

# Archivos de Alergia e Inmunología Clínica

Publicación trimestral y suplementos - Volumen 55 - Número 1 - Año 2024



## EDITORIAL

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

Neoantígenos. Métodos de secuenciación, identificación, predicción bioinformática y su utilidad en inmunoterapia antitumoral

## CASOS CLÍNICOS

Dermatitis atópica como manifestación clínica de errores innatos de la inmunidad. Casos clínicos

Rinosinusitis crónica con pólipos nasales refractaria complicada. Tratamiento con biológicos. Acerca de un caso

Publicación Oficial de

**AAeIC**

Asociación Argentina  
de Alergia e Inmunología Clínica



Sociedad Chilena  
de Alergia e Inmunología



Sociedad Paraguaya  
de Alergia, Asma e Inmunología

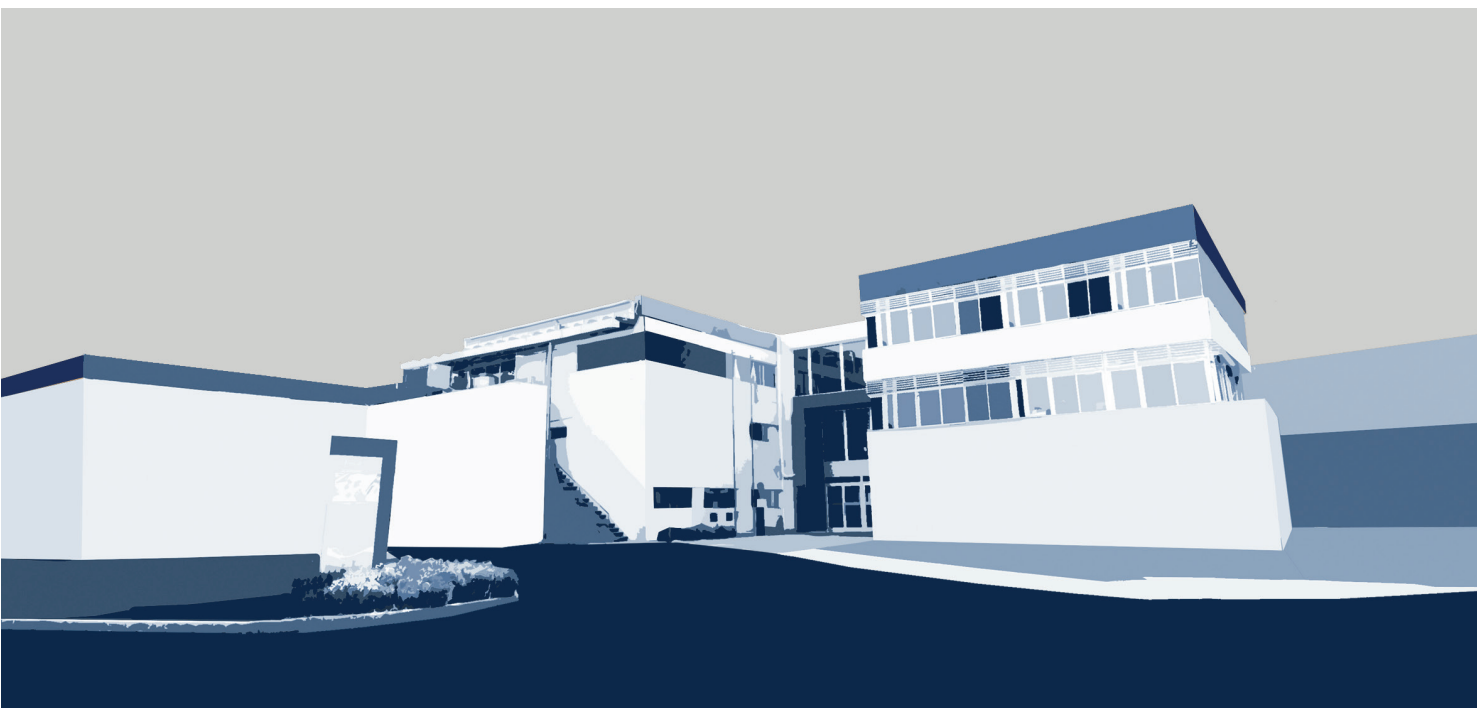


Sociedad Peruana  
de Inmunología y Alergia



Sociedad Uruguaya  
de Alergia, Asma e Inmunología

60  
Años de compromiso  
con la vida.



HEMODERIVADOS  
LABORATORIO FARMACÉUTICO

UNC

[www.unc-hemoderivados.com.ar](http://www.unc-hemoderivados.com.ar)  
[laboratorio@hemoderivados.unc.edu.ar](mailto:laboratorio@hemoderivados.unc.edu.ar)





# AAIC

## Editores

Juan Carlos Muiño, Susana de Barayzarra

## Editores Asociados

Adrián Kahn, Martín Maillo

## 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 trámite

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.594°  
Afilada a la International Association of Allergy and Clinical Immunology y a la European Academy of Allergy and Clinical Immunology.

Moreno 909 | (C1091AAS) Ciudad Autónoma de Buenos Aires | Rep. Argentina  
Tel: +54-11-4334-7680/4331-7356 | Fax: +54-11-4334-7680  
secretaria@aaaic.org.ar | aaaic@aaaic.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](mailto:info@publat.com.ar) | <http://www.publat.com.ar>

# SUMARIO

## Summary

---

### EDITORIAL | EDITORIAL

#### EDITORIAL

Editorial

**Juan Carlos Muño**

#### ARTÍCULO DE REVISIÓN

REVIEW ARTICLE

NEOANTÍGENOS. MÉTODOS DE SECUENCIACIÓN, IDENTIFICACIÓN, PREDICCIÓN BIOINFORMÁTICA Y SU UTILIDAD EN INMUNOTERAPIA ANTITUMORAL

Neoantigens. Methods of sequencing, identification, bioinformatics prediction and its usefulness in antitumoral immunotherapy

**Giovanny Díaz, Andrés Sánchez, Marlon Múnera**

#### CASOS CLÍNICOS

CLINICAL CASES

DERMATITIS ATÓPICA COMO MANIFESTACIÓN CLÍNICA DE ERRORES INNATOS DE LA INMUNIDAD. CASOS CLÍNICOS

Atopic dermatitis as a clinical manifestation of innate errors of immunity. Clinical cases

**Astrid Schellnast Faure, Lucía Tarquini, Diana Cabanillas, Lorena Regairaz**

006

RINOSINUSITIS CRÓNICA CON PÓLIPOS NASALES REFRACTARIA COMPLICADA. TRATAMIENTO CON BIOLÓGICOS. ACERCA DE UN CASO

Complicated refractory chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Treatment with biologics. A case report

**Nazareno Riolfi, Patricio Thompson, Jorge Fernando Maspero**

007

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES  
RULES OF PUBLICATIONS

018

024

015

# SUMARIO ANALITICO

## Analytical summary

### EDITORIAL

#### EDITORIAL

Este primer número de 2024 tendrá varios ejes temáticos a desarrollar. El primero de ellos es sobre neoantígenos aplicados a la medicina y su importancia en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades, tales como cánceres. Agradecemos al Dr. Múnera y cols. por su aporte a nuestra publicación al enviar un elegante trabajo sobre neoantígenos. El aporte de los métodos de secuenciación masiva paralela ha permitido ampliar y refinar la información disponible de los ensayos convencionales de inmunohistoquímica, PCR y secuenciación, o de inestabilidad cromosómica basados en microarreglos; estos datos junto con el análisis computacional han permitido identificar alteraciones genómicas en el ADN de los cánceres en regiones codificantes y no codificantes.

**Dr. Juan Carlos Muñero**

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

#### NEOANTÍGENOS. MÉTODOS DE SECUENCIACIÓN, IDENTIFICACIÓN, PREDICCIÓN BIOINFORMÁTICA Y SU UTILIDAD EN INMUNOTERAPIA ANTITUMORAL

Los neoantígenos son péptidos producidos y expresados por células tumorales a partir de la proteólisis de proteínas alteradas por mutaciones y variaciones en el material genético de estas células. Los avances tecnológicos en las técnicas de secuenciación y métodos bioinformáticos con algoritmos de predicción con alta confiabilidad han permitido caracterizar e identificar una amplia cantidad de neoantígenos.

Los nuevos sistemas de genotipificación en combinación con avanzadas y robustas herramientas computacionales y bioinformáticas promueven esperanzadores resultados en terapia cancerígena, el descubrimiento y caracterización de neoantígenos y el desarrollo de vacunas basadas en estos péptidos específicos de células tumorales reconocidos por células T infiltrantes de tumores proyectan nuevos y mejores avances para el tratamiento de esta enfermedad que se cobra millones de vidas anualmente.

**Giovanni Díaz, Andrés Sánchez, Marlon Múnera**

### CASOS CLÍNICOS

#### DERMATITIS ATÓPICA COMO MANIFESTACIÓN CLÍNICA DE ERRORES INNATOS DE LA INMUNIDAD. CASOS CLÍNICOS

La dermatitis atópica (DA) es un motivo de consulta frecuente para el pediatra. A su vez, el hallazgo de la inmunoglobulina E (IgE) elevada es un motivo de consulta frecuente en el consultorio de Inmunología.

Se reportan 5 casos. Paciente 1: niña de 2 meses; diagnóstico: síndrome de hiper-IgE AD, por mutación en STAT3. Paciente 2: varón de 11 días de vida diagnóstico: IPEX (inmunodesregulación, poliendocrinopatía, enteropatía, ligada al X) por mutación en FOXP3. Paciente 3: varón de 6 años; diagnóstico: síndrome de hiper-IgE AR, por mutación en DOCK8. Paciente 4: varón de 3 meses; diagnóstico: síndrome de Wiskott Aldrich. Paciente 5: varón de 3 meses; diagnóstico: haploinsuficiencia A20.

La DA puede ser una manifestación inicial de errores innatos de la inmunidad. Los antecedentes familiares, el comienzo precoz y la asociación con infecciones recurrentes (neumonías, abscesos, otitis media aguda supurada), eventos de autoinmunidad o inmunodesregulación deben alertar al pediatra para derivación al inmunólogo que permita un diagnóstico precoz.

**Astrid Schellnast Faure, Lucía Tarquini, Diana Cabanillas, Lorena Regairaz**

#### RINOSINUSITIS CRÓNICA CON PÓLIPOS NASALES REFRACTARIA COMPLICADA. TRATAMIENTO CON BIOLÓGICOS. ACERCA DE UN CASO

La rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN) es una patología inflamatoria crónica no alérgica del epitelio rinosinusal. Aproximadamente solo el 20% de los pacientes con rinosinusitis crónica desarrollan pólipos nasales. Tanto el diagnóstico como el tratamiento y el seguimiento deben ser interdisciplinarios. El tratamiento médico se basa en los corticoides intranasales. Cuando no se logra control sintomático, la cirugía endoscópica rinosinusal representa el siguiente paso. Actualmente, los biológicos representan una nueva alternativa terapéutica posible, segura y efectiva para el tratamiento de pacientes con poliposis nasal tipo 2 no controlada.

**Nazareno Riolfi, Patricio Thompson, Jorge Fernando Maspero**

Este primer número de 2024 tendrá varios ejes temáticos a desarrollar.

El primero de ellos es sobre *neoantígenos* aplicados a la medicina y su importancia en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades, tales como cánceres. Sus secuencias sirven para el estudio y nuevas propuestas de tratamiento de múltiples neoplasias.

Agradecemos al Dr. Munera y colaboradores por su aporte a nuestra publicación al enviar un elegante trabajo sobre neoantígenos. El aporte de los métodos de secuenciación masiva paralela ha permitido ampliar y refinar la información disponible de los ensayos convencionales de inmunohistoquímica (IHC), PCR y secuenciación, o de inestabilidad cromosómica (CIN) basados en microarreglos que se utilizan en el diagnóstico clínico; estos datos junto con el análisis computacional han permitido identificar alteraciones genómicas en el ADN de los cánceres en regiones codificantes y no codificantes. Durante años el tratamiento y manejo del cáncer se limitó a la intervención quirúrgica, radioterapia y quimioterapia; actualmente, los avances tecnológicos y el notable desarrollo de las ciencias genómicas (Genómica, Proteómica, Transcriptómica y Metabolómica) y computacionales han permitido introducir importantes mejoras en cancerología. La identificación y caracterización de neoantígenos y las respuestas inmunes específicas que inducen se constituyen en el principal bastión para la inmunoterapia personalizada, que está mostrando esperanzadores resultados para nuevas y posiblemente mejores opciones de tratamiento para algunos tipos de cánceres.

Otro aspecto abordado en este número es la *dermatitis atópica*, una enfermedad altamente pruriginosa, de evolución crónica, que se manifiesta en los primeros años de vida. Las personas que la padecen tienen una historia familiar de asma y rinitis alérgica. En este estudio expuesto en el Congreso Argentino de Alergia e Inmunología 2023, por el Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Sor María Ludovica de la Plata Argentina, se presentan variaciones o mutaciones de varios genes implicados en la respuesta de la dermatitis atópica. Ellos abarcan un espectro diverso, tales como IgE elevada, y varios diferentes: *STAT3*, HIES AD; *FOXP3*, IPEX; *DOCK8*, HIES AR; *WAS*, WAS; *TNFAIP3*, haploinsuficiencia 20.

Por último, se presenta un caso clínico con profundas implicancias en la resolución terapéutica, que desarrollaron los Dres. Reolfi, Dabove y Máspero. El paciente con rinosinusitis crónica alérgica que no remitía con tratamiento convencional es puesto en nuevo esquema con uso de biológico, omalizumab, y mejoró ostensible luego de 2 esquemas de tratamiento. Este caso con excelente iconografía nos pone en el camino para corregir la historia natural de esta compleja patología respiratoria.

Esperamos que el presente número tenga impacto en diversos campos, pero en especial den soluciones al tratamiento de difíciles patologías donde los factores genéticos y la evolución por acción del medioambiente producen procesos de enfermedad recalcitrante como dermatitis atópica, rinosinusitis crónicas o, en algunos casos, hasta ahora insolubles, como el cáncer.

**Dr. Juan Carlos Muiño**

*Editor de la revista Archivos de Alergia e Inmunología Clínica (AAeIC)*

*jcmuino@gmail.com*

# NEOANTÍGENOS. MÉTODOS DE SECUENCIACIÓN, IDENTIFICACIÓN, PREDICCIÓN BIOINFORMÁTICA Y SU UTILIDAD EN INMUNOTERAPIA ANTITUMORAL

Neoantigens. Methods of sequencing, identification, bioinformatics prediction and its usefulness in antitumoral immunotherapy

Giovanny Díaz<sup>1,3</sup>, Andrés Sánchez<sup>1,2</sup>, Marlon Múnera<sup>1,2</sup>

## RESUMEN

**Introducción.** Los neoantígenos son péptidos producidos y expresados por células tumorales a partir de la proteólisis de proteínas alteradas por mutaciones y variaciones en el material genético de estas células. Son presentados por moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad induciendo respuestas inmunológicas específicas. Los avances tecnológicos en las técnicas de secuenciación y métodos bioinformáticos con algoritmos de predicción con alta confiabilidad han permitido caracterizar e identificar una amplia cantidad de neoantígenos, algunos de ellos utilizados en inmunoterapia personalizada con esperanzadores resultados para algunos cánceres.

**Objetivo.** Revisar los procedimientos y técnicas de identificación para la caracterización y predicción de neoantígenos y su aplicación en inmunoterapia contra el cáncer.

**Métodos.** Revisión sistemática de la literatura científica de artículos científicos publicados en revistas indexadas durante los últimos 10 años.

**Conclusión.** Nuevos sistemas de genotipificación en combinación con avanzadas y robustas herramientas computacionales y bioinformáticas promueven esperanzadores resultados en terapia cancerígena, el descubrimiento y caracterización de neoantígenos y el desarrollo de vacunas basadas en estos péptidos específicos de células tumorales reconocidos por células T infiltrantes de tumores proyectan nuevos y mejores avances para el tratamiento de esta enfermedad que se cobra millones de vidas anualmente.

**Palabras clave:** neoantígenos, secuenciación, mutaciones, bioinformática, vacunas.

## ABSTRACT

**Introduction.** Neoantigens are peptides produced and expressed by tumor cells from the proteolysis of proteins altered by mutations and variations in the genetic material of these cells. They are presented by molecules of the major histocompatibility complex, inducing specific immunological responses. Technological advances in sequencing techniques and bioinformatic methods with highly reliable prediction algorithms have allowed the characterization and identification of a large number of neoantigens, some of them used in personalized immunotherapy with encouraging results for some cancers.

**Objective.** Review the identification procedures and techniques for the characterization and prediction of neoantigens and their application in cancer immunotherapy.

**Methods.** Systematic review of the scientific literature of scientific articles published in indexed journals during the last 10 years.

**Conclusion.** New genotyping systems in combination with advanced and robust computational and bioinformatics tools promote promising results in cancer therapy, the discovery and characterization of neoantigens and the development of vaccines based on these tumor cell-specific peptides recognized by tumor-infiltrating T cells, new and better advances for the treatment of this disease that claims millions of lives annually.

**Key words:** neoantigens, sequencing, mutations, bioinformatics, vaccines.

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 2024;55(1):7-14

## INTRODUCCIÓN

Los neoantígenos son péptidos que se generan a partir de alteraciones somáticas del material genético de células normales que luego adquieren propiedades protumorales. Durante la progresión de un tumor cancerígeno las mutaciones acumuladas provocan la síntesis de proteínas alteradas. Estas proteínas mutadas se escinden proteolíticamente en fragmentos de péptidos cortos que son presentadas por moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en la superficie de las células tumorales. Estos neoantígenos mutados son expresados en células malignas, pero no en las células normales, y son reconocidos como extraños por los linfocitos infiltrantes de tumores (TIL) y tienen la capacidad de inducir respuestas inmunitarias intensas y específicas de los tumores<sup>1</sup>

1. Docente programa de Medicina, Corporación Universitaria Rafael Núñez. Cartagena, Colombia

2. Grupo de investigación Nuñista de Medicina GINUMED, Programa de Medicina, Corporación Universitaria Rafael Núñez. Cartagena, Colombia.

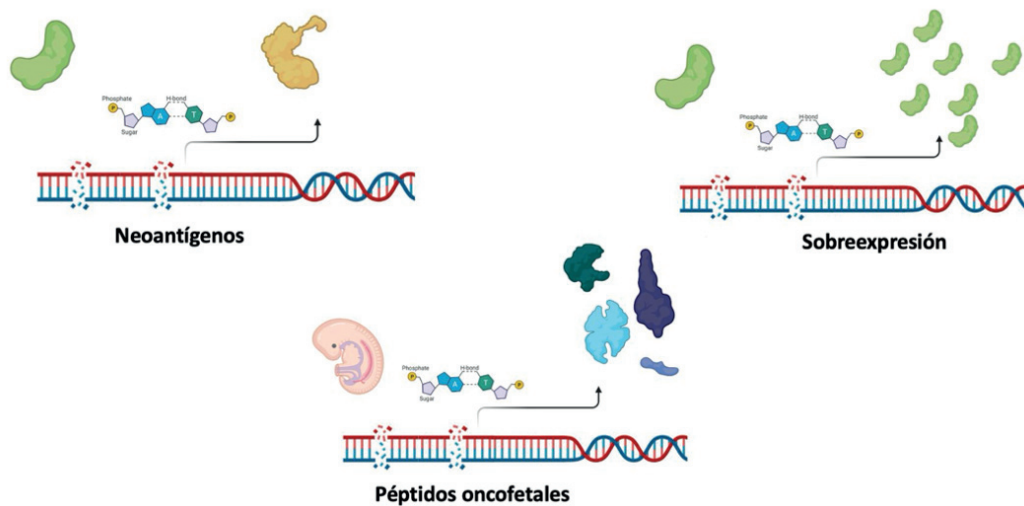
3. Grupo de investigación de Toxicología, sociedad y ambiente TOXSA, Programa de Medicina, Corporación Universitaria Rafael Núñez. Cartagena, Colombia.

Correspondencia: Dr. Marlon Múnera. Grupo de Investigación Nuñista de Medicina (GINUMED). Corporación Universitaria Rafael Núñez. Torices. Sede Miguel Enríquez Emiliani. Cartagena, Colombia Tel: +57 300 529 5164. marmunera@gmail.com.

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: XXX | Aceptado: XXX

## Genesis de antígenos tumorales



**Figura 1.** Tipos de neoantígenos. Los antígenos tumorales pueden ser de tres grandes grupos: neoantígenos que surgen de mutaciones que modifican o crean nuevos genes codificantes de proteínas; de sobreexpresión, donde un antígeno propio del tejido u órgano afectado aumenta en la tasa de expresión; y péptidos oncofetales, que son provocados porque en la célula tumoral se activan genes silenciados.

A medida que se avanzaba en el descubrimiento y se caracterizaban sus estructuras moleculares, se generó especial interés por la capacidad de ser reconocidos por linfocitos y que algunos clones inhibían el crecimiento de tumores que portaban el antígeno específico en ratones<sup>2,3</sup>.

Estos neoantígenos que se producen en las células tumorales son el resultado de alteraciones específicas del tumor, como mutación genómica, empalme de ARN desregulado, modificación postraduccional desordenada y marcos abiertos de lectura virales integrados<sup>4</sup>.

El desarrollo y los avances científicos de las ciencias ómicas con los análisis a gran escala de genomas e inmunopeptidomas y los análisis computacionales avanzados, así como los bioinformáticos para predecir la inmunogenicidad de ligandos peptídicos específicos de tumores, mejoraron enormemente este campo. En los últimos años se han logrado importantes avances en la secuenciación de última generación (NGS). La capacidad para identificar alteraciones somáticas de forma ultrarrápida y eficaz proporciona una oportunidad sin precedentes para desarrollar terapias basadas en neoantígenos. La transferencia adoptiva de células T autólogas específicas contra neoantígenos expresados por mutaciones somáticas ha demostrado eficacia en múltiples tipos de cáncer<sup>5</sup>.

El desarrollo de estrategias inmunoterapéuticas contra el cáncer se basa en la identificación y validación de antígenos

tumorales diana óptimos (neoantígenos), que deben ser específicos del tumor y capaces de provocar una respuesta inmune antitumoral rápida y potente. Estas estrategias se basan en antígenos asociados a tumores (TAA) expresados en las células tumorales<sup>6</sup>.

### NEOANTÍGENOS TUMORALES, ORIGENES Y ALTERACIONES RELACIONADAS

Los neoantígenos (péptidos alterados específicos de procesos cancerígenos o tumorales) reconocidos como extraños inducen respuestas inmunitarias en el huésped. Estos péptidos se generan por alteraciones genómicas, transcriccionales o postraduccionales. Los neoantígenos mejor caracterizados son el resultado de mutaciones somáticas no sinónimas, como las mutaciones de un solo nucleótido (SNV), pequeñas inserciones, deleciones, mutaciones por desplazamiento del marco de lectura u otros reordenamientos genómicos. También pueden surgir de alteraciones postranscripcionales, como *splicing* alternativo de exones específicos de cáncer, retención de intrones, y transcripción de final prematura. Otras menos frecuentes y poco exploradas son las modificaciones postraducionales de proteínas específicas del cáncer, como la metilación, la fosforilación, la acetilación y la glicosilación<sup>7</sup>.



**Tabla 1. Regiones del genoma tumoral y genes.**

Autor y año	Tipo de cáncer	Regiones genómicas	Mutaciones y/o genes	N° de neoantígenos	Ref
Rathe K. Susan 2019	Osteosarcomas	Secuenciación transcriptómica total. Secuencias codificantes (genes)	Mutaciones de un nucleótido TP53, RBI supresores KAT6A , ROCK1 y RUNX2 de diferenciación	4695 1094 nuevos	12
Lao Yueqiong 2022	Adenocarcinoma en la unión gastroesofágica	Secuenciación transcriptómica total. Secuencias codificantes (genes)	Variantes de un solo nucleótido 3761 Indeles 257 TP53, ARID1A, MUC6, SMAD4, PIK3CA, KRAS, PTEN, CDKN2A, MAP2K7, RNF43 y RHOA.	12285 mutaciones sin sentido 1723 Indeles 99,72% únicos 0,28% compartidos al menos en 2 ptes Neoag +común GRQKRSDSL	13
Lu et al 2014	Melanoma cutáneo metastásico	Secuenciación del exoma completo	Mutaciones no sinónimas KIF2C, POLA2 reconocidos por TIL	2	14
Shi Yang et al 2023	2528 procesos cancerígenos distintos tipos de CA	Secuenciación genoma completo exónico, intrónico,	Variaciones estructurales Variaciones de un solo nucleótido Indeles TP53 y RBI LRP1B , MACROD2 , WWOX y PARK2	SV 74831 SNV 439534 Indeles 51503 Mas de 600 compartidos	15
Malekzadeh Parisa 2019	CA de vía biliar; mama, colon, cuello uterino, endometrio, gastroesófago, cabeza y cuello, pulmón, ovario, páncreas y recto	Secuenciación transcriptómica total. Secuencias codificantes (genes)	Variantes de un solo nucleótido TP53	Mutaciones no sinónimas 93 Indeles 14 Mutaciones sin sentido 66	16
Liu et al 2019	CA de ovario epitelial	Secuenciación del exoma completo y del transcriptoma 22 biopsias	TP53, NFI y STAG2, IL-27RA, PTEN , BRCA1 y BRCA2 compartidos NUP214 y JAK1	Mutaciones somáticas Mutaciones no sinónimas 1714 449 priorizados 9 TIL	17
Laumont CM et al. 2018	CA de pulmón Leucemia linfoblástica aguda de células B	Secuenciación transcriptómica total. Predicción de regiones no codificantes	Mutaciones de un nucleótido	2 antígenos específicos de tumores mutados	18
Lau Tammy et al. 2022	Carcinoma adenoide quístico, Carcinoma de células basales, CA de mama, Carcinoma de células escamosas de cuello uterino, Colangiocarcinoma, CA gastrointestinal Carcinoma hepatocelular, Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, Cánceres linfáticos, sanguíneos y linfoides, CA de ovario, CA de páncreas, Adenocarcinoma de próstata, Sarcomas y melanomas cutáneos, Adenocarcinoma de estómago, CA tiroides, CA timo Carcinoma endometrial del cuerpo uterino, Melanoma uveal	Secuenciación de biopsias Genoma completo, exónico, intrónico, intergénico	Variantes somáticas de nucleótidos e indeles pequeños	Regiones codificantes 46 Neoantígenos en todo el genoma por paciente: 908 Regiones de intrones 624 Regiones intergénicas 238	19

## CARGA ANTIGÉNICA TUMORAL

### LOS ANTÍGENOS ESPECÍFICOS DE TUMORES (TSA) O NEOANTÍGENOS

Las alteraciones genómicas que se asocian con la aparición y progresión del cáncer contribuyen a la inestabilidad genómica tumoral y a la expresión de nuevas secuencias peptídicas alteradas que se presentan como neoantígenos y que son capaces de inducir una respuesta del sistema inmunológico (**Figura 1**). La secuenciación masiva paralela de estas alteraciones, junto con diferentes análisis computacionales, proporcionan bases científicas importantes para la identificación de las alteraciones somáticas y de las líneas germinales que impulsan el desarrollo del cáncer, y de aquellas alteraciones que conducen específicamente a la expresión de estas secuencias alteradas en las células tumorales<sup>8</sup>.

### ANTÍGENOS CON CAPACIDAD INDUCTORA DE RESPUESTA ANTITUMORAL

El sistema inmunológico adaptativo tiene propiedades antitumorales inherentes que son capaces de inducir la muerte celular específica de un tumor. Las células T CD8+ y CD4+, dos tipos de células inmunitarias que son fundamentales para este proceso, reconocen antígenos presentados por el complejo mayor de histocompatibilidad de clase I y II en la superficie celular. Después del reconocimiento del antígeno, las células T tienen la capacidad iniciar la respectiva respuesta que puede el crecimiento y provocar la muerte en las células tumorales que presentan el antígeno, junto a la liberación de señales paracrinas para amplificar la respuesta antitumoral<sup>9</sup>.

Las células T CD8+ son los principales mediadores de las respuestas inmunitarias al cáncer que se producen de forma natural y terapéuticamente. En consecuencia, la abundancia de linfocitos infiltrantes de tumores CD8 se correlaciona positivamente con la inmunoterapia y un pronóstico favorable<sup>10</sup>.

## BLANCOS DE SECUENCIACIÓN TUMORAL E IDENTIFICACIÓN DE NEOANTÍGENOS

Los estudios genómicos a gran escala de los cánceres humanos, como el del Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA), han proporcionado un panorama más detallado sobre las alteraciones somáticas y de las líneas germinales afectadas. Junto con los perfiles transcriptómicos que se han estudiado durante los últimos años, han permitido caracterizar un grueso número de moléculas asociadas a los cánceres humanos. Más recientemente, con el surgimiento y la aplicación de herramientas computacionales se han

realizado significativos avances en la caracterización de diferentes tipos de células inmunes que infiltran tumores a partir de datos de secuenciación y caracterización de moléculas antigénicas asociadas a tumores. El aporte de los métodos de secuenciación masiva paralela (NGS) ha permitido ampliar y refinar la información disponible de los ensayos convencionales de inmunohistoquímica (IHC), PCR y secuenciación, o de inestabilidad cromosómica (CIN) basados en microarreglos que se utilizan en el diagnóstico clínico; estos datos junto con el análisis computacional han permitido identificar alteraciones genómicas en el ADN de los cánceres en regiones codificantes y no codificantes<sup>11</sup>.

El acervo de evidencias científicas que relacionan alteraciones en secuencias codificantes alteradas por mutaciones y la expresión de neoantígenos en las células tumorales es amplio. La secuenciación completa del exoma (WES) es el punto de referencia para medir la carga de mutaciones tumorales (TMB), los genes específicos en regiones codificantes del genoma han sido los de que inicialmente se estudiaron y caracterizaron. La transcripción de esos genes alterados y asociados con procesos tumorales ha sido el foco de estudio por muchos años, el análisis de estas regiones codificantes alteradas ha permitido identificar genes en distintos tipos de cánceres que por mutaciones y otras alteraciones se han asociado con la expresión de neoantígenos que se han utilizado como dianas terapéuticas con buenos resultados<sup>12-14</sup>.

Algunos procesos cancerígenos presentan genomas muy alterados, lo que aumenta la posibilidad de que los pacientes con cáncer alberguen un repertorio personal de neoantígenos y con una alta capacidad de modulación de la respuesta inmune, pero también que se compartan algunos genes y respuestas de células T entre algunos tipos de cánceres en pacientes diferentes. La mayoría de los neoantígenos son específicos de cada paciente, los neoantígenos compartidos se identifican con altas tasas de aparición en algunos cánceres (mama, ovario y gastrointestinal)<sup>15-17</sup>.

En 2018, con la identificación de antígenos específicos de tumores (TSA) expresados de manera aberrante a partir de secuencias no codificantes en líneas celulares murinas y en muestras de pacientes con leucemia linfoblástica aguda y cáncer de pulmón se ha propuesto un nuevo panorama que amplía la capacidad para estratificar a los pacientes y caracterizar nuevos y numerosos TSA<sup>18</sup>.

Recientemente se está explorando exhaustivamente un repertorio más global de neoantígenos más allá de todo el exoma. Una gran parte del genoma se compone por regiones que no codifican y que específicamente comprenden secuencias de ADN intrónico e intergénico; estas regiones se están explorando y existen nuevas evidencias de que son una rica fuente de antígenos tumorales<sup>19</sup>.

## HERRAMIENTAS BIOINFORMÁTICAS DE PREDICCIÓN Y BASES DE MEGADATOS DE INFORMACIÓN TUMORAL

El descubrimiento de los neoantígenos y sus aplicaciones en el diseño de vacunas personalizadas supone un gran avance en la terapéutica del cáncer. Sin embargo, la identificación y priorización de dichos neoantígenos son los principales retos a superar para hacer de las vacunas personalizadas una opción terapéutica lo suficientemente segura y efectiva para uso clínico. Dado el vasto universo de posibles epítopes, se hace necesario recurrir a diferentes estrategias que permitan identificar en un tiempo razonable dichos epítopes, y en este orden las herramientas computacionales y bioinformáticas son fundamentales<sup>20</sup>.

La carga mutacional tumoral se constituye en una medida del número total de alteraciones genéticas observadas en una muestra de cáncer, se la ha sugerido como un marcador potencialmente pronóstico para la inmunoterapia<sup>21</sup>. La información de análisis exónico, intrónico e intergénico del genoma tumoral o de la obtenida a partir de megadatos como el sitio web GDAC Firehose del Broad Institute para datos de mutaciones somáticas del Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA) <https://gdac.broadinstitute.org/>, el Portal de Tumores <http://www.tumorportal.org>, los datos de expresión genética disponibles públicamente en NCBI Gene Expression Omnibus <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>, la información clínico patológica del Atlas Pancáncer <https://gdc.cancer.gov/about-data/publications/pancanatlas> o los datos de neoantígenos específicos de tumores <http://biopharm.zju.edu.cn/tsnadb> son fundamentales para la predicción de estos antígenos asociados al cáncer<sup>22,23</sup>.

Algunas herramientas bioinformáticas usadas por la comunidad científica internacional para la predicción de neoantígenos en algunos estudios incluyen, por ejemplo, **NetMHCpan 4.0 o 4.1** para la predicción de neoantígenos basándose en la unión específica de péptidos a alelos del MHC de clase I de secuencia conocida; la predicción de la unión del péptido al MHC es de lo más importante para predecir la posible especificidad de una respuesta inmune<sup>22,24,25</sup>.

**ARCASHLA** es una herramienta *in silico* rápida y precisa que infiere genotipos HLA a partir de datos de secuenciación de ARN, muy utilizada para evaluar compatibilidad tisular y predecir la respuesta del huésped a enfermedades como cánceres y trastornos autoinmunes<sup>23,26</sup>.

**MHCFLURRY** es una herramienta de predicción de ligandos MHC I con precisión competitiva y una implementación rápida y documentada. Incluye dos predictores experimentales, un predictor de procesamiento de an-

tígenos para modelar los efectos independientes de los alelos del MHC, como la escisión proteosómica, y un predictor de presentación que integra predicciones de procesamiento con predicciones de afinidad de unión para dar una puntuación de presentación compuesta. Ambos modelos están entrenados con ligandos MHC identificados por espectrometría de masas<sup>27</sup>.

**FACETS (v0.5.14)** es otra herramienta para análisis del número de copias específica de alelo, útil para estimar las llamadas de segmentación o variantes de números de copias debido a la ploidía y la heterogeneidad clonal del tumor<sup>28,29</sup>.

Otras herramientas facilitan la evaluación de especificidad de los proteasomas y predicción de los sitios de escisión a los que se dirigen diferentes proteasas facilitando la producción de péptidos que en el caso de células tumorales constituyen los neoantígenos. **NetChop20S**, **NetChopCterm** y **ProteaSMM** son algunas de estas herramientas para antígenos MHC clase I<sup>30</sup> y los más recientes **PepCleaveCD4** y **MHC NP II** para antígenos MHC clase II que predicen la escisión y posición de un antígeno para crear un epítipo adecuado para las células T CD4<sup>31</sup>.

## NEOANTÍGENOS E INMUNOTERAPIA

El tratamiento convencional del cáncer combina cirugía, quimioterapia y radioterapia, cada una de las cuales tiene sus ventajas e inconvenientes. Los procedimientos quirúrgicos no siempre pueden garantizar la eliminación completa de las células tumorales, y estudios recientes muestran que la respuesta inflamatoria a una infección posoperatoria puede aumentar el riesgo de recurrencia del tumor en el cáncer mediante la liberación de mediadores proinflamatorios. En los últimos años ha surgido la inmunoterapia, que aprovecha el poder del sistema inmunológico para atacar las células malignas y está mostrando resultados notables en ensayos clínicos<sup>7</sup>.

La inmunoterapia requiere la identificación integral de mutaciones individuales, la predicción computacional de neoepítomos y el diseño y fabricación de una vacuna única para cada paciente. Los pacientes desarrollan respuestas de células T contra múltiples neoepítomos de células cancerígenas, la infiltración de células T inducida por la vacuna puede inducir la destrucción específica de células tumorales autólogas si se identifica y se utiliza el neoepítipo adecuado<sup>32</sup>.

En algunos estudios de pacientes con cáncer que recibieron inmunoterapia personalizada se informan prometedores resultados, sin efectos adversos, títulos de IFN- $\gamma$  periféricos más altos y recuentos de células T de memoria efectoras CD4+ o CD8+ después de la vacunación, con una supervivencia general relativamente larga<sup>33</sup>.

En estudios con animales, la administración subcutánea de complejos de ARNm que codifican el neoantígeno DOTAP/DP7-C/LL2 inhibió significativamente el crecimiento de células murinas de carcinoma de pulmón de Lewis trasplantables (LL2) *in situ* y el crecimiento de tumores subcutáneos y estimuló la producción de reacciones de linfocitos específicas de antígeno<sup>34</sup>.

La combinación de técnicas de genotipificación de biopsias de pulmón en pacientes con cáncer de pulmón avanzado con análisis bioinformáticos permitió el desarrollo de péptidos que se sintetizaron y se formularon con fines inmunoterapéutico en un ensayo de fase II para el tratamiento del cáncer<sup>35</sup>.

Tratamientos anticancerígenos diferentes de los convencionales incluyen agentes antiangiogénicos combinados con el bloqueo de los puntos de control inmunológico; en un estudio con modelos murinos se evaluó la viabilidad y seguridad de una nueva estrategia antitumoral con vacunas neoantigénicas. Se identificaron y desarrollaron siete nuevos péptidos neoantígenos que pueden provocar una fuerte respuesta inmune antitumoral *in vivo*. En modelos de cáncer de pulmón ortotópico, combinando la vacuna con agentes antiangiogénicos y de bloqueo de puntos de control inmunológico, se evidenció un efecto antitumoral más fuerte, mostrando una disminución significativa del volumen del tumor sin toxicidad obvia. Además, la evaluación del microambiente inmunológico del tumor también mostró que la terapia combinada podría inducir un aumento en la proporción de células T específicas de neoantígeno en sangre<sup>36</sup>.

En un ensayo clínico de fase I en pacientes con melanoma, se evaluó la viabilidad, seguridad e inmunogenicidad de una vacuna de neoantígenos. La secuenciación del exoma completo de células normales y tumorales de estos pacientes individuales permitió la identificación de las mutaciones somáticas. Con 97 neoantígenos únicos identificados, se generó una vacuna que se dirige a hasta 20 neoantígenos tumorales personales predichos. De seis pacientes vacunados, cuatro no tuvieron recurrencia 25 meses después de la vacunación, mientras que dos pacientes, con enfermedad recurrente, fueron tratados posteriormente con terapia de inhibidores de punto de control (anti-PD-1), experimentando una regresión tumoral completa, con una expansión del repertorio de células T específicas de neoantígeno. Estos datos proporcionan datos de los avances de este enfoque terapéutico individualmente y en combinación con el bloqueo de los puntos de control<sup>37</sup>.

En un estudio aún más innovador con modelos murinos, se aprovechó la capacidad de los glóbulos rojos (RBC) para capturar y presentar antígenos en la sangre periférica

a las células presentadoras de antígenos (APC) en el bazo, se desarrolló una estrategia impulsada por los RBC para administrar una vacuna de ADN que codifica un neoantígeno de carcinoma hepatocelular. Nanopartículas poliméricas que encapsulan el neoantígeno se situaron intencionalmente en los glóbulos rojos preaislados, para promover la presentación a las APC en el bazo y promover una respuesta de células T específicas del neoantígeno. Se combinó la vacuna con anti-PD-1, lográndose una regresión tumoral completa y generó una sólida respuesta inmune sistémica con memoria inmunológica específica del tumor a largo plazo, que previno completamente la recurrencia del tumor y la metástasis pulmonar espontánea<sup>38</sup>.

Las vacunas basadas en neoantígenos o la estrategia de células T reactivas a neoantígeno ha mostrado resultados notables tanto en entornos preclínicos como clínicos. Sin embargo, la identificación rentable de antígenos candidatos por ahora limita la aplicación clínica de esta estrategia. Estas vacunas han mostrado resultados efectivos en el tratamiento de algunos cánceres como el de pulmón de células no pequeñas, la mayoría de ellas se han probado en ensayos clínicos de fase I o II a pequeña escala. En futuras investigaciones, es fundamental validar aún más la seguridad y eficacia de las vacunas de neoantígenos con estudios que aborden tamaños muestrales más grandes<sup>39</sup>.

El despliegue exitoso de las vacunas por la pandemia del COVID-19 aceleró significativamente el avance de la tecnología de ARNm en oncología. Utilizando vectores innovadores basados en ARN y estrategias específicas, se están desarrollando nuevas plataformas de vacunas de ARNm dirigidas a una amplia gama de antígenos tumorales. En particular, el progreso en la vacuna personalizada de ARNm marca un avance considerable en el tratamiento del cáncer. Estas vacunas muestran un mayor potencial en los ensayos clínicos realizados<sup>40</sup>.

## CONCLUSIÓN

Durante años el tratamiento y manejo del cáncer se limitó a la intervención quirúrgica, radioterapia y quimioterapia. Los avances tecnológicos y el notable desarrollo de las ciencias ómicas (Genómica, Proteómica, Transcriptómica y Metabolómica) y computacionales han permitido introducir importantes avances en cancerología. La identificación y caracterización de neoantígenos y las respuestas inmunes específicas que inducen se constituyen en el principal bastión para la inmunoterapia personalizada, que está mostrando esperanzadores resultados para nuevas y posiblemente mejores opciones de tratamiento para algunos tipos de cánceres.

## BIBLIOGRAFÍA

- Efremova M, Finotello F, Rieder D, Trajanoski Z. Neoantigens Generated by Individual Mutations and Their Role in Cancer Immunology and Immunotherapy. *Front Immunol*. 2017;8:1679.
- Monach PA, Meredith SC, T.Siegel C, Schreiber H. A unique tumor antigen produced by a single amino acid substitution. *Immunity*. 1995;2(1):45-59.
- Bräunlein E, Krackhardt AM. Identification and Characterization of Neoantigens As Well As Respective Immune Responses in Cancer Patients. *Front Immunol* [Internet]. 2017 [citado 27 de agosto de 2023];8. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.01702>
- Xie N, Shen G, Gao W, Huang Z, Huang C, Fu L. Neoantigens: promising targets for cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 6 de enero de 2023;8(1):1-38.
- Morotti M, Albukhari A, Alsaadi A, Artibani M, Brenton JD, Curbishley SM, et al. Promises and challenges of adoptive T-cell therapies for solid tumours. *Br J Cancer*. mayo de 2021;124(11):1759-76.
- Tagliamonte M, Cavalluzzo B, Mauriello A, Ragone C, Buonaguro FM, Tornesello ML, et al. Molecular mimicry and cancer vaccine development. *Mol Cancer*. 26 de abril de 2023;22(1):75.
- Fotakis G, Trajanoski Z, Rieder D. Computational cancer neoantigen prediction: current status and recent advances. *Immuno-Oncol Technol*. 1 de diciembre de 2021;12:100052.
- Mardis ER. Neoantigens and genome instability: impact on immunogenomic phenotypes and immunotherapy response. *Genome Med*. 20 de noviembre de 2019;11(1):71.
- Richters MM, Xia H, Campbell KM, Gillanders WE, Griffith OL, Griffith M. Best practices for bioinformatic characterization of neoantigens for clinical utility. *Genome Med*. 28 de agosto de 2019;11(1):56.
- Wei SC, Levine JH, Cogdill AP, Zhao Y, Anang NAAS, Andrews MC, et al. Distinct Cellular Mechanisms Underlie Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Checkpoint Blockade. *Cell*. 7 de septiembre de 2017;170(6):1120-1133.e17.
- Charoentong P, Finotello F, Angelova M, Mayer C, Efremova M, Rieder D, et al. Pan-cancer Immunogenomic Analyses Reveal Genotype-Immunophenotype Relationships and Predictors of Response to Checkpoint Blockade. *Cell Rep*. 3 de enero de 2017;18(1):248-62.
- Rathe SK, Popescu FE, Johnson JE, Watson AL, Marko TA, Moriarity BS, et al. Identification of candidate neoantigens produced by fusion transcripts in human osteosarcomas. *Sci Rep*. 23 de enero de 2019;9(1):358.
- Lao Y, Wang Y, Yang J, Liu T, Ma Y, Luo Y, et al. Characterization of genomic alterations and neoantigens and analysis of immune infiltration identified therapeutic and prognostic biomarkers in adenocarcinoma at the gastroesophageal junction. *Front Oncol* [Internet]. 2022 [citado 19 de octubre de 2023];12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.941868>
- Lu YC, Yao X, Crystal JS, Li YF, El-Gamil M, Gross C, et al. Efficient identification of mutated cancer antigens recognized by T cells associated with durable tumor regressions. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 de julio de 2014;20(13):3401-10.
- Shi Y, Jing B, Xi R. Comprehensive analysis of neoantigens derived from structural variation across whole genomes from 2528 tumors. *Genome Biol*. 17 de julio de 2023;24(1):169.
- Malekzadeh P, Pasetto A, Robbins PF, Parkhurst MR, Paria BC, Jia L, et al. Neoantigen screening identifies broad *TP53* mutant immunogenicity in patients with epithelial cancers. *J Clin Invest* [Internet]. 1 de julio de 2021 [citado 19 de octubre de 2023];129(3). Disponible en: <https://www.jci.org/articles/view/123791#SEC3>
- Liu S, Matsuzaki J, Wei L, Tsuji T, Battaglia S, Hu Q, et al. Efficient identification of neoantigen-specific T-cell responses in advanced human ovarian cancer. *J Immunother Cancer*. 1 de diciembre de 2019;7(1):156.
- Laumont CM, Vincent K, Hesnard L, Audemard É, Bonnel É, Laverdure JP, et al. Noncoding regions are the main source of targetable tumor-specific antigens. *Sci Transl Med*. 5 de diciembre de 2018;10(470):eaa5516.
- Lau TTY, Dashti ZJS, Titmuss E, Pender A, Topham JT, Bridgers J, et al. The Neoantigen Landscape of the Coding and Non-coding Cancer Genome Space. *J Mol Diagn*. 1 de junio de 2022;24(6):609-18.
- Amaya Ramírez DA. Implementación de una estrategia in-silico para la identificación de péptidos candidatos a vacuna terapéutica individualizada en tumor de paciente con PEComa. 17 de diciembre de 2019 [citado 2 de febrero de 2024]; Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/78094>
- Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. *N Engl J Med*. 21 de diciembre de 2017;377(25):2500-1.
- Li Y, Burgman B, McGrail DJ, Sun M, Qi D, Shukla SA, et al. Integrated Genomic Characterization of the Human Immunome in Cancer. *Cancer Res*. 1 de noviembre de 2020;80(21):4854-67.
- Orenbuch R, Filip I, Comito D, Shaman J, Pe'er I, Rabadan R. arcaHLA: high-resolution HLA typing from RNAseq. *Bioinformatics*. 1 de enero de 2020;36(1):33-40.
- Jurtz V, Paul S, Andreatta M, Marcanti P, Peters B, Nielsen M. NetMHCpan 4.0: Improved peptide-MHC class I interaction predictions integrating eluted ligand and peptide binding affinity data. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 de noviembre de 2017;199(9):3360-8.
- Reynisson B, Alvarez B, Paul S, Peters B, Nielsen M. NetMHCpan-4.1 and NetMHCIIpan-4.0: improved predictions of MHC antigen presentation by concurrent motif deconvolution and integration of MS MHC eluted ligand data. julio de 2020 [citado 3 de febrero de 2024]; Disponible en: <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/112506>
- Claeys A, Merseburger P, Staut J, Marchal K, Van den Eynden J. Benchmark of tools for in silico prediction of MHC class I and class II genotypes from NGS data. *BMC Genomics*. 9 de mayo de 2023;24(1):247.
- O'Donnell TJ, Rubinsteyn A, Laserson U. MHCflurry 2.0: Improved Pan-Allele Prediction of MHC Class I-Presented Peptides by Incorporating Antigen Processing. *Cell Syst*. 22 de julio de 2020;11(1):42-48.e7.
- Murciano-Goroff YR, Schram AM, Rosen EY, Won H, Gong Y, Noronha AM, et al. Reversion mutations in germline *BRCA1/2*-mutant tumors reveal a BRCA-mediated phenotype in non-canonical histologies. *Nat Commun*. 23 de noviembre de 2022;13:7182.
- Liang J, Sun G, Pan X, Zhang M, Shen P, Zhu S, et al. Genomic and transcriptomic features between primary and paired metastatic fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma. *Genome Med*. 2 de mayo de 2023;15(1):31.
- Calis JJA, Reinink P, Keller C, Kloetzel PM, Keşmir C. Role of peptide processing predictions in T cell epitope identification: contribution of different prediction programs. *Immunogenetics*. 2015;67:85-93.
- Payab N, Mahnam K, Shakhsh-Niaei M. Computational comparison of two new fusion proteins for multiple sclerosis. *Res Pharm Sci*. octubre de 2018;13(5):394-403.
- Sahin U, Derhovanessian E, Miller M, Kloke BP, Simon P, Löwer M, et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature*. julio de 2017;547(7662):222-6.
- Chen Z, Zhang S, Han N, Jiang J, Xu Y, Ma D, et al. A Neoantigen-Based Peptide Vaccine for Patients With Advanced Pancreatic Cancer Refractory to Standard Treatment. *Front Immunol* [Internet]. 2021 [citado 3 de febrero de 2024];12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.691605>

34. Zhang R, Tang L, Tian Y, Ji X, Hu Q, Zhou B, et al. DP7-C-modified liposomes enhance immune responses and the antitumor effect of a neoantigen-based mRNA vaccine. *J Controlled Release*. 10 de diciembre de 2020;328:210-21.
35. Oosting LT, Franke K, Martin MV, Kloosterman WP, Jamieson JA, Glenn LA, et al. Development of a Personalized Tumor Neoantigen Based Vaccine Formulation (FRAME-001) for Use in a Phase II Trial for the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Pharmaceutics*. julio de 2022;14(7):1515.
36. Lin X, Tang S, Guo Y, Tang R, Li Z, Pan X, et al. Personalized neoantigen vaccine enhances the therapeutic efficacy of bevacizumab and anti-PD-1 antibody in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 27 de enero de 2024;73(2):26.
37. Ott PA, Hu Z, Keskin DB, Shukla SA, Sun J, Bozym DJ, et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature*. julio de 2017;547(7662):217-21.
38. Wu M, Luo Z, Cai Z, Mao Q, Li Z, Li H, et al. Spleen-targeted neoantigen DNA vaccine for personalized immunotherapy of hepatocellular carcinoma. *EMBO Mol Med*. 11 de octubre de 2023;15(10):e16836.
39. Su S, Chen F, Xu M, Liu B, Wang L. Recent advances in neoantigen vaccines for treating non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 31 de octubre de 2023;14(34):3361-8.
40. Yao R, Xie C, Xia X. Recent progress in mRNA cancer vaccines. *Hum Vaccines Immunother*. 31 de diciembre de 2024;20(1):2307187.

# DERMATITIS ATÓPICA COMO MANIFESTACIÓN CLÍNICA DE ERRORES INNATOS DE LA INMUNIDAD. CASOS CLÍNICOS

## Atopic dermatitis as a clinical manifestation of innate errors of immunity. Clinical cases

Astrid Schellnast Faure<sup>1</sup>, Lucía Tarquini<sup>2</sup>, Diana Cabanillas<sup>1</sup>, Lorena Regairaz<sup>1</sup>

### RESUMEN

**Introducción.** La dermatitis atópica (DA) es un motivo de consulta frecuente para el pediatra. A su vez, el hallazgo de la inmunoglobulina E (IgE) elevada es un motivo de consulta frecuente en el consultorio de Inmunología. **Objetivo.** Reportar las características clínicas de 5 pacientes con diagnóstico de diferentes errores innatos de la inmunidad (EII) que se presentaron con DA asociada a IgE elevada.

**Reporte de casos.** P1: niña de 2 meses que se presenta con DA severa asociada a abscesos fríos. En la evolución agrega infecciones recurrentes por *S. aureus*, neumonía necrotizante y con formación de bullas. Diagnóstico: síndrome de hiper-IgE AD, por mutación en STAT3. P2: varón de 11 días de vida que ingresa con diabetes neonatal, hipotiroidismo autoinmune, enteritis autoinmune. Se asocia a DA severa, IgE elevada. Diagnóstico: IPEX (immunodesregulación, poliendocrinopatía, enteropatía, ligada al X) por mutación en FOXP3. P3: varón de 6 años que consulta por DA severa, IgE elevada, infecciones recurrentes, alergias alimentarias múltiples. Diagnóstico: síndrome de hiper-IgE AR, por mutación en DOCK8. P4: varón de 3 meses con petequias, deposiciones con sangre, plaquetopenia y microplaquetas. Antecedentes familiares de 2 tíos fallecidos. Evoluciona con DA moderada, IgE elevada. Diagnóstico: síndrome de Wiskott Aldrich. P5: varón de 3 meses con DA severa, IgE elevada. Evoluciona con infecciones recurrentes, hemofagocitosis secundaria a infección herpética. Diagnóstico: haploinsuficiencia A20.

**Discusión.** La DA puede ser una manifestación inicial de EII. Los antecedentes familiares, el comienzo precoz y la asociación con infecciones recurrentes (neumonías, abscesos, otitis media aguda supurada), eventos de autoinmunidad o inmunodesregulación deben alertar al pediatra para derivación al inmunólogo que permita un diagnóstico precoz.

**Palabras clave:** dermatitis atópica, IgE, hiper-IgE, estafilococo dorado, STAT3, FOXP3, DOCK8, haploinsuficiencia A20, Wiskott Aldrich, plaquetopenia.

### ABSTRACT

**Introduction:** Atopic dermatitis (AD) is a frequent reason for pediatricians. In turn, the finding of elevated Immunoglobulin E (IgE) is a frequent reason for consultation in the immunology office. **Objective:** To report the clinical characteristics of 5 patients diagnosed with different inborn errors of immunity (IBD) who presented with AD associated with elevated IgE. **Case report:** P1: 2-month-old girl presenting with severe AD associated with cold abscesses. In the evolution he adds recurrent infections by *S. aureus*, necrotizing pneumonia and bullae formation. **Diagnosis:** Hyper IgE AD Syndrome, due to mutation in STAT3. P2: An 11-day-old male admitted with neonatal diabetes, autoimmune hypothyroidism, and autoimmune enteritis. It is associated with severe AD, elevated IgE. **Diagnosis:** IPEX (immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) due to mutation in FOXP3. P3: A 6-year-old male presented with severe AD, elevated IgE, recurrent infections, and multiple food allergies. **Diagnosis:** Hyper IgE AR Syndrome, due to mutation in DOCK8. P4: 3-month-old male with petechiae, bloody stools, thrombocytopenia and microplatelets. Family history of 2 deceased uncles. He evolved with moderate AD, high IgE. **Diagnosis:** Wiskott Aldrich syndrome. P5: 3-month-old male with severe AD, elevated IgE. It evolves with recurrent infections, hemophagocytosis secondary to herpetic infection. **Diagnosis:** Haploinsufficiency A20. **Discussion:** AD may be an initial manifestation of IBD. Family history, early onset and association with recurrent infections (pneumonia, abscesses, acute suppurative otitis media), autoimmunity events or immunodysregulation should alert the pediatrician for referral to the immunologist that allows an early diagnosis.

**Key words:** atopic dermatitis, IgE, Hyper-IgE, *Staphylococcus aureus*, STAT3, FOXP3, DOCK8, haploinsufficiency A20, Wiskott Aldrich, thrombocytopenia.

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 2024;55(1):15-17

## INTRODUCCIÓN

La asociación de eccema moderado-grave y niveles elevados de IgE en plasma es característica de la dermatitis atópica (DA), pero también se manifiesta típicamente

en varias enfermedades monogénicas del sistema inmune<sup>1</sup>. Los errores innatos de la inmunidad (EII) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias que afectan el número y/o la función de los distintos componentes del sistema inmune, lo que predispone a un incremento de la tasa y gravedad de infecciones, enfermedades autoinmunes, manifestaciones alérgicas, autoinflamación y malignidad<sup>2</sup>. El diagnóstico diferencial entre DA y EII puede resultar complejo dado que pueden superponer características clínicas. A su vez la expresión fenotípica puede ser variable en cada individuo. El diagnóstico definitivo lo otorga el estudio genético. En algunos casos se requieren estudios funcionales para dirigir el tratamiento.

1. Unidad de Inmunología. Hospital de Niños "Sor María Ludovica", La Plata

2. Residencia de Inmunología. Hospital de niños "Sor María Ludovica", La Plata

Correspondencia: secretaria@aaaic.org.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: XXX | Aceptado: XXX

Tabla 1. Características de los pacientes.

P	Sexo	Edad	Manifestaciones cutáneas	Infecciones	Sistema músculo esquelético	Auto inmunidad	Otras manifestaciones clínicas	IgE (UI/ml)	Diagnóstico
1	F	2 m	DA severa, abscesos fríos.	Infecciones respiratorias recurrentes (neumonías, abscesos pulmonares, otitis media aguda supurada).	Hiperlaxitud. Paladar ojival. Escoliosis. Facies tosca.		Neumatocele.	83,7	HIES AD <i>STAT3 DN</i>
2	M	3 m	DA severa.			Diabetes neonatal, hipotiroidismo autoinmune, enteritis autoinmune.		1130	IPEX <i>FOXP3</i>
3	M	36 m	DA severa.	Infecciones recurrentes.			Alergias alimentarias múltiples.	7181	HIES AR <i>DOCK8</i>
4	M	3 m	DA moderada. Petequias.	Otitis media aguda supurada. Neumonías recurrentes.			Deposiciones con sangre. Plaquetopenia, microplaquetas.	2180	Wiskott Aldrich <i>WAS</i>
5	M	3 m	DA severa.	Infecciones recurrentes (abscesos en piel, otitis media aguda supurada, infección herpética).			Hemofagocitosis.	3480	Haplo-insuficiencia A20 <i>TNFAIP3</i>

Referencias: F: femenino, M: masculino; m: meses; DA: dermatitis atópica; HIES: síndrome Hiper IgE. IPEX: inmunodesregulación, poliendocrinopatía, enteropatía ligada al X.



Figura 1. Paciente 1: HIES-STAT3 DN. Bullas pulmonares.

## OBJETIVO

Describir las características clínicas de 5 pacientes con DA y diagnóstico de errores innatos de la inmunidad (EII). Establecer puntos claves para fundamentar un estudio genético.

## RESULTADOS

Presentamos 5 pacientes con eccema moderado-severo y con niveles de IgE elevada. En la **Tabla 1** detallamos las características a investigar en el proceso diagnóstico que nos van a permitir individualizarla. La descripción completamente detallada de cada una de estas enfermedades excede los alcances de este artículo, y se remite al lector a utilizar la bibliografía para obtener mayor información.

Los síndromes hiper-IgE (HIES), se clasifican en función de su patrón de herencia: autosómica dominante (AD) y autosómica recesiva (AR). Ambas se caracterizan por una IgE elevada y un cuadro clínico dominado por la afecta-

ción cutánea, con eccemas agudos y subagudos moderados o graves que recuerdan a la dermatitis atópica, y por las infecciones cutáneas y respiratorias recurrentes<sup>3</sup>.

Como podemos observar en la **Tabla 1**, las manifestaciones cutáneas son de aparición muy precoz asociadas a niveles elevados de IgE. En algunos casos, como en el síndrome de hiper-IgE autosómico dominante (HIES AD: *STAT3 DN*) los niveles de IgE no se encuentran significativamente elevados inicialmente, pero pueden elevarse en el transcurso de los años, llegando a valores por encima de 2000 UI/ml. Particularmente estos pacientes presentan infecciones recurrentes en su gran mayoría infecciones respiratorias (neumonías agudas y otitis media aguda supurada). Pacientes con mutaciones en *STAT3 DN* característicamente presentan abscesos fríos sin signos de flogosis ni reactantes de fase aguda elevados. Durante el período neonatal pueden presentar una erupción cutánea que corresponde a la colonización con *Staphylococcus aureus*. A su vez, conllevan alteraciones del tejido conectivo y esquelético que predisponen a fracturas patológicas y escoliosis. Las infecciones pulmonares pueden desarrollar la formación de neumatoceles, como podemos apreciar en la **Figura 1**.

Los pacientes con HIES-AR (*DOCK8*) presentan una inmunodeficiencia combinada que les genera mayor susceptibilidad frente a infecciones tanto bacterianas como virales (herpes, moluscos, formas severas de varicela y HPV). A su vez también pueden manifestar alergias alimentarias múltiples con un gran impacto en la calidad de vida. Esta superposición con alergia puede demorar el diagnóstico. En el caso del síndrome IPEX (desregulación inmunitaria, poliendocrinopatía, enteropatía, ligada al X), es carac-



terístico el inicio neonatal de eventos de autoinmunidad como puede ser diabetes neonatal, hipotiroidismo y enteritis autoinmune asociado a eczema severo. Asociada a la elevación de la IgE, estos pacientes presentan ausencia de linfocitos T reguladores que conlleva a los desórdenes autoinmunes<sup>4</sup>.

El síndrome de Wiskott-Aldrich constituye una inmunodeficiencia primaria de herencia ligada al X caracterizado fundamentalmente por diátesis hemorrágica secundaria a trombocitopenia o disfunción plaquetaria, junto con ecemas e infecciones bacterianas recurrentes desde el nacimiento. Los antecedentes familiares, el volumen plaquetario disminuido y las manifestaciones clínicas en piel nos orientan a sospechar esta enfermedad<sup>5</sup>.

Finalmente, el último caso clínico resulta más desafiante, ya que se trata de un paciente que desde inicio temprano presenta eccema severo con gran compromiso en áreas seborreicas y periorificiales, presentando niveles elevados de IgE y eosinófilos. Inicialmente se descartaron las enfermedades anteriormente detalladas mediante estudios inmunológicos (subpoblación de linfocitos, linfocitos T reguladores y células Th17). El paciente evoluciona con una infección herpética severa y un fenómeno de hemofago-

citosis secundario. Por esta razón, se solicita panel genético para errores innatos de la inmunidad, detectando una variante heterocigota *TNFAIP3*. Para confirmar este diagnóstico se requiere un estudio funcional que confirma un aumento de la secreción de interleucinas proinflamatorias y nos permite dirigir el tratamiento biológico. Se arriba al diagnóstico de haploinsuficiencia A20 (HA20) que es un trastorno autoinflamatorio autosómico dominante causado por mutaciones heterocigóticas de pérdida de función (LOF) en *TNFAIP3* que codifica la proteína A20<sup>6,7</sup>.

Tres de los pacientes recibieron trasplante de células hematopoyéticas con muy buena evolución.

## CONCLUSIONES

La DA puede aparecer como una manifestación inicial de EII. Los antecedentes familiares, el comienzo precoz y la asociación con infecciones recurrentes (neumonías, abscesos, otitis media aguda supurada), eventos de autoinmunidad son características que permiten pensar y realizar un diagnóstico genético para establecer un tratamiento específico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Aghamohammadi A, Gholizadeh Moghaddam Z, Abolhassani H, et al. Investigation of underlying primary immunodeficiencies in patients with severe atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)* Jul-Aug 2014;42(4):336-41.
2. Rezaei N, de Vrles E, Gambineri E, Meyts I, Haddad E. Common presentations and diagnostic approaches. In: Sullivan KE, Stiehm RE, eds. *Stiehm's Immune Deficiencies*. London, United Kingdom: Elsevier Academic Press; 2020:3-59.
3. Engelhardt KR, Gertz ME, Keles S, Schaffer AA, Sigmund EC, Glocker C, et al. The extended clinical phenotype of 64 patients with dedicator of cytokinesis 8 deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(2):402e12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.12.1945>.
4. Aldrich RA, Steinberg AG, Campbell DC. Pedigree demonstrating a sex-linked recessive condition characterized by draining ears, eczematoid dermatitis and bloody diarrhea. *Pediatrics* 1954;13(2):133e9.
5. Sullivan KE, Mullen CA, Blaese RM, Winkelstein JA. A multi-institutional survey of the Wiskott-Aldrich syndrome. *J Pediatr* 1994;125(6 Pt1):876e85.
6. Aeschlimann FA, Batu ED, Canna SW, et al. A20 haploinsufficiency (HA20): clinical phenotypes and disease course of patients with a newly recognised NF-kB-mediated autoinflammatory disease. *Ann Rheum Dis* 2018;77(5):728e35.
7. Zhou Q, Wang H, Schwartz DM, et al. Loss-of-function mutations in *TNFAIP3* leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease. *Nat Genet* 2016;48(1):67e73.

# RINOSINUSITIS CRÓNICA CON PÓLIPOS NAALES REFRACTARIA COMPLICADA. TRATAMIENTO CON BIOLÓGICOS. ACERCA DE UN CASO

## Complicated refractory chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Treatment with biologics. A case report

Nazareno Riolfi<sup>1</sup>, Patricio Thompson<sup>2</sup>, Jorge Fernando Maspero<sup>3</sup>

### RESUMEN

La rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN) es una patología inflamatoria crónica no alérgica del epitelio rinosinusal. Su prevalencia mundial se estima del 2-4%, e impacta significativamente en la calidad de vida. En pacientes con eosinofilia periférica, la poliposis nasal primaria difusa es un fenotipo frecuente. Aproximadamente solo el 20% de los pacientes con rinosinusitis crónica desarrollan pólipos nasales. Se estima que el 80% de los pacientes con poliposis nasal presentarían inflamación de tipo 2. La asociación con otras patologías respiratorias endotípicamente relacionadas como asma y rinitis alérgica es común. Tanto el diagnóstico como el tratamiento y el seguimiento deben ser interdisciplinarios. El tratamiento médico se basa en los corticoides intranasales. Cuando no se logra control sintomático, la cirugía endoscópica rinosinusal representa el siguiente paso. Actualmente los biológicos representan una nueva alternativa de tratamiento. Solo aquellos pacientes con una RSCcPN no controlada, con características inflamatorias tipo 2, cumplirían criterios de indicación de biológicos. Presentamos el caso de un paciente con poliposis nasal severa recidivante con complicación orbitaria que fue tratado con omalizumab ante la falta de control de los síntomas con el tratamiento farmacológico y quirúrgico oportuno. Luego de 18 meses, el paciente se encuentra libre de recidivas, mantiene un correcto control de los síntomas sin efectos adversos relacionados con el uso del biológico. Los biológicos resultan una alternativa terapéutica posible, segura y efectiva para el tratamiento de pacientes con poliposis nasal tipo 2 no controlada.

**Palabras clave:** poliposis nasal severa, omalizumab, biológicos.

### ABSTRACT

Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) is a chronic non-allergic inflammatory disease of the sino-nasal epithelium. Its global prevalence is estimated to be 2-4% and it has a significant impact on quality of life. In patients with peripheral eosinophilia, diffuse primary nasal polyposis is a common phenotype. Only about 20% of patients with chronic rhinosinusitis develop nasal polyps. It is estimated that 80% of patients with nasal polyposis have type 2 inflammation. The association with other endotypically related respiratory diseases such as asthma and allergic rhinitis is common. Diagnosis, treatment and follow-up should be interdisciplinary. Medical treatment is based on intranasal corticosteroids. If symptomatic control is not achieved, endoscopic sinus surgery is the next step. Currently, biologics represent a new treatment alternative. Only those patients with uncontrolled CRSwNP with type 2 inflammatory characteristics would meet the criteria for the indication of biologics. We present the case of a patient with severe recurrent nasal polyposis with orbital complications who was treated with omalizumab due to lack of symptom control with timely pharmacologic and surgical treatment. After 18 months, the patient remains free of recurrence, maintains adequate symptom control, and has no adverse effects related to the use of the biologic. Biologics represent a potential, safe and effective therapeutic alternative for the treatment of patients with uncontrolled type 2 nasal polyposis.

**Key words:** severe nasal polyposis, omalizumab, biologics.

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 2024;55(1):18-23

## INTRODUCCIÓN

La rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN) es una patología inflamatoria crónica del epitelio respiratorio de las fosas nasales y senos paranasales. Su prevalencia es difícil de estimar debido a la heterogeneidad de criterios diagnósticos, pero se estima a nivel mundial una prevalencia del 2-4% (Fokkens et al. 2020.), im-

pacta significativamente en la calidad de vida y produce un aumento del costo en salud (Maspero et al., 2023). En pacientes con eosinofilia periférica mayor a 150 células/ml, la RSC primaria difusa con pólipos nasales eosinofílica es un fenotipo frecuente (Fokkens et al., 2024). Aproximadamente solo 2 de cada 10 pacientes con rinosinusitis crónica desarrollan pólipos nasales (80%) (Stevens et al., 2019). Los pólipos nasales (PN) son lesiones pediculadas de origen etmoidal. Se genera de manera progresiva una remodelación del epitelio respiratorio produciendo el desarrollo de los PN (Zhang & Bachert, 2022). Se estima que el 80% de los pacientes con poliposis nasal presentan un tipo de inflamación denominada tipo 2 (Stevens et al., 2019). La asociación con otras patologías respiratorias tipo 2 es común (asma principalmente). Aproximadamente un 50% de los pacientes con asma desarrollan pólipos nasales (Khan et al., 2019). La PN no es considerada una patología alérgica pero los pacientes con antecedentes de rinitis alérgica

1. Fundación CIDEA, CEMIC, Hospital municipal de Vicente López. Médico especialista universitario en Otorrinolaringología. Docente autorizado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires.

2. Hospital Austral. Médico especialista en Otorrinolaringología.

3. Fundación CIDEA. Médico especialista en Alergia e Inmunología.

Correspondencia: Dr. Nazareno Riolfi. nazareno14riolfi@gmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: XXX | Aceptado: XXX

**TABLA 1.** Criterios y puntos de cortes para indicación de biológicos en poliposis nasal.

Criterios	Puntos de corte
El paciente debe haberse sometido a al menos 1 CERS.	
Evidencia de inflamación tipo 2	Conteo de eosinófilos en tejido $\geq 10$ /cga. o eosinófilos en sangre $\geq 150$ o IgE total $\geq 100$
Necesidad de corticoides sistémicos o contraindicación de corticoides sistémicos	$\geq$ de dos cursos por año o durante tiempo prolongado ( $> 3$ meses) a dosis bajas
Impacto significativo en la calidad de vida	SNOT 22 $\geq 40$
Pérdida significativa del sentido del olfato	Anósmico o según score específico de olfato (el puntaje depende del score)
Diagnóstico de asma comórbida	En caso de asma: necesidad regular de corticoides inhalatorios.

CERS: cirugía endoscópica rinosinusal. cga: campos de gran aumento. IgE: inmunoglobulina E. SNOT 22: Sino-nasal Outcome Test 22.

ca tienen una mayor predisposición para padecerla (entre 75 y 80% de los pacientes con pólipos nasales tienen rinitis alérgica) (Gandhi et al., 2016). El diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento debe ser interdisciplinario, en conjunto con neumonología e inmunología. Establecer el fenotipo y el endotipo es una condición para elegir la opción terapéutica individual más adecuada. El tratamiento médico de la rinosinusitis crónica (con y sin pólipos nasales) se basa en los corticoides intranasales (Hellings et al., 2023). Cuando los pacientes no logran control de los síntomas, la indicación de cirugía endoscópica rinosinusal (CERS) representa el siguiente paso en él. La CERS es un procedimiento seguro, en manos entrenadas las complicaciones quirúrgicas son infrecuentes (Fokkens et al., 2020). Las complicaciones propias de la patología (mucocelos, invasión orbitaria y/o endocraneanas) tienen baja incidencia. Actualmente, los anticuerpos monoclonales (biológicos) son una nueva alternativa del tratamiento para pacientes seleccionados (Fokkens et al., 2024). Solo aquellos pacientes con una RSCcPN no controlada, con características inflamatorias tipo 2, con un impacto significativo en su calidad de vida, afección severa del sentido del olfato, requerimiento de tratamientos con corticoides sistémicos (más de 2 pulsos cortos en el último año) presentarían criterios de indicación de biológicos (Tabla 1) (Fokkens et al., 2024).

## CASO CLÍNICO

### CARACTERÍSTICA DEL PACIENTE

Paciente masculino, 24 años, consulta con síntomas compatibles con RSC (EPOS 2020), se encontraba en estudio por asma y posible sensibilidad a antiinflamatorios no esteroideos (reacción ante la ingesta de ibuprofeno). Previamente fue tratado con antibióticos orales (derivados

**TABLA 2.** Criterios de respuesta al tratamiento de la poliposis nasal con biológicos.

Criterios de evaluación: resultados del paciente	
Reducción del SPN	Sí
Reducción de indicación de corticoides sistémicos	Sí
Mejoría en la calidad de vida (SNOT 22)	Sí
Mejoría en la pérdida del sentido del olfato	Sí
Reducción en el impacto de las comorbilidades (asma)	No corresponde

de la penicilina y macrólidos) más de 1 año, y en los últimos 2 años ha aumentado el requerimiento de corticoides sistémicos. Al momento de la consulta se encontraba en tratamiento regular con bloqueantes del receptor de leucotrienos (montelukast 10 mg/día), sin respuesta clínica significativa. El paciente fue sometido a 3 cirugías endoscópicas rinosinuales. La última cirugía, 2 meses antes de la consulta.

Examen físico. A la observación de la facies se advierte compromiso palpebral superior izquierdo (edema y ptosis), discrepancia en la altura ocular en comparación con el ojo contralateral (derecho), motilidad ocular conservada. Al examen endoscópico nasal (2 meses luego de la 3ra CERS): el score de poliposis nasal (SPN) fue, para la fosa nasal izquierda (FNI), 3/4 ptos; y para la fosa nasal derecha (FND), 3/4 ptos. SPN total: 6/8 ptos ( $>4$  ptos, severo según consenso EPOS/EUFOREA 2023) (Figura 1).

Evaluación de impacto en calidad de vida:

- SNOT 22: 42/110 puntos ( $>40$  severo, según EPOS/EUFOREA 2023).
- Score de congestión nasal (SCN): 2/3 puntos.
- VAS olfato: 10/10 puntos (severo [anosmia], según EPOS/EUFOREA 2023).

Tomografía computada (posterior a la 2da CERS): sinusopatía difusa severa, secuelas quirúrgicas y compromiso orbitario izquierdo que se interpreta como probable mucocelo con compromiso intraorbitario izquierdo con desplazamiento del globo ocular. Impacto tomográfico según score de Lund Mackay (SLM): 24/24 (severo, según EPOS 2020) (Figura 2).

Resonancia magnética con y sin contraste endovenoso (posterior a la 2da CERS): compromiso orbitario izquierdo, imagen hiperintensa luego de gadolinio intravenoso. Se confirma la sospecha tomográfica de mucocelo con compromiso orbitario (Figura 2).

Exámenes de laboratorio hematológico:

- Conteo de eosinófilos en sangre periférica: 844,6 cél/ml.
- Inmunoglobulina E total: 93,9
- RAST: inmunoglobulina E específicas vs. *Alternaria* y *Aspergillus*, negativas ( $<0,10$  UI/ml).

Se solicita actualización de la tomografía computarizada como parte de la evaluación prequirúrgica en donde se observa aumento del compromiso orbitario izquierdo debi-

**TABLA 3.** Análisis de evolución según las variables utilizadas para el seguimiento del paciente de forma individual.

	Post 3era CERS (2 meses)	Post 4ta CERS (9 meses)	Post 2da dosis (2 meses)	Post 6ta dosis (6 meses)	Post 12ma dosis (12 meses)
SNOT 22	42/110 ptos.	Incremento 6 ptos. (48/110 ptos).	Reducción 47 ptos. (1/110 ptos)	Reducción 47 ptos. (0/110 ptos)	Mantenimiento (1/110 ptos).
SCN	2/3 ptos.	Mantiene 2/3 ptos.	Reducción 1pto. (1/3 ptos)	Reducción 1 pto. (0/3 ptos)	Mantiene (0/3 ptos)
VAS olfato	10/10 ptos.	Mantiene 10/10 ptos.	Reducción 10 ptos. (0/10 ptos)	Mantiene (0/10 ptos)	Mantiene (0/10 ptos)
SPN total	6/8 ptos.	Recidiva 4/8 ptos.	Reducción 2 ptos. (2/8 ptos)	Reducción 2 ptos. (0/8 ptos)	Mantiene (0/8 ptos)

CERS: cirugía endoscópica rinosinusal. Post: posterior. SNOT 22: sino-nasal outcome test 22. SCN: score de congestión nasal. VAS: visual analogue scale. SPN: score de poliposis nasal. ptos: puntos.

do al aumento del tamaño de la lesión ocupante de la órbita (9 meses luego de la tomografía previa). Mantiene el mismo SLM: 24/24 puntos.

Interconsultas: Oftalmología al momento de la consulta: campo visual conservado.

Conducta terapéutica: se le recomienda tratamiento quirúrgico (CERS: abordaje radical bajo navegación quirúrgica con intervención endonasal y externa de la órbita izquierda). Se indica tratamiento tópico nasal con corticoides intranasales a dosis máxima diariamente (mometasona furoato 100 picogramos/ml en cada fosa nasal cada 12 horas). Se suspende montelukast y se contraindica el uso de AINE.

**Tratamiento:** Se realiza CERS (equipo quirúrgico: Dr. Patricio Thompson, Dr. Nazareno Riolfi, Servicio Otorrinolaringología del Hospital Pirovano de Buenos Aires). Se repermabilizaron las fosas nasales resecaando las lesiones polipoideas nasosinusales. El abordaje del mucocelo se realizó por vía intranasal y externa, se logró limpiar la cavidad en su extensión lateral supraorbitaria. Se envió material de resección para evaluación anatomopatológica. Informe de Anatomía Patológica:

- Conteo de eosinófilos por campo de gran aumento: >100 cél (eosinofilia tisular severa).
- Conteo de neutrófilos x campo de gran aumento: <20 cél.

**Seguimiento 2do mes** luego de la última CERS (**Figura 3**):

Control endoscópico (SPN):

- FNI: 0/4 puntos.
- FND: 0/4 puntos.
- SPN total: 0/8 puntos. (previo prequirúrgico: 6/8 puntos).

Control imagenológico (**Figura 3**): resonancia magnética con y sin contraste: sin signos de recidiva rinosinusal y del contenido del mucocelo supra- e intraorbitario izquierdo.

**Control (9no mes luego de la cirugía):** a pesar de no ha-

ber realizado cambio con respecto al tratamiento farmacológico de mantenimiento, refiere congestión nasal parcial, aumento de las secreciones, franca disminución del sentido del olfato, dolor y presión facial intermitente y nuevamente sensación de presión retroocular izquierdo con desplazamiento leve del ojo, nuevamente requerimiento de corticoides sistémicos frecuentes.

Evaluación endoscópica nasal (**Figura 4**):

- FNI: 2/4 puntos.
- FND: 2/4 puntos.
- SPN total posquirúrgico (9no mes post última CERS: 4/8 puntos, severo EPOS/EUFOREA 2023 [previo: 0/8 puntos]).

Evaluación de impacto en calidad de vida:

- SNOT 22: 48/110 puntos (>40 puntos, severo (EPOS/EUFOREA 2023).
- *Score* de congestión nasal (SCN): 2/3 puntos (moderada).
- VAS olfato: 10/10 puntos, severo (EPOS/EUFOREA 2023).

**Conducta terapéutica:** ante una nueva recidiva temprana se recomienda tratamiento con biológicos (omalizumab). El paciente reúne los criterios necesarios (4 de los 5), para indicación de biológicos (EPOS/EUFOREA 2023).

Comienza con omalizumab 150 mg (subcutáneo, cada 4 semanas) y corticoides intranasales a dosis máxima (mometasona furoato 100 pg/ml en cada fosa nasal cada 12 horas).

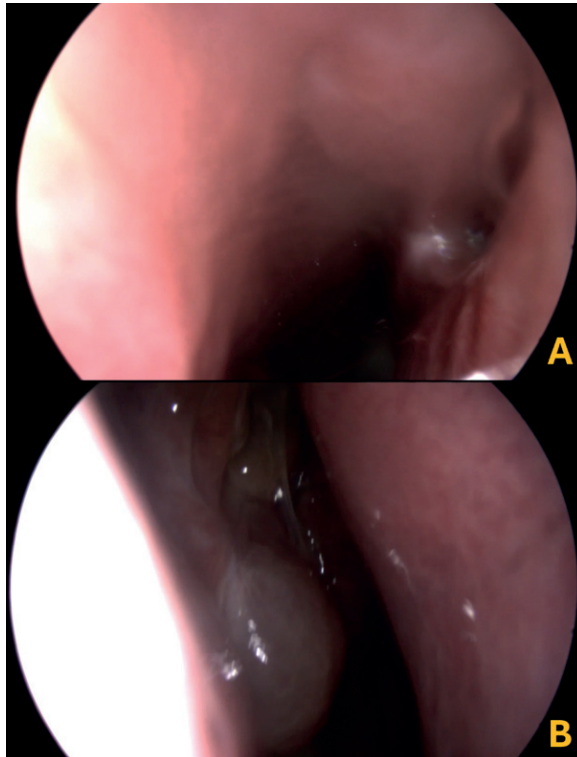
**Control de evolución post 2 dosis:**

Evaluación endoscópica nasal (SPN):

- FNI: 1/4 puntos.
- FND: 1/4 puntos.
- SPN total post 2 dosis de omalizumab: 2/8 puntos, leve (EPOS/EUFOREA 2023); previo: 6/8 puntos, severo.

Impacto en calidad de vida:

- SNOT 22: 1/110 puntos, leve.
- SCN: 1/3 puntos, leve.
- VAS olfato: 0/10 puntos, normosmia.



**Figura 1.** Evaluación endoscópica nasal inicial. A) Fosa nasal izquierda. B) Fosa nasal derecha.

Se realiza control a los 6 meses (6ta dosis) y a los 12 meses (12ma dosis) según EPOS/EUFOREA 2023; se realiza tomografía computada de control a la 6ta dosis.

#### Evaluación luego del 6to mes:

Tomografía computada:

- SLM: 6/24 puntos, leve (EPOS 2020).

Evaluación endoscópica nasal SPN:

- FNI: 0/4 puntos.
- FND: 0/4 puntos.
- SPN total: 0/8 puntos (sin pólipos nasales).

Evaluación del impacto en calidad de vida:

- SNOT 22: 0/110 puntos, leve.
- SCN: 0/3 puntos, leve.
- VAS olfato: 0/10 puntos, normosmia.

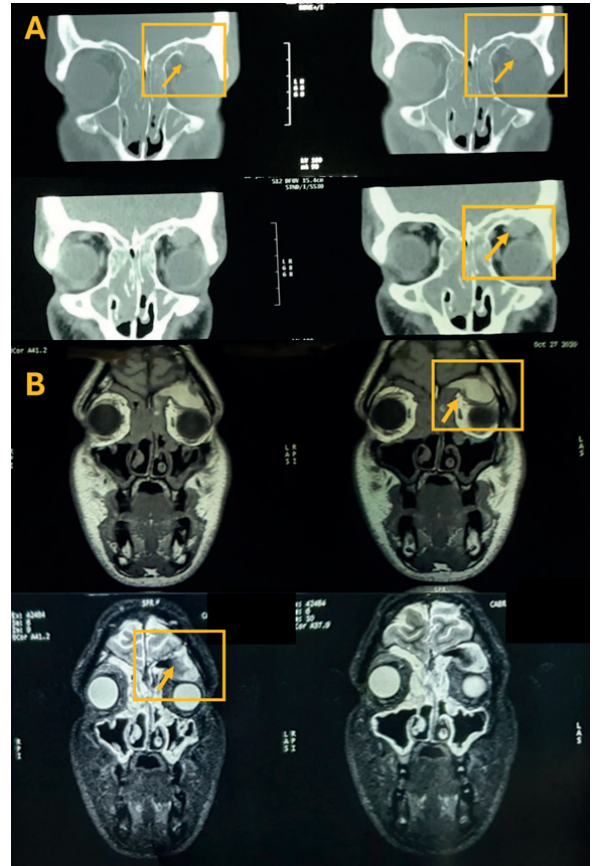
#### Evaluación luego del 12mo mes (12 dosis) (Figura 4):

Evaluación endoscópica nasal:

- FNI: 0/4 puntos.
- FND: 0/4 puntos.
- SPN total: 0/8 puntos (sin pólipos nasales).

Evaluación del impacto en la calidad de vida:

- SNOT 22: 1/110 puntos, leve.
- SCN: 0/3 puntos, leve.
- VAS olfato: 0/10 puntos, normosmia.



**Figura 2.** Evaluación imagenológica inicial. A) Tomografía computarizada. B) Resonancia magnética. Con la flecha y el recuadro se identifica la lesión.

Según EPOS/EUFOREA 2023 (Tabla 2), el paciente presenta una respuesta *excelente* al tratamiento con el biológico elegido (mejoría en 4 de 5 de los criterios evaluados).

#### Análisis comparativo de resultados (Tabla 3):

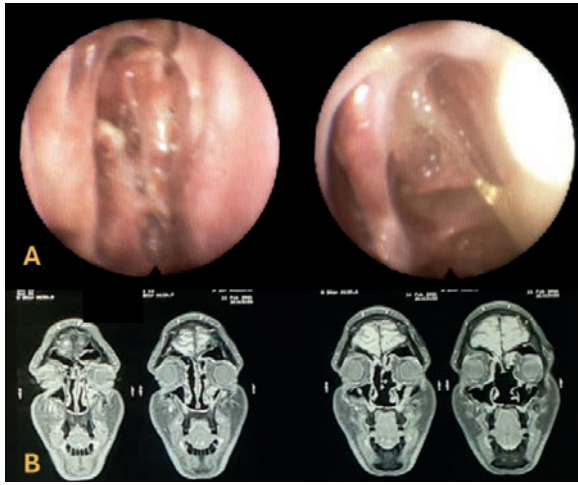
Cuantificación de la mejoría en comparación con la evaluación previa inmediata medida en puntos.

\*Omalizumab 150 mg, subcutáneo, cada 4 semanas y corticoides intranasales.

Actualmente el paciente ya ha superado los 18 meses de tratamiento y mantiene la misma mejoría lograda a los 6 y 12 meses de tratamiento. Continúa con omalizumab 150 mg, SC, cada 4 semanas y mometasona furoato intranasal 100 pg/ml en cada fosa nasal cada 12 horas.

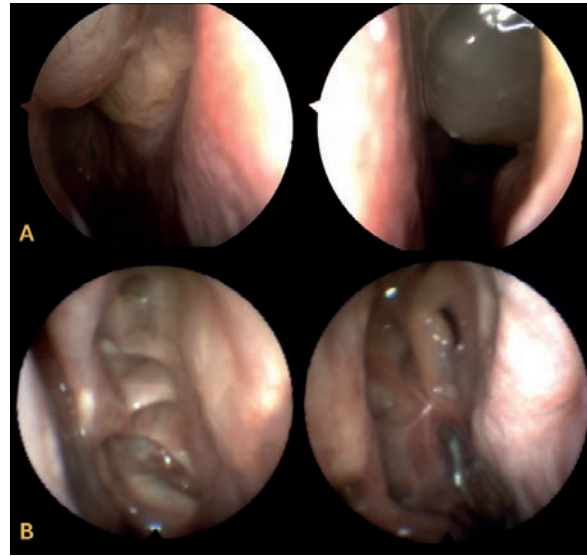
## CONCLUSIONES

La RSCcPN representa un escenario desafiante para el otorrinolaringólogo. La evaluación debe realizarse de forma interdisciplinaria. El examen otorrinolaringológico debe realizarse mediante endoscopia nasal y debe in-



**Figura 3.** Evaluación posquirúrgica. A) Evaluación endoscópica nasal. A la izquierda, fosa nasal izquierda; a la derecha, fosa nasal derecha. B) Resonancia magnética.

cluir la ponderación del impacto en la calidad de vida junto con el requerimiento de corticoides sistémicos. Es necesario detectar comorbilidades endotípicamente relacionadas e instaurar un tratamiento y seguimiento adecuado. El tratamiento con corticoides intranasales representa el primer escalón terapéutico y, ante el fracaso terapéutico, la CERS se considera el tratamiento indicado. Ante recidiva de los PN, control inadecuado de los síntomas y alto requerimiento de corticoides sistémicos, la posibilidad del tratamiento con biológicos es una herramienta actualmente disponible. La indicación de biológicos debe reservarse solo para pacientes seleccionados y el paciente debe ser informado acerca de las características del tratamiento, sus riesgos y el método de administración. Nuestro pa-



**Figura 4.** Evaluación endoscópica postratamiento. A) Posterior a los 9 meses de la cirugía inicial. B) posterior a la última dosis de omalizumab.

ciente mostraba signos y síntomas compatibles con una RSCcPN no controlada y cumplía con los criterios necesarios para realizar la indicación de biológicos (omalizumab). Luego de 12 meses de tratamiento y seguimiento, el paciente presentó una mejoría significativa de la sintomatología, *excelente* según los criterios propuestos (EPOS/EUFOREA 2023). Actualmente el paciente ha superado los 18 meses de tratamiento y mantiene la mejoría alcanzada sin presentar signos de efectos adversos atribuibles al biológico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fokkens WJ, De Corso E, Backer V, Bernal-Sprekelsen M, Bjermer L, Von Buchwald C, et al. EPOS2020/EUFOREA expert opinion on defining disease states and therapeutic goals in CRSwNP. *Rhinology Journal*, 0(0), 0–0. 2024 <https://doi.org/10.4193/rhin23.415>.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Fokkens W et al.* 2020., 103.
3. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. In *Nature Reviews Drug Discovery* (Vol. 15, Issue 1, pp. 35–50). Nature Publishing Group. 2016 <https://doi.org/10.1038/nrd4624>.
4. Hellings PW, Alobid I, Anselmo-Lima WT, Bernal-Sprekelsen M, Bjermer L, Caulley L, et al. EUFOREA/EPOS2020 statement on the clinical considerations for CRSwNP care. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2023. <https://doi.org/10.1111/all.15982>.
5. Khan A, Huynh TMT, Vandeplas G, Joish VN, Mannent LP, Tomassen P, et al. The galen rhinosinusitis cohort: Chronic rhinosinusitis with nasal polyps affects health-related quality of life. *Rhinology* 2019;57(5):343–351. <https://doi.org/10.4193/Rhin19.158>.
6. Maspero JF, Khan AH, Philpott C, Hellings PW, Hopkins C, Wagenmann M, et al. Health-Related Quality of Life Impairment Among Patients with Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in the SINUS-24 Trial. *Journal of Asthma and Allergy*, 16, 323–332. 2023. <https://doi.org/10.2147/JAA.S372598>.
7. Stevens WW, Peters AT, Tan BK, Klingler AI, Poposki JA, Hulse KE, et al. Associations Between Inflammatory Endotypes and Clinical Presentations in Chronic Rhinosinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 7(8), 2812–2820.e3. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.05.009>.
8. Zhang L, Bachert C. (2022) Chronic Rhinosinusitis: The Mucosal Concept. In *Chronic Rhinosinusitis: the Mucosal Concept*. Springer Nature. <https://doi.org/10.1007/978-981-16-0784-4>.

9. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, Mullol J, Han J, Lee SE, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized-phase 3 trials. *JACI* 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.032>.
10. Tiotiu A, Oster JP, Roux PR, Nguyen Thi PL, Peiffer G, Bonniaud P, et al. Effectiveness of Omalizumab in Severe Allergic Asthma and Nasal Polyposis: A Real-Life Study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020;30(1):49-57 doi: 10.18176/jiaci.0391.
11. Bidder T, Sahota J, Rennie C, Lund VJ, Robinson DS, Kariyawasam HH. Omalizumab treats chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma together-a real life study. *Rhinology* 2018;56:42-45. Doi: <https://doi.org/10.4193/Rhino17.139>.
12. Gevaert P, Bachert C, Corren J, Mullol J, Han J, Islam L, et al. Omalizumab efficacy and safety in nasal polyposis: results from two parallel, double-blind, placebo-controlled trials. *AAAAI* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2019.08.077>.
13. Oykhman P, Paramo FA, Bousquet J, Kennedy DW, Brignardello-Petersen R, Chu DK. Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: A systematic review and network meta-analysis. *JACI* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.09.009>.
14. Kariyawasam HH, James LK. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Targeting IgE with Anti-IgE Omalizumab Therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2020;214:5483-5494. Doi: 10.2147/DDDT.S226575.
15. Lombardo N, Piazzetta GL, Lobello N, Cicala G, Parafi M, Benincasa AT, et al. Real-Life Effects of Omalizumab on Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis. *J Pers Med* 2023 Dec 19;14(1):3. doi: 10.3390/jpm14010003.
16. Aldinger JP, Dobyms T, Lam K, Han JK. The role of omalizumab in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal Polyposis. *Expert Opin Biol Ther.* 2021. Doi: 10.1080/14712598.2021.1962282.

# 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@aaaaic.org.ar](mailto:secretaria@aaaaic.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@aaaaic.org.ar](mailto:secretaria@aaaaic.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 completarse 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 megapíxeles 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 presentarán 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 es-

tudio. 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 confianza). 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 impor-

tantes. 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.