la correspondencia y las separatas. Procedencia del apoyo recibido (becas, equipos, medicamentos, etc.). En la última línea de la página debe figurar un titulillo que no debe superar los 40 caracteres.

Página de Resumen (Abstract) y Palabras clave (Keywords). Tendrá una extensión máxima de 250 palabras. Se evitarán las abreviaturas a menos que sean de uso extendido en la especialidad (p. ej.: ICAM-1, IgE). Dada la importancia que tienen los resúmenes de los trabajos para su difusión nacional e internacional, los mismos se presentaran de manera estructurada que contendrá:
Los fundamentos o antecedentes (en inglés, background), son una puesta al día del estado actual del problema o sea, cuál es el problema que lleva al estudio. El objetivo (en inglés, objective), define cuál es el propósito del estudio. El lugar de aplicación o marco de referencia (en inglés, setting), delimita el entorno de realización. El diseño (en inglés, design), es el tipo de estudio realizado. La población (pacientes o participantes) (en inglés, population), conforma el material. El método (en inglés, methods), es la forma en que se realizó el estudio. Los resultados (en inglés, results), deben incluir los hallazgos más importantes. Las conclusiones (en inglés, conclusion), deben estar avaladas por los resultados. Se debe hacer hincapié en aspectos u observaciones nuevas.
En atención a la brevedad del resumen, se escribirá en forma puntual más que narrada.
A continuación deben figurar de 3 a 10 palabras clave o frases cortas clave con el fin de facilitar la inclusión del artículo en el repertorio nacional o internacional de bibliografía médica. Se pueden utilizar los términos de la lista MeSH (Medical Subject Headings) disponible en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh. En hoja aparte se deberá adjuntar un resumen en idioma inglés (abstract) siguiendo los mismos lineamientos que para el realizado en español. Se sugiere un apoyo especial para aquellos que no dominen adecuadamente este idioma para no incurrir en errores gramaticales.

Abreviaturas y símbolos. Serán aclaradas la primera vez que se expresen en el texto. Los símbolos se anotarán, preferentemente, según las recomendaciones del Sistema Internacional. Cuando se escriban números enteros no se debe utilizar puntuación para indicar los millares, sino un espacio entre ellos. La puntuación se utilizará exclusivamente para la expresión de decimales.

Texto.

Introducción. Se debe expresar el propósito del estudio (objetivos) y el resumen del fundamento lógico. No se deben incluir datos ni conclusiones.

Métodos. Se debe describir claramente la selección de los sujetos y sus características epidemiológicas. Identificar los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante) y procedimientos que permitan reproducir los resultados. Proporcionar referencias de métodos acreditados incluidos los estadísticos. Describir brevemente los métodos no bien conocidos o aquellos que han sido modificados.
Se debe nombrar la autorización del comité de ética institucional que aplique y la concordancia con la Declaración de Helsinki en su última adaptación.
En el caso de ensayos con medicamentos, se debe aclarar la aplicación del ICH (International Conference in Harmony) y de la resolución ANMAT vigente a la fecha de realizado el estudio. Si se trata de animales, nombrar si se cumplieron normas institucionales, de consejos nacionales o de leyes nacionales que regulen el cuidado y uso de animales de laboratorio. Describir los métodos estadísticos para verificar los datos presentados. Describir todos los procedimientos: aleatorización, abandono de protocolos, software (ej.: epi info).

Resultados. Se cuantificarán y presentarán con indicadores apropiados de error (ej.: intervalos de confidencia). No depender sólo de p. Se debe seguir una secuencia lógica de los resultados obtenidos. No repetir en el texto los datos de cuadros ni ilustraciones. Limitar su número a las estrictamente necesarias Solo destacar o resumir las observaciones importantes. Evitar el uso no técnico de términos estadísticos (ej.: muestra, azar, normal, significativo, etc.).

Discusión. Hacer hincapié en los aspectos nuevos e importantes del estudio y en las conclusiones que se derivan de ellos o pertinentes para la investigación futura. No repetir lo expresado en otras secciones. Establecer nexos entre objetivos y resultados. Relacionar con los resultados de otros trabajos si se considera necesario. Explicitar las debilidades del trabajo.

Agradecimientos. Se incluirán aquellas instituciones o personas que han sido esenciales por su ayuda técnica, por apoyo financiero o por conflicto de intereses.

C. Comunicaciones rápidas

El Consejo Editor considerará artículos de no más de 5 hojas y dos tablas o figuras resumiendo resultados experimentales de excepcional importancia o urgencia, que requieran una rápida publicación. Los autores deberán identificar y justificar estos artículos en la carta de pedido de evaluación. El formato y características serán idénticos a los artículos originales. Si son aceptados, serán publicados a la brevedad. Los editores pueden elegir (luego de notificarlo) considerar estos artículos para su publicación regular.

D. Comunicaciones breves y reportes de casos

Casos interesantes por su rareza o comunicaciones científicas breves serán considerados para esta sección. Estos artículos deben contar con un título corto en español e inglés, no exceder las tres páginas y una tabla o figura. No deberán contar con más de 10 referencias que sean relevantes. No requiere resumen o abstract.

E. Cartas al Editor

Cartas cortas referidas a artículos publicados recientemente en AAIC y otros aspectos de particular interés para la especialidad, serán evaluados por el Consejo Editorial. Tendrá un pequeño título en español e inglés. Será precedida por el encabezado "Sr. Editor:" y deben contar con menos de 500 palabras, incluyendo datos breves en formato de tabla. Contará con un máximo de 5 referencias bibliográficas.

Si la carta es aceptada, en todos los casos el Consejo Editorial enviará copia de la carta al autor del artículo referido, dando oportunidad en el mismo número de edición de la carta, de contestar o comentar la consulta y/u opinión del autor de la carta, con las mismas limitaciones de extensión.

F. Artículos de revisión

Se aceptarán los artículos de revisión de temas concernientes a Alergia e Inmunología o a cualquier tema relacionado con la especialidad. Estos serán solicitados por el Consejo Editorial a autores específicos. Se otorgará prioridad a las revisiones relacionadas con aspectos controvertidos o relacionados con programas de Educación Médica Continua. Deben contar con menos de 20 carillas y con el número de referencias adecuadas para la importancia del tema. Se debe aclarar la metodología para localizar, seleccionar, extraer y sintetizar los datos.

El formato será similar a la de los artículos originales, excepto que no contará con Material y Métodos ni Resultados. Se pueden utilizar subtítulos para lograr una mejor presentación didáctica.

G. Artículos de opinión

Los artículos de Opinión serán solicitados exclusivamente por el Consejo Editorial a autores específicos sobre temas de particular interés y/o debate.

H. Cesión de derechos

Modelo de Transferencia de derechos de autor

El/los autor/es transfieren la propiedad intelectual del artículo a *Archivos de Alergia e Inmunología Clínica* en el caso de que el manuscrito sea publicado. El/los abajo firmante/s declaran que el artículo es original, que no infringe ningún derecho de propiedad intelectual u otros derechos de terceros, que no se encuentra bajo consideración de otra publicación y que no ha sido previamente publicado. El/los autor/es confirman que han revisado y aprobado la versión final del artículo.

I. Lista de control

- ☐ Carta de solicitud de presentación con la transferencia de los derechos
- ☐ Carta en caso de existir Conflicto de Intereses
- ☐ Manuscrito en formato Word
- ☐ Números de página en extremo superior derecho
- ☐ Doble espacio
- ☐ Nombre completo de los autores y sus grados académicos
- ☐ Afiliaciones institucionales y recursos de fondos (sponsorización)
- ☐ Dirección del Autor encargado de la Correspondencia (incluyendo e-mail)
- ☐ Titulillo (frase de menos de 40 caracteres que resuma al título)
- ☐ Resumen y Abstract (no más de 250 palabras)
- ☐ Lista de palabras clave y de Keywords
- ☐ Lista de abreviaturas y acrónimos
- ☐ Secciones iniciadas en páginas separadas
- ☐ Referencias a doble espacio en página separada, respetando formato
- ☐ Epígrafes a doble espacio en páginas separadas
- ☐ Figuras y fotos en formato digital compatible
- ☐ Tablas a doble espacio
- ☐ Nota de copyright

J. Declaración de privacidad

Los nombres y direcciones de correo introducidos en esta revista se usarán exclusivamente para los fines declarados por esta revista y no estarán disponibles para ningún otro propósito u otra persona.