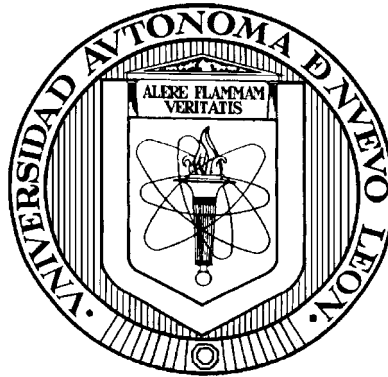


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Hospital Universitario**

**“Dr. José Eleuterio González”**



**Evaluación de los títulos de anticuerpos contra tuberculosis, rubeola, tétanos, y sarampión antes y después de un trasplante alogénico de células hematopoyéticas**

**Por:**

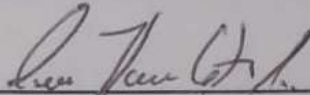
**Dra. Perla Rocío Colunga Pedraza**

**Como requisito para obtener el grado de HEMATOLOGO**

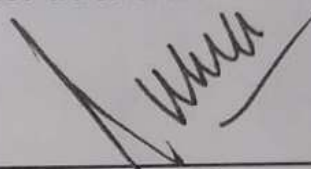
**Febrero de 2018**

“Evaluación de los títulos de anticuerpos contra tuberculosis, rubeola, tétanos, y sarampión antes y después de un trasplante alogénico de células hematopoyéticas”

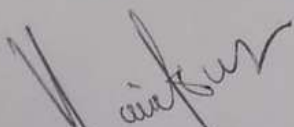
Aprobación de la tesis:



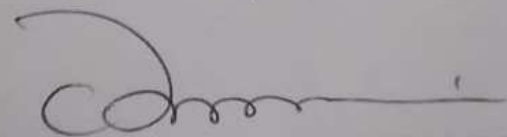
\_\_\_\_\_  
Dr. César Homero Gutiérrez Aguirre  
Director de la tesis



\_\_\_\_\_  
Dr. José Carlos Jaime Pérez  
Coordinador de Enseñanza e investigación en Hematología



\_\_\_\_\_  
Dr. David Gómez Almaguer  
Jefe del Departamento de Hematología



\_\_\_\_\_  
Dr. Felipe Arturo Morales Martínez  
Subdirector de Estudios de Posgrado

## AGRADECIMIENTOS

Hace ya tres años, iniciamos con este proyecto de tesis como una nueva oportunidad de conocimiento. A lo largo del tiempo el proyecto me ha acompañado prácticamente durante toda mi formación como médico internista por lo que se suma a uno más de los recuerdos, enseñanzas y áreas de crecimiento que como especialista han influido en quien yo soy.

Sin duda mis padres son y serán siempre el pilar de mi esencia, de mi carácter, de mis virtudes y mi ejemplo de pasión y amor por el trabajo digno y de humanidad con las personas. Gracias por ser quienes son y por acompañarme siempre en todos mis proyectos.

Mis hermanas, mis mejores amigas. Iris por abrir camino, por poner un ejemplo y un estándar de calidad, por enseñarme a defenderme y a levantarme siempre que sea necesario. Julia por comprender todas mis locuras y por si eso fuera poco por ser partícipe de este proyecto de tesis desde su inicio.

Por supuesto mi director de tesis por ser el ejemplo fundamental en mi formación en el área de investigación, por demostrarme y hacerme comprender que todo es perfectible y mejorable y por darme la oportunidad de colaborar en sus proyectos de investigación desde estudiante de pregrado.

A mi esposo Erick, gracias por acompañarme desde mi primer mes como residente, por ser un ejemplo de profesionalismo no solo para mí sino para mis compañeros internistas. Simplemente optimista, perseverante, honesto y trabajador. Gracias por ser mi compañero de vida, permitirme volar tan alto como quiera y amarme como soy.

Finalmente agradezco al departamento de medicina interna, a mi jefe de enseñanza el Dr. Miguel Villarreal y mi jefe de departamento el Dr. Dionicio Galarza por la confianza y el apoyo brindado durante estos cuatro años. Por supuesto a nuestros pacientes sin quienes nosotros los médicos no seríamos nada.

## TABLA DE CONTENIDO

| Capítulo I                         | Página |
|------------------------------------|--------|
| 1. RESÚMEN .....                   | 1      |
| Capítulo II                        |        |
| 2. INTRODUCCIÓN .....              | 3      |
| Capítulo III                       |        |
| 3. OBJETIVOS .....                 | 7      |
| Capítulo IV                        |        |
| 4. HIPOTESIS Y JUSTIFICACION ..... | 8      |
| Capítulo V                         |        |
| 5. MATERIAL Y MÉTODOS .....        | 9      |

Capítulo VI

6. RESULTADOS..... 12

Capítulo VII

7. DISCUSIÓN .....15

Capítulo VIII

8. CONCLUSIÓN ..... 21

Capítulo IX

9. ANEXOS ..... 22

9.1 Anexo 1.- Protocolo de tratamiento establecido para  
pacientes con diagnóstico reciente de LLA ..... 22

9.2 Carta de Consentimiento Informado ..... 29

9.3 Anexo 3.- Tablas..... 34

|     |                         |    |
|-----|-------------------------|----|
| 9.4 | Anexo 4.- Figuras ..... | 36 |
|-----|-------------------------|----|

## Capítulo X

|     |                    |    |
|-----|--------------------|----|
| 10. | BIBLIOGRAFÍA ..... | 40 |
|-----|--------------------|----|

## Capítulo XI

|     |                        |  |
|-----|------------------------|--|
| 11. | RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO |  |
|-----|------------------------|--|

## INDICE DE TABLAS

| <b>Tabla</b>   | <b>Página</b> |
|--|---------------|
| 1.Tabla I: Características demográficas .....                                      | 34            |
| 2. Tabla II: Evolución clínica de los pacientes en cada grupo de tratamiento ..... | 34            |
| 3. Tabla III: Toxicidades en inducción a la remisión .....                         | 35            |

## INDICE DE FIGURAS

| <b>Figura</b>  | <b>Página</b> |
|--|---------------|
| 1. Algoritmo de seguimiento para los pacientes con Leucemia<br>Linfoblástica Aguda del Adulto incluidos en el protocolo..... | 36            |
| 2. Remisión completa obtenida en ambos grupos.....   | 37            |
| 3 Tiempo de recuperación de neutrófilos.....   | 38            |
| 4. Días de estancia hospitalaria durante inducción.....  | 38            |
| 5. Supervivencia global.....   | 39            |
| 6. Supervivencia libre de evento.....  | 39            |



## LISTA DE ABREVIATURAS

**LLA:** Leucemia Linfoblástica Aguda

**RC:** Remisión Completa

**IR:** Inducción a la Remisión

**SG:** Supervivencia Global

**SLE:** Supervivencia Libre de Enfermedad

# CAPÍTULO I

## Resumen

**Introducción:** Posterior a un trasplante de precursores hematopoyéticos existe afección de la inmunidad tanto celular como humoral, debido a esto, los pacientes que reciben este procedimiento presentan un riesgo elevado de infecciones. El proceso de reconstitución inmunológica después de un trasplante alogénico de células hematopoyéticas (alo-TCH) es un proceso dinámico y puede tomar incluso más de 2 años antes de restablecerse. La vacunación, representa una estrategia importante para disminuir el riesgo de infecciones prevenibles que pueden ocurrir durante el periodo temprano o tardío después del trasplante.

**Objetivo:** Demostrar que los pacientes que reciben un alo-TCH de sangre periférica permanecen con inmunidad efectiva contra rubeola, tétanos, y sarampión.

**Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio observacional, longitudinal, ambispectivo, que incluyó un grupo control histórico de pacientes que recibieron un alo-TCH en los últimos 10 años y un grupo prospectivo a partir de Enero 2016. Se analizó la inmunidad contra rubeola, tétanos, sarampión y tuberculosis en 3 momentos del trasplante para el brazo 1(prospectivo) y en una ocasión para el brazo 2 (retrospectivo).

**Resultados:** Se incluyeron 40 pacientes, 15 en el brazo 1 y 25 en el brazo 2 con mediana de edad de 35 años (rango, 18-62 años). Ningún paciente de

ambos brazos presentó alguna de las enfermedades estudiadas. En el primer análisis de anticuerpos, en el brazo 1 todos los pacientes tenían inmunidad protectora frente a tétanos, mientras que 50% no estaban seroprotectidos para sarampión y rubéola. En los análisis subsecuentes, los títulos de anticuerpos contra tétanos, sarampión, rubéola y tuberculosis disminuyeron significativamente a través del tiempo. En el brazo 2 el 72% (n=18) de los pacientes no contaban con inmunidad protectora para rubéola y sarampión, el 100% estuvieron protegidos para tétanos.

Para sarampión y rubéola la mayor intensidad del régimen de acondicionamiento se asoció significativamente (0.007) con la ausencia de inmunidad protectora. Todos los pacientes radiados o con uso de rituximab perdieron inmunidad protectora.

Otros factores como edad, la fuente de las células hematopoyéticas o la presencia de enfermedad injerto contra huésped no se relacionaron con la presencia o ausencia de inmunidad activa frente a las enfermedades evaluadas.

**Conclusiones:** La mitad de los pacientes del brazo prospectivo no tenían seroprotección desde antes del trasplante. El utilizar un acondicionamiento mieloablativo, rituximab y radiación previa se asociaron con la ausencia de seroprotección. En nuestra población, es necesaria la revacunación posterior a un alo-TCH mediante el desarrollo de un programa de inmunización sistematizado.

## **CAPITULO II**

### **Introducción y Antecedentes:**

El trasplante alogénico de células hematopoyéticas (alo-TCH) es una opción terapéutica que se utiliza en diferentes enfermedades hematológicas, neoplásicas y no neoplásicas. El procedimiento consiste en aplicar dosis altas de quimioterapia al receptor para posteriormente transfundirle células hematopoyéticas de un donador HLA compatible, esto implica el uso de inmunosupresores durante al menos 180 días. Los pacientes sometidos a un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), experimentan un largo período de disfunción inmunológica, que puede persistir por 1 año o más. Existe una afectación de la inmunidad tanto celular como humoral, lo cual hace que estos pacientes presenten un riesgo elevado de infecciones y una alta morbimortalidad (1-3).

El proceso de reconstitución inmunológica después de un alo-TCH es dinámico, se inicia con recuperación de la inmunidad innata después de las primeras semanas post trasplante seguido de la recuperación del sistema inmune adaptativo lo cual puede llevarse un periodo considerable de tiempo de aproximadamente dos años (4-6).

La recuperación de granulocitos, monocitos y células dendríticas marca el inicio de la recuperación celular y esto ocurre en las dos a tres semanas posteriores

al trasplante dependiendo de la fuente del trasplante y régimen de intensidad utilizado.

Alrededor de los 6 meses post trasplante aparecen en sangre periférica las células natural killer (NK). Posteriormente ocurre la recuperación de las células T CD8+, células B y finalmente células T CD4+ (7, 8).

Los linfocitos B se recuperan de forma cuantitativa alrededor de los tres meses, sin embargo, de forma funcional ocurre hasta 6 a 12 meses después. Las células B de memoria son las últimas en regenerarse (9, 10). La recuperación de linfocitos B se retrasa en pacientes con enfermedad injerto contra huésped (EICH) crónico, tratamiento con rituximab y en pacientes con pobre función del injerto (11, 12).

Para los linfocitos T ocurre una fase inicial de expansión de células T que provienen del injerto infundido. Posteriormente ocurre una fase de recuperación donde células T naif siguen la ruta de diferenciación y funcionalidad más amplia (9, 13, 14).

Existen diversos factores que pueden asociarse con la velocidad de la recuperación inmunológica como la fuente del injerto (autólogo versus alogénico, médula ósea versus sangre periférica), el diagnóstico subyacente, la exposición previa a quimioterapia, el tipo de régimen de acondicionamiento y la presencia de EICH (15, 16). Se ha observado que pacientes <18 años de edad sin EICH crónico pueden recuperar las cuentas de linfocitos T CD4+ >200 células/ $\mu$ L a los 6-9 meses, mientras que el proceso tarda >2 años en adultos (12).

Las infecciones, constituyen una de las principales causas de muerte en estos pacientes. La vacunación, representa una estrategia importante para disminuir el riesgo de infecciones prevenibles que pueden ocurrir durante el periodo temprano o tardío después de un alo-TPH. Múltiples estudios han demostrado que los pacientes post trasplantados pierden su inmunidad protectora frente a enfermedad prevenibles con la vacunación que recibieron en la infancia. Es por ello que se sugiere considerar a un individuo postrasplantado como nunca antes vacunado y se considera la revacunación en el período posterior al alo-TPH (1, 17).

Se puede conocer la competencia inmune posterior al trasplante mediante la documentación de anticuerpos específicos después de las inmunizaciones. Idealmente, los anticuerpos contra antígenos deberían medirse antes y después de la inmunización para determinar sus niveles basales y posteriores la vacunación (18). De ser posible, se debe documentar la seroconversión posterior a la aplicación de una vacuna (aumento de al menos cuatro veces en los títulos de anticuerpos) (19).

En cuanto al estado inmunológico previo al trasplante, existe evidencia limitada de que la revacunación antes de un alo-TCH mejore la inmunidad después del procedimiento. Sin embargo, la inmunización del receptor puede contribuir a mejorar la protección durante el periodo de tiempo inmediatamente consecutivo al trasplante, cuando la inmunosupresión es más profunda (20, 21).

En la literatura, existe muy poca información respecto a la correcta conducta de vacunación de pacientes sometidos a trasplantes de células de cordón umbilical, haploidénticos y con regímenes de condicionamiento de intensidad

reducida (RIC) (22-25). Hasta contar con mayor información, se han adoptado los mismos esquemas de vacunación recomendados en pacientes sometidos a regímenes mieloablativos (12).

Hasta el momento, no existe una conducta terapéutica universal que guíe la administración de vacunas en los pacientes sometidos a alo-TPH, sobre todo cuando se ha utilizado un esquema de acondicionamiento no mieloablativo (11, 26).

## **Recomendaciones de vacunación en receptores de trasplante**

### **Vacunas inactivadas y toxoides**

#### Vacuna contra virus hepatitis B

Se recomienda en todos los receptores de trasplante con pruebas serológicas negativas por HBsAg y anti-HBs. El esquema recomendado es de tres dosis que deben ser administradas entre 6 y 12 meses posteriores al trasplante. Se considera seroprotección contra hepatitis B un título de anticuerpos anti-HBsAg  $\geq 10$  UI/mL (27).

#### Vacuna contra virus influenza

Después de los 6 meses post-TPH se recomienda la aplicación anual de la vacuna inactivada contra virus de la influenza (21). Adultos antecedente de reacción anafiláctica a proteínas del huevo, pueden recibir la vacuna recombinante de influenza. La vacuna viva intranasal debe evitarse en los receptores de trasplante (28).

Vacuna conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib)

Se recomienda la aplicación de tres dosis en los primeros seis a 12 meses posteriores al trasplante.

Vacuna contra neumococo

La neumonía por *Streptococcus pneumoniae* es la infección bacteriana grave más común después de un alo-TPH. Existen factores de riesgo asociados con un aumento en la incidencia tales como la presencia de EICH crónico, el uso de médula ósea como fuente del trasplante y la exposición previa a radiación (29).

La vacuna neumocócica más efectiva debido a su mayor potencial inmunogénico es la de tipo conjugado 13-valente (PCV13). La vacuna polisacárida 23-valente (PPSV23) no se recomienda debido a una actividad limitada dentro del primer año postrasplante (30).

El esquema de aplicación recomendado es de tres dosis de PCV13 a partir de los primeros tres a seis meses después del trasplante. También se ha estudiado y aceptado la utilización de 4 dosis de PCV13 (27).

Toxoides tetánico, para *Corynebacterium diphtheriae* y vacuna acelular de *Bordetella pertussis*

Después de 6 meses del trasplante, se recomienda la aplicación de tres dosis de una vacuna contra tétanos y difteria. Posteriormente debe aplicarse un refuerzo cada 10 años. La inmunidad humoral contra tétanos y difteria en



pacientes que han recibido sus dosis completas puede persistir hasta por 9 años. Debido a su mayor potencial inmunogénico se recomienda la utilización de DTaP (tétanos, difteria y pertussis acelular) de manera inicial (31, 32).

### **Vacunas virales vivas atenuadas**

Vacuna contra sarampión, rubéola y parotiditis

La mayoría de los pacientes se convierten en seronegativos a sarampión, rubéola y parotiditis después del alo-TPH (18, 33, 34).

Debe considerarse la administración de la vacuna a los 24 meses del trasplante y se recomienda la aplicación de 2 dosis en ausencia de GVHD crónico o supresión inmune (27).

Vacunas contra virus varicela y herpes zoster

La infección por el virus varicela zoster (VVZ) afecta a receptores de trasplante hematopoyético principalmente dentro del primer año. Existen factores de riesgo asociados con la infección por VVZ como la edad, la radiación corporal total y la presencia de EICH crónica (35).

No se recomienda la aplicación de inmunización con vacunas vivas de VVZ, su uso se encuentra contraindicado hasta que se haya demostrado una reconstitución inmune completa por lo menos 2 años después del trasplante y siempre y cuando no se encuentre presente EICH ni tratamiento inmunosupresor concomitante (36-38).

## **CAPITULO III**

### **Objetivos**

**Objetivo General:** Demostrar que los pacientes que reciben un trasplante alogénico con células hematopoyéticas obtenidas de sangre periférica permanecen con inmunidad efectiva contra rubeola, tétanos, y sarampión después del trasplante.

#### **Objetivos Particulares**

- Determinar si es necesaria la revacunación contra tétanos, rubeola, sarampión y tuberculosis en nuestro centro.
- Determinar el momento ideal para la revacunación.

## **CAPITULO IV**

### **Hipótesis y Justificación**

#### **HIPÓTESIS ALTERNA (H1)**

Los pacientes que reciben un alo-TCH permanecen con inmunidad efectiva contra rubeola, tétanos, tuberculosis y sarampión.

#### **HIPÓTESIS NULA (H0)**

Los pacientes que reciben un alo-TCH pierden inmunidad efectiva contra rubeola, tétanos, tuberculosis y sarampión.

#### **JUSTIFICACIÓN:**

No existe suficiente información sobre la conducta de vacunación de los pacientes que reciben un trasplante alogénico de sangre periférica, con esquemas de acondicionamiento de intensidad reducida.

## CAPITULO V

### Materiales y métodos

**Descripción del diseño:** Se realizó un estudio observacional, longitudinal y ambispectivo. De manera prospectiva se incluyeron todos los pacientes que aceptaron participar y que recibieron un alo-TCH en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en el periodo de enero del 2016 a septiembre del 2017. Adicionalmente se incluyó un grupo retrospectivo, como control histórico, de pacientes que recibieron un alo-TCH en los últimos 10 años.

**Características de la población:** Se invitó a participar en el estudio a pacientes mayores de 18 años de edad con cualquier diagnóstico hematológico, que se encontraban en protocolo para recibir un alo-TCH o que hubieran recibido un alo-TCH en los últimos 10 años.

El protocolo de investigación fue sometido para su análisis y eventual aprobación al Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, siendo aprobado con la clave HE15-004. Todos los procedimientos del estudio se realizaron después de que los participantes estuvieron de acuerdo en participar y firmaron un consentimiento informado en apego a las buenas prácticas clínicas y a la declaración de Helsinki.

### **Criterios de inclusión**

- Ser mayor de 18 años
- Género indistinto
- Haber recibido en la infancia la vacunación contra tuberculosis, rubeola, tétanos, y sarampión.
- Estar en proceso para recibir un alo-TCH con acondicionamiento mieloablativo o no mieloablativo (Brazo 1)
- Haber recibido un alo-TCH en los últimos 10 años en el Servicio de Hematología (Brazo 2).
- Firmar consentimiento informado

### **Criterios de exclusión**

- Haber recibido previamente un trasplante autólogo o alogénico (Brazo 1)
- No contar con esquema de vacunación o no recordarlo
- Haber padecido rubeola, tétanos, tuberculosis o sarampión después del alo-TCH.

### **Criterios de eliminación**

- Pacientes que después del trasplante, recibieron vacunación contra tuberculosis, rubeola, tétanos, y sarampión.
- Pacientes en los que por algún motivo no se haya podido recolectar las 3 muestras de sangre requeridas para el estudio.

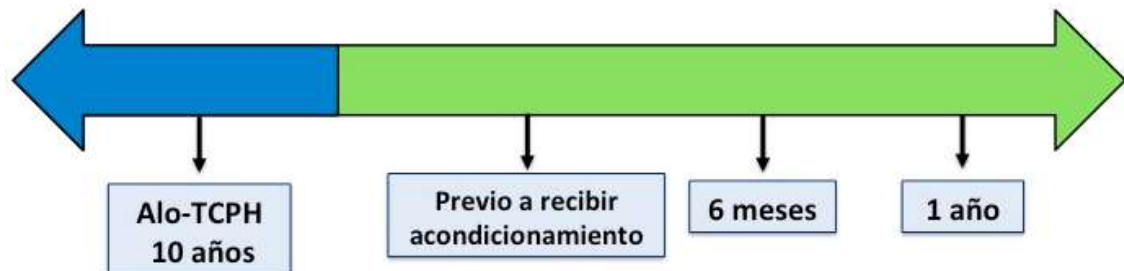
**Procedimiento:**

Se incluyeron en el estudio todos aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

**Brazo 1:** Se realizaron 3 tomas de muestras sanguíneas, la primera se realizó hasta 10 días antes de iniciar el esquema de acondicionamiento para el trasplante, la segunda se realizó al cumplir 6 meses del trasplante y la tercera al cumplir un año del trasplante.

**Brazo 2:** Se realizó una sola toma de muestra sanguínea independientemente del tiempo postrasplante transcurrido.

**Figura 1.- Algoritmo de seguimiento para los pacientes incluidos en el protocolo.**



- 3 muestras de suero congelado a -20°C
- Medición de anticuerpos contra:
  - ❖ Tétanos, Rubeola, Sarampión, Tuberculosis

## **Procesamiento de las muestras de sangre**

En cada muestra se recolectaran 10 ml de sangre mediante punción de una vena del antebrazo. La muestra fue centrifugada para obtener el suero el cual fue congelado a  $-20^{\circ}\text{C}$  y guardado en alícuotas para posteriormente ser utilizado para medir los niveles de anticuerpos contra antígenos de tétanos, rubeola sarampión y tuberculosis. Se utilizó el método ELISA para la medición de la IgG correspondiente a cada enfermedad. (En que aparatos se procesaron las muestras, cuánto tiempo después de la recolección se procesaron, que reactivos se utilizaron). Cada vez que acudió el paciente a realizarse cada una de las tomas se interrogó si había padecido alguna de estas 4 enfermedades desde el último contacto.

De acuerdo a lo publicado en la literatura, se consideró que el paciente tenía protección contra cada una de las enfermedades cuando el título de anticuerpo se encontró en los siguientes niveles: tétanos entre 0.01 IU/mL (protección a corto plazo) y 0.1 IU/mL (protección a largo plazo), sarampión  $\geq 1.10$  IU/mL, rubeola  $\geq 15$  IU/mL (39).

## **Análisis estadístico**

Se utilizó el paquete estadístico SPSS v.20. Para el análisis descriptivo se utilizaron medias con desviación estándar y medianas con rangos. La presencia o ausencia de inmunidad protectora se comparó mediante prueba de chi cuadrada con las distintas variables categóricas.

Los niveles de anticuerpos antes y después del alo-TCH se compararon mediante la prueba T de student para muestras relacionadas o mediante la prueba de Wilcoxon, según la distribución de las variables.



## Resultados

### Características de la población

Se evaluaron 60 pacientes como candidatos para participar en el protocolo. Para el brazo 1 se evaluaron 25 pacientes, sin embargo, 3 no se incluyeron porque no recordaron si tenían su esquema de vacunación completo y en 1 paciente nunca se realizó el trasplante, además 6 pacientes fueron eliminados del estudio ya que fallecieron antes de cumplir 6 meses pos trasplante, no pudiendo recolectar las muestras programadas en el estudio. En el brazo 2 se evaluaron 35 pacientes, 5 no recordaron su esquema de vacunación y 5 no aceptaron participar en el estudio. Finalmente se incluyeron para el análisis del presente estudio los resultados de 15 pacientes en el brazo 1 y de 25 pacientes en el brazo 2.

**Figura 2.- Algoritmo de selección de pacientes**



La mediana de edad del grupo general fue de 35 años (rango, 18-62 años), y se incluyeron 21 mujeres (52%) y 19 (48%) hombres. Ninguno de los pacientes presentó alguna de las enfermedades estudiadas. El diagnóstico hematológico más común fue leucemia aguda (n=18, 51.4%), seguido de leucemias crónicas (n=8, 22.8%) y de linfomas (n=7, 20%). Veintiséis trasplantes fueron realizados de donadores HLA idénticos (74.2%) y el resto haploidénticos. El esquema de acondicionamiento utilizado fue mieloablativo en 27 pacientes (77%) (Tabla I). El esquema de acondicionamiento utilizado consistió principalmente en Ciclofosfamida 350 mg/m<sup>2</sup> del día -5 al -3, Fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup> de día -5 al -3 y 2 días con Melfalán (100-200 mg/m<sup>2</sup> totales) o 2-4 días de Busulfán (8-16 mg/m<sup>2</sup> totales)

**Tabla I.- Características demográficas de los pacientes**

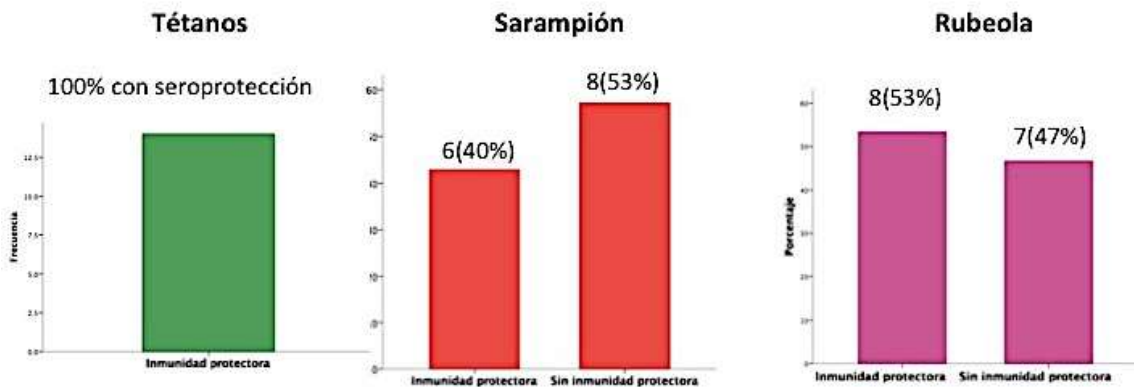
|                                  | Brazo 1<br>(n=15) | Brazo 2<br>(n=25) | P     |
|----------------------------------|-------------------|-------------------|-------|
| <b>Género receptor</b>           |                   |                   |       |
| <i>Hombre</i>                    | 7 (46%)           | 12 (48%)          | 0.935 |
| <i>Mujer</i>                     | 8 (53%)           | 13 (52%)          |       |
| <b>Diagnóstico de base</b>       |                   |                   |       |
| <i>Leucemia Aguda</i>            | 8 (53.3%)         | 10 (40%)          | 0.405 |
| <i>Anemia aplásica</i>           | 3 (20%)           | 2 (8%)            |       |
| <i>Leucemia crónica</i>          | 2 (13.3%)         | 6 (24%)           |       |
| <i>Linfoma</i>                   | 2 (13.3%)         | 5 (20%)           |       |
| <i>SMD</i>                       | --                | 2 (8%)            |       |
| <b>Estado de enfermedad</b>      |                   |                   |       |
| <i>1er remisión</i>              | 3 (20%)           | 3 (12%)           | 0.65  |
| <i>2da remisión o progresión</i> | 12 (80%)          | 22 (88%)          |       |
| <b>Acondicionamiento:</b>        |                   |                   |       |
| <i>Mieloablativo</i>             | 9(60%)            | 18(72%)           | 0.341 |
| <i>Intensidad reducida</i>       | 6(40%)            | 7(28%)            |       |
| <b>EICH</b>                      |                   |                   |       |
| <i>Agudo</i>                     | 2 (13%)           | 14(56%)           | 0.06  |
| <i>Crónico</i>                   | 6(40%)            | 14(56%)           | 0.327 |
| <b>HLA</b>                       |                   |                   |       |
| <i>Idéntico</i>                  | 7(46.7%)          | 19(76%)           | 0.06  |
| <i>Haploidéntico</i>             | 8(53.3%)          | 6(24%)            |       |

## Nivel de anticuerpos encontrado

### Brazo 1

Se documentó que todos los pacientes tenían inmunidad protectora para tétanos al inicio del trasplante, mientras que en la evaluación de la inmunidad protectora frente a sarampión y rubéola se observó que el 50% de los pacientes estaba desprotegidos frente a dichas infecciones desde antes del inicio del protocolo de trasplante.

**Figura 3.- Porcentaje de inmunidad activa para las diferentes enfermedades evaluadas previo al trasplante en pacientes del brazo 1.**

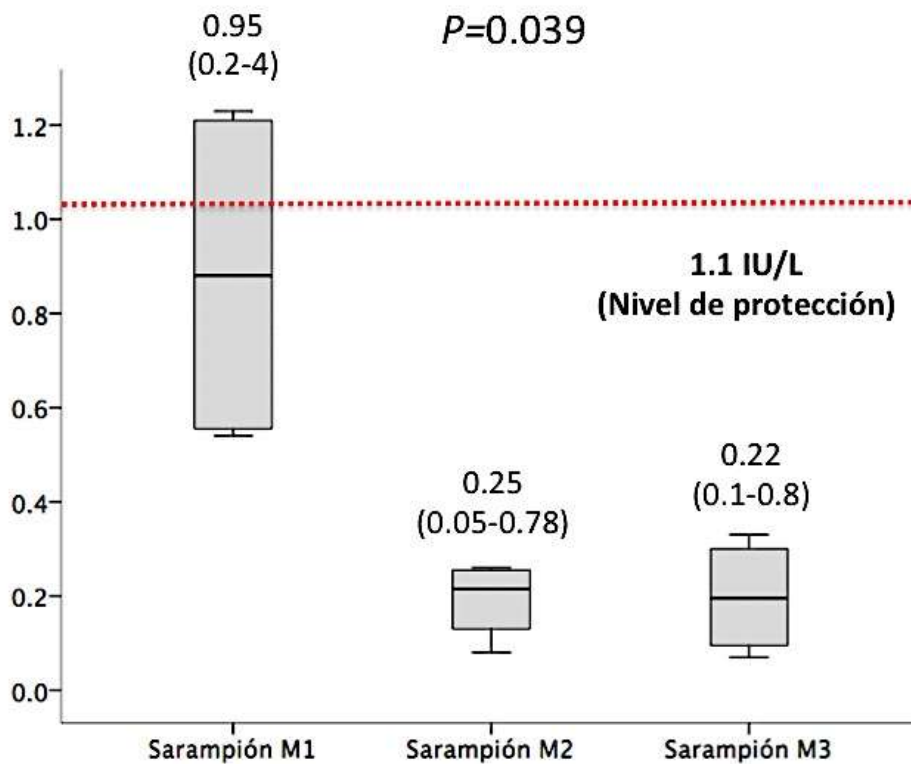


### **Sarampión**

Ocho pacientes (53%) no contaban con inmunidad protectora desde antes del inicio del protocolo de trasplante. Los títulos (niveles) de protección disminuyeron gradualmente a lo largo del tiempo, con una mediana de 0.95 UI/L (rango, 0.2-4) en la muestra 1, 0.25 UI/L (rango, 0.05-0.78) en la muestra 2 y de 0.22 UI/L (rango, 0.1-0.8) en la muestra 3 (P=0.039). De los 6 (40%) pacientes

con inmunidad protectora, todos la perdieron después de transcurridos 6 meses del trasplante y ninguno la recuperó a 1 año. Los datos se muestran a detalle en la figura 3 y 4.

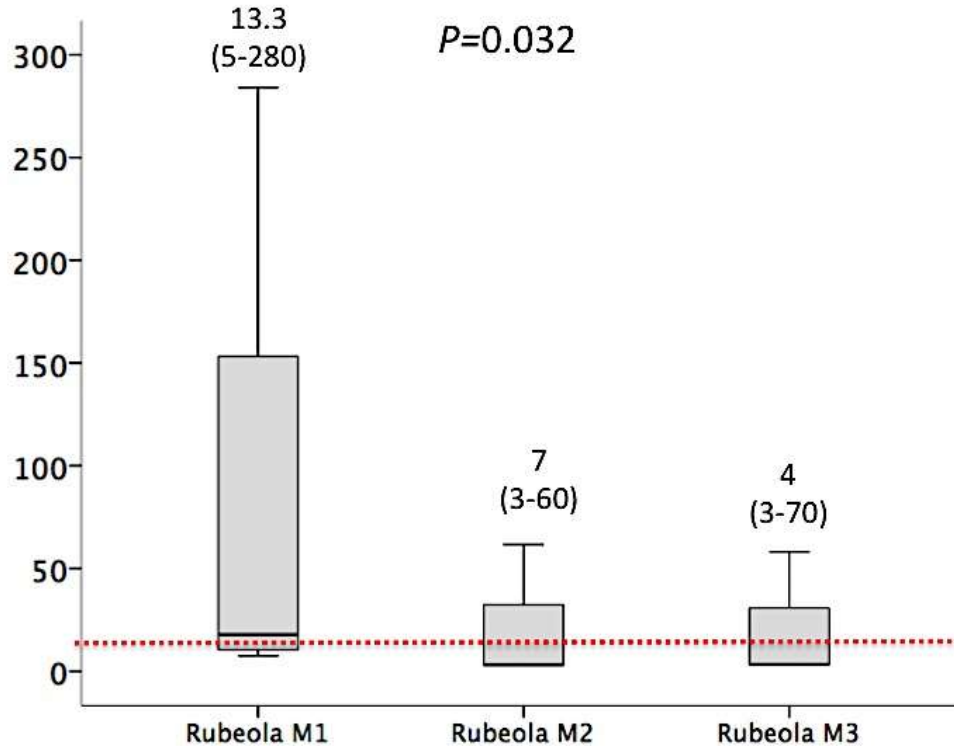
**Figura 4.- Evolución de los títulos protectores frente a sarampión entre cada muestra realizada para pacientes de brazo 1**



## Rubeola

Siete pacientes (47%) no contaban con inmunidad protectora para rubeola desde antes del inicio de trasplante. Los títulos de anticuerpo disminuyeron significativamente entre cada muestra realizada. La mediana del título de anticuerpos contra rubeola en la muestra 1 fue de 13.3 UI/L (5-280), en la muestra 2 fue de 7 UI/L (3-60) y en la muestra 3 fue de 4 UI/L (3-70) ( $P=0.032$ ). De los 8 (53%) pacientes con inmunidad protectora al inicio del trasplante, 5 conservaron inmunidad (62.5%) y 3 la perdieron (37.5%) al año postrasplante. Ver figura 3 y 5.

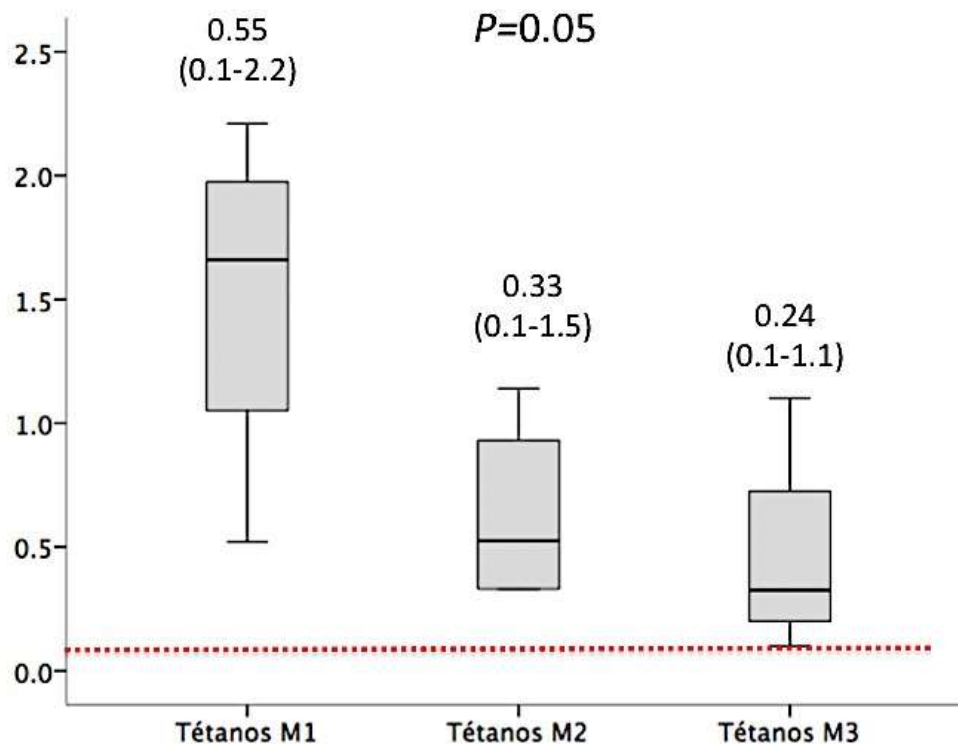
**Figura 5.- Evolución de los títulos protectores frente a rubeola entre cada muestra realizada para pacientes de brazo 1.**



## Tétanos

Todos los pacientes tuvieron previo al trasplante protección activa contra tétanos, sin embargo los títulos disminuyeron de forma significativa entre cada muestra ( $P=0.05$ ). La mediana del títulos de anticuerpos contra tétanos en la muestra 1 fue de 0.55 UI/L (rango, 0.1-2.2), en la muestra 2 fue de 0.33 UI/L (rango, 0.1-1.5) y la muestra 3 de 0.24 UI/L (rango, 0.1-1.1). Los datos se reflejan en la figura 6.

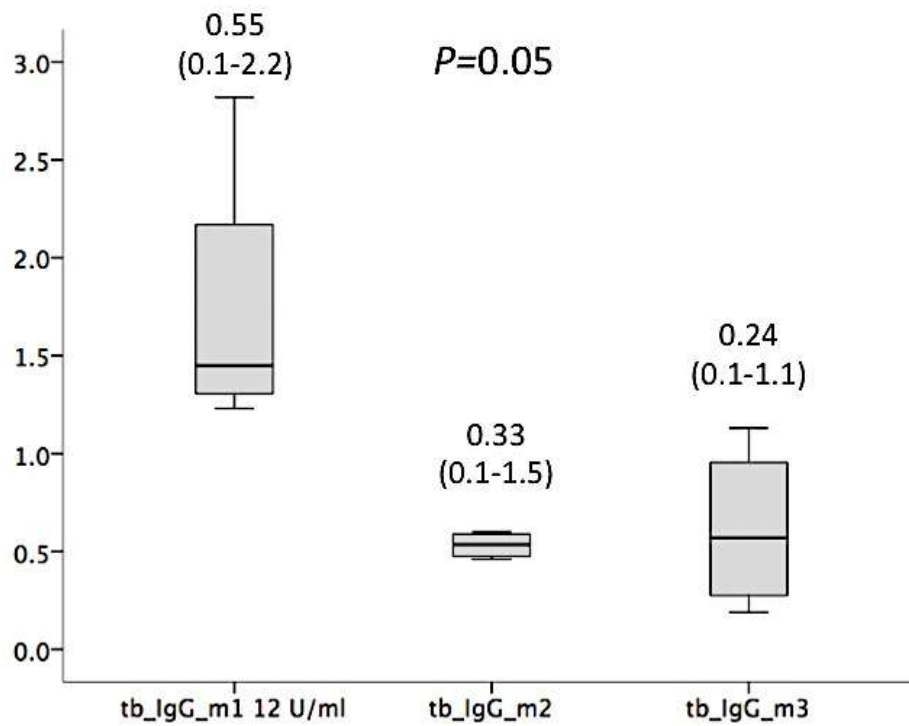
**Figura 6.- Evolución de los títulos protectores frente a tétanos entre cada muestra realizada para pacientes de brazo 1.**



### ***Tuberculosis:***

Aunque no existe un título para considerar inmunidad frente a tuberculosis, se observó que los títulos disminuyeron de forma significativa entre cada muestra (P=0.05). Ver figura 7

**Figura 7.- Evolución de los títulos protectores frente a tuberculosis entre cada muestra realizada para pacientes de brazo 1.**



## **Brazo 2**

Se documentó que el 72% (n=18) de los pacientes no contaban con inmunidad protectora para rubéola y sarampión, el 100% estuvieron protegidos para tétanos.

Los títulos de anticuerpos IgG para tuberculosis tuvieron una mediana de 0.53 UI/L (rango, 0.17-3.86), para rubeola de 4.07 UI/L (rango, 3-294), para tétanos de 0.19 UI/L (rango, 0.1-4.32) y para sarampión de 0.4 UI/L (rango, 0.07-3.82).

### ***Intensidad del régimen***

Se realizó un análisis de correlación entre la intensidad del esquema de acondicionamiento utilizado y el nivel de anticuerpos encontrado para cada enfermedad. Para sarampión, se observó que el utilizar un régimen de acondicionamiento de mayor intensidad se asoció significativamente con la ausencia de inmunidad protectora (0.007). El 70% de los pacientes que recibieron un esquema de acondicionamiento de intensidad reducida (RIC) conservó inmunidad protectora contra sarampión, mientras que los pacientes que recibieron un esquema de acondicionamiento mieloablativo solo el 11% (n=2) tuvieron inmunidad activa. Para rubeola, también se encontró una asociación significativa con la intensidad de régimen de acondicionamiento (P=0.048). El 57% (n=4) de los pacientes que recibieron un RIC conservó inmunidad protectora contra rubeola. Para tétanos y tuberculosis no se encontró asociación entre la intensidad del régimen de acondicionamiento y el nivel de anticuerpos.



## Uso de radiación y rituximab

El 100% de los pacientes que recibieron radiación antes del trasplante (n=3) perdieron inmunidad protectora contra 68% (n=15) de los paciente son radiados. Todos los pacientes con antecedente de uso de rituximab antes del trasplante perdieron su inmunidad protectora frente a sarampión.

## Otros factores

Adicionalmente, se analizaron otras variables de los pacientes como la edad, el tipo de compatibilidad con el donador, la presencia de EICH aguda o crónica, el antecedente de uso de anti-CD52, las cuales no se asociaron de forma significativa con la presencia o ausencia de inmunidad activa frente a las enfermedades evaluadas. Los detalles se muestran en la tabla 2.

**Tabla II.- Características de los pacientes incluidos en el brazo 2 de acuerdo a la presencia o ausencia de inmunidad activa.**

|                                     | RUBEOLA              |                         |              | SARAMPION            |                         |              |
|-------------------------------------|----------------------|-------------------------|--------------|----------------------|-------------------------|--------------|
|                                     | Inmunidad protectora | No inmunidad protectora | P            | Inmunidad protectora | No inmunidad protectora | P            |
| <b>HLA, n(%)</b>                    |                      |                         |              |                      |                         |              |
| Idéntico                            | 6 (31.6%)            | 13 (68.4%)              | 0.63         | 5 (26%)              | 14 (74%)                | 0.57         |
| Haploidénico                        | 2 (16.7%)            | 5 (83.3%)               |              | 2 (33%)              | 18 (72%)                |              |
| <b>Intensidad del regimen, n(%)</b> |                      |                         |              |                      |                         |              |
| Mieloablatoivo                      | 3 (16.7%)            | 15 (83.3%)              | <b>0.043</b> | 2 (11%)              | 16 (89%)                | <b>0.007</b> |
| RIC                                 | 4 (57%)              | 3 (42.9%)               |              | 5 (71%)              | 2 (28%)                 |              |
| <b>EICH crónico, n(%)</b>           |                      |                         |              |                      |                         |              |
| Sí                                  | 3(21%)               | 11(78%)                 | 0.65         | 3 (21%)              | 11 (78%)                | 0.40         |
| No                                  | 4 (36.4%)            | 7 (63%)                 |              | 4 (36%)              | 7 (63%)                 |              |
| <b>Radiación, n(%)</b>              | 0(0%)                | <b>3(100%)</b>          | 0.25         | 0 (0%)               | <b>3 (100%)</b>         | 0.35         |
| <b>Campath, n(%)</b>                | 2(50%)               | 2(50%)                  | 0.65         | 1 (25%)              | 3 (75%)                 | 0.88         |
| <b>Rituximab, n(%)</b>              |                      |                         |              |                      |                         |              |
| Sí                                  | 1 (20%)              | 4 (89%)                 | 0.65         | <b>0 (0%)</b>        | 5 (100%)                | 0.27         |
| No                                  | 6 (30%)              | 14(70%)                 |              | 7 (36%)              | 11(65%)                 |              |

## **CAPITULO VII**

### **Discusión**

El mantenimiento de una correcta conducta de inmunización para pacientes adultos que reciben un alo-TCH es una medida sanitaria de prevención importante. Estos pacientes pueden perder anticuerpos protectores frente a enfermedades prevenibles por vacunación (40, 41).

Aunque no existe un consenso universal sobre el esquema de vacunación que debe utilizarse, actualmente la mayoría de los centros de trasplante diseña sus programas de re inmunización acorde con los distintos organismos internacionales, tales como el EBMT, ASBMT, la CDC o IDSA (11, 27, 42).

En adultos, la reconstitución inmune posterior al trasplante alogénico se retrasa particularmente por la “reeducación” de las células linfoides en un medio ambiente extraño y el uso de agentes inmunosupresores como profilaxis para EICH. Algunos estudios han demostrado que la recuperación inmune es más rápida en aquellos trasplantes en que utilizaron como fuente de células hematopoyéticas la sangre periférica comparado con la médula ósea. En un estudio se encontró que 47% de los pacientes que recibieron un trasplante con células de sangre periférica mantuvieron inmunidad activa frente a tétanos en comparación con 29% de aquellos que recibieron trasplante autólogo (32). En el presente estudio el 100% de los pacientes mantuvieron inmunidad activa frente a tétanos, sin embargo, otros estudios que han comparado la reconstitución inmune en pacientes que reciben un trasplante autólogo de células hematopoyéticas de sangre periférica o de médula ósea muestran resultados

distintos. Hammarstrom et al. estudiaron la inmunidad frente a tétanos en 90 pacientes que recibieron un trasplante autólogo de células hematopoyéticas, 52 recibieron células obtenidas de médula ósea y 38 recibieron células obtenidas de sangre periférica, la tasa de seropositividad cayó de 58% a 29% entre el nivel basal y un año pos trasplante en el grupo que recibió como fuente médula ósea y de 66% a 47% en los pacientes cuya fuente fue la sangre periférica. No ocurrió recuperación espontánea en ninguno de los pacientes que se negativizaron (43). Otro estudio mostró que el 64% de los pacientes revacunados al año del trasplante respondieron adecuadamente, sin embargo, al cabo de 1 año de la revacunación solo el 33% de los pacientes mantuvieron los títulos de seroprotección (32). Aunque en el presente estudio todos los pacientes que fueron evaluados al año del trasplante conservaron títulos de anticuerpos protectores contra tétanos, la revacunación contra tétanos está justificada en pacientes con factores de riesgo puesto que de acuerdo a los estudios previamente mencionados, algunos pacientes pueden perder nuevamente la inmunidad protectora debido a otros factores como el uso prolongado de fármacos inmunosupresores y la presencia de EICH.

En cuanto a los títulos de anticuerpos contra sarampión, rubéola y parotiditis, se ha observado que la mayoría de los pacientes mantienen inmunidad protectora después de un trasplante autólogo. Esto parece ser diferente en el campo del alo-TCH, Ljungman et al. estudiaron 57 pacientes que recibieron un alo-TCH, observando que después de 2 años del trasplante se mantuvo inmunidad protectora para sarampión, parotiditis y rubéola en 51%, 42%, y 76% de los pacientes respectivamente (44). A diferencia de lo observado en el estudio de

Ljungman et al., en el presente estudio, el 100% de los pacientes perdieron inmunidad protectora a lo largo de 1 año, incluso desde la primera determinación de anticuerpos a los 6 meses postrasplante para sarampión y de forma similar con lo reportado en la literatura, el 62.5% de los pacientes mantuvieron inmunidad activa frente a rubéola. En otro estudio de seguimiento de 124 pacientes que recibieron un alo-TCH, la probabilidad de mantener títulos de anticuerpos de protección para sarampión, parotiditis y rubéola después de 7 años fue de solo 20%, 6%, y 28% respectivamente (33).

Hasta el día de hoy existe solo un número pequeño de estudios respecto a la correcta vacunación posterior al alo-TCH, los cuales son además bastante heterogéneos en cuanto a diagnóstico, estrategias de acondicionamiento, fuente de células hematopoyéticas (autólogo versus alogénico, médula ósea versus sangre periférica) y exposición previa a quimioterapia.

Es importante destacar que en el presente estudio, prácticamente la mitad de los pacientes del brazo prospectivo no tenían seroprotección contra rubéola y sarampión desde antes de iniciar el protocolo de trasplante por lo que es necesario considerar que muchos de los pacientes con enfermedades hematológicas que han recibido múltiples esquemas de quimioterapia antes de llegar al alo-TCH carecen de inmunidad contra estas enfermedades, por lo que es necesario elaborar un esquema de revacunación para estos pacientes de acuerdo a las recomendaciones de las guías internacionales, después de los primeros 24 meses si no se presenta EICH.

Aunque el presente estudio no demostró que todos los pacientes que reciben un alo-TCH con células hematopoyéticas obtenidas de sangre periférica y

acondicionamiento intensidad reducida mantengan títulos de anticuerpos adecuados para seroprotección, se pudo observar que el uso de esquemas de acondicionamiento mas intensivos se relacionan con mayor probabilidad de perder la inmunidad protectora, principalmente contra sarampión y rubeola. Por otra parte, la quimioterapia utilizada en el acondicionamiento no parece ser la única causa de esta pérdida de la inmunidad puesto que al menos la mitad de los pacientes ya no la tenían cuando inició el protocolo de trasplante.

## **CAPITULO VIII**

### **Conclusión**


Más de la mitad de los pacientes del brazo prospectivo no tuvieron seroprotección desde el inicio del protocolo. El empleo de un régimen de acondicionamiento mieloablativo, uso de rituximab y radiación previa se asociaron con la pérdida de seroprotección.

En nuestra población, es necesaria la revacunación posterior al trasplante principalmente en aquellos pacientes que reciben regímenes de acondicionamiento mieloablativos y en aquellos que han recibido previamente rituximab y/o radiación.

El desarrollo de un programa de inmunizaciones sistematizada adaptado a nuestro centro para evitar infecciones prevenibles por vacunación es fundamental.

## ANEXOS

Anexo 1.- Copia del consentimiento informado que se utilizó en el desarrollo del estudio.

|   |  |
|---|--|
|  | Formato de Consentimiento Informado escrito.<br>Facultad de Medicina y Hospital Universitario<br>"Dr. José Eleuterio González"<br>Universidad Autónoma de Nuevo León |
|---|--|

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**


|                                   |  |
|-----------------------------------|--|
| Título del Estudio                | "Evaluación de los títulos de anticuerpos contra tuberculosis, rubeola, tétanos, y sarampión antes y después de un trasplante alogénico de células hematopoyéticas". |
| Nombre del Investigador Principal | Dr. Cesar Homero Gutierrez Aguirre   |
| Institución                       | Facultad de Medicina y Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González. Universidad Autónoma de Nuevo León"  |
| Servicio/Departamento             | Servicio de Hematología  |
| Teléfono de Contacto              | 83488510   |
| Persona de Contacto               | Dr. Cesar Homero Gutierrez Aguirre   |

Esta forma de consentimiento informado puede contener palabras que usted no entienda. Por favor pídale a su médico del estudio o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.  
Su participación en este estudio es voluntaria. Es importante que lea y entienda la siguiente explicación de los procedimientos propuestos. Este documento describe el propósito, los procedimientos, beneficios, riesgos conocidos, molestias, precauciones del estudio incluyendo la duración y la naturaleza de su participación.  
También describe las terapias o tratamientos alternativos conocidas que pueden estar disponibles y su derecho a retirarse del estudio en cualquier momento. No se pueden dar garantías respecto a los resultados del estudio de investigación.  
Para ingresar al estudio, Usted como sujeto debe de firmar y fechar este documento con la presencia de dos testigos y finalmente recibirá una copia del mismo.

**1.- PROPOSITO DEL ESTUDIO**

El objetivo del presente estudio es investigar si los pacientes que reciben un trasplante de médula ósea permanecen con defensas suficientes contra tuberculosis, rubeola, tétanos y sarampión y que por lo tanto no requieran de vacunarse nuevamente contra estas enfermedades

---

|  |                              |
|--|------------------------------|
| <p>SUB-DIRECCION DE INVESTIGACION</p>  <p>COMITE DE ETICA<br/>COMITE DE INVESTIGACION</p> | Formato_consentimiento_ver03 |
|--|------------------------------|

## 2.- CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

El médico del estudio verificará que Usted cumpla con los siguientes requisitos antes de considerar su ingreso al estudio de investigación.

Criterios para participar en el estudio: Ser mayor de 18 años, pueden participar hombres y mujeres, haber recibido en la infancia vacunación contra tuberculosis, rubeola, tétanos y sarampión, estar en proceso para recibir un trasplante de médula ósea, firmar el presente consentimiento informado. No podrán participar en el estudio los pacientes que meses o años antes hayan recibido un trasplante de médula ósea. Los pacientes que sean ingresen al estudio y que por algún motivo no se realicen las 3 tomas de sangre necesarias o bien que durante el estudio reciban vacunación contra alguna de las 4 enfermedades mencionadas no podrán seguir participando en el estudio.

## 3.- MEDICAMENTO/DISPOSITIVO DE ESTUDIO

**El estudio no incluye ningún tipo de medicamento**

## 4.- PROCEDIMIENTOS

Serán incluidos en el estudio todos aquellos pacientes que acepten participar y firmen el consentimiento informado.

El estudio no incluye ningún tipo de medicamento y consiste en realizar 3 tomas de muestras de sangre de una vena del brazo, se trata de que estas muestras sean obtenidas cuando usted acuda a su consulta de control para aprovechar la punción que normalmente le realizan para tomar sus estudios de control que le piden en la consulta.

Se realizarán 3 tomas de muestras de sangre de aproximadamente 10 ml (dos cucharadas soperas) cada una:

Primera: se podrá realizar hasta 10 días antes de iniciar la quimioterapia para el trasplante

Segunda: se realizara al cumplir 6 meses del trasplante

Tercera: se realizara al cumplir un año del trasplante.

Las muestras de sangre serán congeladas a  $-20^{\circ}\text{C}$  y guardadas para posteriormente ser utilizadas para medir los niveles de anticuerpos (defensas) contra tétanos, rubeola, sarampión y tuberculosis y poder comparar el nivel de defensas antes y después del trasplante.

En cada una de las tomas de sangre que le realicen, el médico le preguntara a usted si ha estado enfermo de tuberculosis, rubeola, tétanos o sarampión en los últimos meses. Después de la tercera toma de muestra de sangre terminara su participación en este estudio.

SUB-DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN



COMITÉ DE ÉTICA  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Formato\_consentimiento\_ver03



### 5.- TERAPIAS ALTERNATIVOS

El presente estudio no incluye tratamiento

### 6.- RIESGOS Y MOLESTIAS

El único procedimiento que se realizará en el estudio es la punción de una vena del brazo para la obtención de las muestras de sangre por lo que, aunque es poco frecuente, se puede presentar una equimosis (moretón) o hematoma (acumulo de sangre) en el sitio en donde se realizó la punción.

### 7.- POSIBLES BENEFICIOS

Usted puede verse beneficiado por su participación en este estudio, aunque no hay garantías de que tenga un beneficio directo por participar en este estudio.

Su participación en este proyecto de investigación no tendrá ningún costo para usted. Usted no tendrá un beneficio directo por su participación en el estudio pero la información obtenida al final del estudio podría ayudar en un futuro a otros pacientes que reciben un trasplante. Toda la información que usted proporcione es confidencial, no será compartida con otros pacientes ni con sus familiares. Los resultados del proyecto de investigación podrán ser publicados en una revista científica sin revelar la información confidencial (nombre, registro de hospital, dirección etc.) de cada participante. Usted puede solicitar información sobre los resultados de las muestras de sangre que se le tomaron, pero debe considerar que estos estudios serán procesados incluso hasta 2 años después de que se le tomó la última muestra de sangre, por lo que no se le podrá informar antes de este periodo de tiempo. Cabe señalar que independientemente de su participación o no en este estudio, el tratamiento médico que recibirán los pacientes no será afectado o modificado, recibirán el tratamiento habitual y el costo de dicho tratamiento y sus complicaciones serán por cuenta del paciente ya que son independientes de este estudio. Su participación en este estudio de investigación es totalmente voluntaria, si usted decide no participar, esto no afectará la atención médica que se le dará a usted en el Servicio de Hematología de este Hospital.

### 8.- NUEVOS HALLAZGOS

El médico del estudio le informará a usted o a su representante legar acerca de cualquier hallazgo significativo que se desarrolle durante el transcurso de este estudio que pudiera afectar el deseo de seguir participando en este estudio. Usted tiene el derecho de conocerla y tomar la decisión si continúa o no en el estudio.



Formato\_consentimiento\_ver03

### 9.- RETIRO Y TERMINACIÓN

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo.

El médico podrá suspender su participación en el estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- 1.- Que el patrocinador del estudio cancele el estudio.
- 2.- Que el médico considere que es lo mejor para Usted.
- 3.- Que necesita algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.
- 4.- Su participación se suspende para cumplir con los requisitos del estudio.
- 5.- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en Usted.

Se Usted decide retirarse de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- 1.- Notificar a su médico tratante del estudio
- 2.- Deberá de regresar todo el material que su médico le solicite.

Si su participación en el estudio se da por terminada, cualquier que sea la razón, el médico por su seguridad, continuará con seguimientos clínicos, además de podrá utilizar la información médica que se recabó antes de su terminación.

### 10.- COSTOS, REEMBOLSOS Y PAGOS

Los medicamentos, procedimientos y pruebas relacionadas con el estudio no tendrán ningún costo.

Sin embargo puede incurrir en gastos propios a la atención que normalmente recibiría.

Su participación en este proyecto de investigación no tendrá ningún costo para usted, tampoco incluye ganancia económica o reembolso de gastos.

### 11.- CONFIDENCIALIDAD/EXPEDIENTE CLINICO

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca de Usted, tal como iniciales y su



Formato\_consentimiento\_ver03

fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales. Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al medico un resumen de su expediente clínico.

La información personal acerca de su salud y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo Agencias reguladoras (Secretaria de Salud SSA) locales así como a comité de Ética en Investigación y de Investigación de nuestra Institución.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como Secretaria de Salud y Comité de Ética en Investigación y de Investigación de nuestra Institución podrán inspeccionar el expediente clínico, incluso los que fueron recabados antes de su inicio de participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio y otra información personal. En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parto o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como pacientes en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

SUB-DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN



COMITÉ DE ÉTICA  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Formato\_consentimiento\_ver03

Al firmar este documento, Usted así como su representante autorizan el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

**12.- INTERVENCIÓN DEL MEDICO FAMILIAR**

Se le informará a su médico de cabecera acerca de su participación en este estudio, enviándole la información médica pertinente si lo solicita así como cualquier información médica relevante.

Para que los médicos de la Institución conozcan de su participación en el estudio, los expedientes clínicos cuentan con un identificador para que el médico de cabecera se ponga en contacto con el Investigador.

**13.- COMPENSACION Y TRATAMIENTO DE LESIONES**

Si se enferma o se lesiona debido a una complicación o adversidad que sea resultado directo del uso del medicamento/dispositivo o procedimiento en estudio, deberá Usted notificar a su Médico para que el proporcione los cuidados necesarios para el tratamiento de dicha complicación. El tratamiento recibido no tendrá ningún costo y será cubierto por la Institución, así como la indemnización a la cual tendría derecho en caso de requerirla.

Si desea mayor información podrá contactar Lic. Antonio Zapata de la Riva al teléfono (81) 83294050 exts 2870 a 2874.

**13.- DECLARACIÓN**

Reconozco que me han dado la oportunidad de hacer preguntas relacionadas al estudio de investigación y que todas estas se me han respondido de manera clara y precisa.

Entiendo además si tengo preguntas relacionadas al estudio, así como en el caso de lesiones o complicaciones deberé de notificar de inmediato al investigador con la siguiente información de contacto.

|                                   |                                    |
|-----------------------------------|------------------------------------|
| Nombre del Investigador Principal | Dr. Cesar Homero Gutierrez Aguirre |
| Teléfono de Contacto              | 83488510                           |

SUB-DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN



Formato\_consentimiento\_ver03

|                         |            |
|-------------------------|------------|
| Teléfono de emergencias | 8180880601 |
|-------------------------|------------|

Además entiendo que el Comité de Ética en Investigación cuenta con un numero de emergencias para estos casos y que podré contactarlos para notificar de una complicación.

Urgencias Médicas. Comité de Ética en Investigación. Teléfono 044-8119085882

En caso de tener alguna pregunta relacionada a mis derechos como sujeto de investigación de la Facultad de Medicina podre contactar al Comité de Ética en Investigación y de Investigación de nuestra Institución al Presidente, **Dr. José Gerardo Garza Leal**, o al Represente legal de los sujetos de Investigación al Lic **Antonio Zapata de la Riva**.

**Comité de Ética en Investigación y de Investigación**

Av. Francisco I Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro, 66460 en Monterrey, Nuevo León México.

Teléfonos: 81-83294050 exts 2870 a 2874

[www.investigacion-medunal.com](http://www.investigacion-medunal.com)

email. [investigacionclinica@meduanl.com](mailto:investigacionclinica@meduanl.com)

Al firmar este consentimiento reconozco que mi participación es voluntaria y que puedo negarme a participar o suspender mi participación en cualquier momento sin sanciones ni perdidas de los beneficios a los que de otro modo tengo derechos.

Acepto además que mi información personal de mi salud puede utilizarse y transferirse para nuevos estudios de investigación clínica con la finalidad de brindar más información y así contar con nuevas opciones de tratamiento. Entiendo que mi información puede ser auditada o inspeccionada por agencias reguladoras como la Secretaria de Salud así como por la misma Institución. Se me entrega una copia del consentimiento informado.

**13.- FIRMAS**

Fecha \_\_\_\_\_ Firma de la Sujeto \_\_\_\_\_ Nombre en letra de molde \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_ Firma del Primer Testigo \_\_\_\_\_ Nombre en letra de molde \_\_\_\_\_



Formato\_consentimieto\_ver03



Relación del Primer Testigo con la Sujeto del Estudio Dirección

Fecha

Firma del Segundo Testigo

Nombre en letra de molde

Relación del Primer Testigo con la Sujeto del Estudio Dirección

**II. ASEGURAMIENTO DEL INVESTIGADOR O DEL MIEMBRO DEL EQUIPO**

He discutido lo anterior con esta persona. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

Fecha

Firma de la Persona que Obtuvo el  
Consentimiento/Investigador Principal

Nombre en letra de molde



Formato\_consentimiento\_ver03

## Anexo 2.- Carta de autorización del comité de ética



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

**DR. CESAR HOMERO GUTIERREZ AGUIRRE**

Investigador principal  
Servicio de Hematología  
Presente -

Estimado Dr. Gutiérrez:

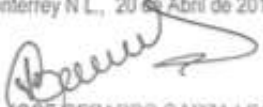
Le informo que nuestro **Comité de Ética en Investigación** de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León, ha **evaluado y aprobado** el proyecto de investigación titulado: **"Evaluación de los títulos de anticuerpos contra tuberculosis, rubeola, tétanos y sarampión antes y después de un trasplante alogénico de células hematopoyéticas"** el cual quedó registrado en esta Subdirección con la clave **HE15-004**, participando además el Dr. David Gómez Almaguer, Dra. Perla Rocío Colunga Pedraza, Est. Verónica Concepción Camacho Martínez y la Q.C.B.H Rosario Salazar Rojas como Co-Investigadores. De igual forma el siguiente documento:

- Protocolo en extenso, de fecha 26 de marzo del 2015.
- Consentimiento Informado, de fecha 26 de marzo del 2015.

Le pido atentamente mantenernos informados del avance y/o terminación de este proyecto.

Sin más por el momento, quedo a sus órdenes.

Atentamente,  
"Aere Flammam Veritatis"  
Monterrey N.L., 20 de Abril de 2015

  
DR. JOSÉ GERARDO GARZA LEAL  
Secretario de Investigación Clínica  
Presidente del Comité de Ética en Investigación



**Comité de Ética en Investigación**  
**Comité de Investigación**

Av. Francisco I. Madero Pk. 14 y Av. González, Col. Miras Cerros, 64400 Monterrey, N.L., México Apartado Postal 1-4400  
Teléfono: (+52) 8129-4054 Ext. 2670 al 2674 Correo Electrónico: [investigacionclinica@meduauanl.com](mailto:investigacionclinica@meduauanl.com)



September 15, 2014

## CAPITULO X

### Bibliografía

1. Atkinson K. Reconstruction of the haemopoietic and immune systems after marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1990;5(4):209-26.
2. Avigan D, Pirofski LA, Lazarus HM. Vaccination against infectious disease following hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2001;7(3):171-83.
3. Ochs L, Shu XO, Miller J, Enright H, Wagner J, Filipovich A, et al. Late infections after allogeneic bone marrow transplantations: comparison of incidence in related and unrelated donor transplant recipients. *Blood.* 1995;86(10):3979-86.
4. Storek J, Geddes M, Khan F, Huard B, Helg C, Chalandon Y, et al. Reconstitution of the immune system after hematopoietic stem cell transplantation in humans. *Semin Immunopathol.* 2008;30(4):425-37.
5. Ogonek J, Kralj Juric M, Ghimire S, Varanasi PR, Holler E, Greinix H, et al. Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol.* 2016;7:507.
6. Bosch M, Khan FM, Storek J. Immune reconstitution after hematopoietic cell transplantation. *Curr Opin Hematol.* 2012;19(4):324-35.
7. Hokland M, Jacobsen N, Ellegaard J, Hokland P. Natural killer function following allogeneic bone marrow transplantation. Very early reemergence but strong dependence of cytomegalovirus infection. *Transplantation.* 1988;45(6):1080-4.



8. Delmon L, Ythier A, Moingeon P, Nowill A, Bayle C, Pico JL, et al. Characterization of antileukemia cells' cytotoxic effector function. Implications for monitoring natural killer responses following allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1986;42(3):252-6.
9. Berger M, Figari O, Bruno B, Raiola A, Dominiotto A, Fiorone M, et al. Lymphocyte subsets recovery following allogeneic bone marrow transplantation (BMT): CD4+ cell count and transplant-related mortality. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41(1):55-62.
10. Storek J, Saxon A. Reconstitution of B cell immunity following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1992;9(6):395-408.
11. Ljungman P, Engelhard D, de la Camara R, Einsele H, Locasciulli A, Martino R, et al. Vaccination of stem cell transplant recipients: recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35(8):737-46.
12. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(10):1143-238.
13. Storek J, Joseph A, Dawson MA, Douek DC, Storer B, Maloney DG. Factors influencing T-lymphopoiesis after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transplantation*. 2002;73(7):1154-8.
14. Lewin SR, Heller G, Zhang L, Rodrigues E, Skulsky E, van den Brink MR, et al. Direct evidence for new T-cell generation by patients after either T-

cell-depleted or unmodified allogeneic hematopoietic stem cell transplantations. *Blood*. 2002;100(6):2235-42.

15. Labadie J, van Tol MJ, Dijkstra NH, van der Kaaden M, Jol-van der Zijde CM, de Lange GG, et al. Transfer of specific immunity from donor to recipient of an allogeneic bone marrow graft: evidence for donor origin of the antibody producing cells. *Br J Haematol*. 1992;82(2):437-44.
16. Bachanova V, Brunstein CG, Burns LJ, Miller JS, Luo X, Defor T, et al. Fewer infections and lower infection-related mortality following non-myeloablative versus myeloablative conditioning for allotransplantation of patients with lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43(3):237-44.
17. Parkkali T, Kayhty H, Ruutu T, Volin L, Eskola J, Ruutu P. A comparison of early and late vaccination with *Haemophilus influenzae* type b conjugate and pneumococcal polysaccharide vaccines after allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant*. 1996;18(5):961-7.
18. Kawamura K, Yamazaki R, Akahoshi Y, Nakano H, Ugai T, Wada H, et al. Evaluation of the immune status against measles, mumps, and rubella in adult allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Hematology*. 2015;20(2):77-82.
19. Looney RJ, Diamond B, Holers VM, Levesque MC, Moreland L, Nahm MH, et al. Guidelines for assessing immunocompetency in clinical trials for autoimmune diseases. *Clin Immunol*. 2007;123(3):235-43.
20. Harris AE, Styczynski J, Bodge M, Mohty M, Savani BN, Ljungman P. Pretransplant vaccinations in allogeneic stem cell transplantation donors

and recipients: an often-missed opportunity for immunoprotection? Bone Marrow Transplant. 2015;50(7):899-903.

21. Ambati A, Boas LS, Ljungman P, Testa L, de Oliveira JF, Aoun M, et al. Evaluation of pretransplant influenza vaccination in hematopoietic SCT: a randomized prospective study. Bone Marrow Transplant. 2015;50(6):858-64.
22. Guillaume T, Rubinstein DB, Symann M. Immune reconstitution and immunotherapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation. Blood. 1998;92(5):1471-90.
23. Meijer E, Dekker AW, Lokhorst HM, Petersen EJ, Nieuwenhuis HK, Verdonck LF. Low incidence of infectious complications after nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic stem cell transplantation. Transpl Infect Dis. 2004;6(4):171-8.
24. Junghanss C, Boeckh M, Carter RA, Sandmaier BM, Maris MB, Maloney DG, et al. Incidence and outcome of cytomegalovirus infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic stem cell transplantation, a matched control study. Blood. 2002;99(6):1978-85.
25. Junghanss C, Marr KA, Carter RA, Sandmaier BM, Maris MB, Maloney DG, et al. Incidence and outcome of bacterial and fungal infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a matched control study. Biol Blood Marrow Transplant. 2002;8(9):512-20.
26. Sullivan KM, Dykewicz CA, Longworth DL, Boeckh M, Baden LR, Rubin RH, et al. Preventing opportunistic infections after hematopoietic stem

cell transplantation: the Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America, and American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines and beyond.

Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2001:392-421.

27. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis. 2014;58(3):309-18.
28. Kim DK, Bridges CB, Harriman KH, Centers for Disease C, Prevention, Advisory Committee on Immunization P, et al. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older--United States, 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015;64(4):91-2.
29. Torda A, Chong Q, Lee A, Chen S, Dodds A, Greenwood M, et al. Invasive pneumococcal disease following adult allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Transpl Infect Dis. 2014;16(5):751-9.
30. Cordonnier C, Ljungman P, Juergens C, Maertens J, Selleslag D, Sundaraiyer V, et al. Immunogenicity, safety, and tolerability of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplant aged  $\geq 2$  years: an open-label study. Clin Infect Dis. 2015;61(3):313-23.
31. Petrosky E, Bocchini JA, Jr., Hariri S, Chesson H, Curtis CR, Saraiya M, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV

- vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(11):300-4.
32. Ljungman P, Wiklund-Hammarsten M, Duraj V, Hammarstrom L, Lonngqvist B, Paulin T, et al. Response to tetanus toxoid immunization after allogeneic bone marrow transplantation. *J Infect Dis.* 1990;162(2):496-500.
  33. Ljungman P, Lewensohn-Fuchs I, Hammarstrom V, Aschan J, Brandt L, Bolme P, et al. Long-term immunity to measles, mumps, and rubella after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood.* 1994;84(2):657-63.
  34. Ljungman P, Aschan J, Barkholt L, Broliden PA, Gustafsson B, Lewensohn-Fuchs I, et al. Measles immunity after allogeneic stem cell transplantation; influence of donor type, graft type, intensity of conditioning, and graft-versus host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2004;34(7):589-93.
  35. Umezawa Y, Kakihana K, Oshikawa G, Kobayashi T, Doki N, Sakamaki H, et al. Clinical features and risk factors for developing varicella zoster virus dissemination following hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2014;16(2):195-202.
  36. L'Huillier AG, Posfay Barbe K. Live viral vaccines in transplanted patients. *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w14005.
  37. Socie G, Ritz J. Current issues in chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2014;124(3):374-84.
  38. Sasadeusz J, Prince HM, Schwarzer A, Szer J, Stork A, Bock HL, et al. Immunogenicity and safety of a two-dose live attenuated varicella vaccine

- given to adults following autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2014;16(6):1024-31.
39. Kennedy LB, Li Z, Savani BN, Ljungman P. Measuring Immune Response to Commonly Used Vaccinations in Adult Recipients of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(10):1614-21.
  40. Singhal S, Mehta J. Reimmunization after blood or marrow stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1999;23(7):637-46.
  41. Machado CM. Reimmunization after bone marrow transplantation--current recommendations and perspectives. *Braz J Med Biol Res.* 2004;37(1):151-8.
  42. Small TN, Cowan MJ. Immunization of hematopoietic stem cell transplant recipients against vaccine-preventable diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011;7(2):193-203.
  43. Hammarstrom V, Pauksen K, Bjorkstrand B, Simonsson B, Oberg G, Ljungman P. Tetanus immunity in autologous bone marrow and blood stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 1998;22(1):67-71.
  44. Ljungman P, Fridell E, Lonqvist B, Bolme P, Bottiger M, Gahrton G, et al. Efficacy and safety of vaccination of marrow transplant recipients with a live attenuated measles, mumps, and rubella vaccine. *J Infect Dis.* 1989;159(4):610-5.

## **CAPITULO X**

### **RESUMEN AUTOBIOGRAFICO**

Nombre: Perla Rocío Colunga Pedraza

Candidato para el Grado de Especialidad en Hematología

Tesis: EVALUACIÓN DE LOS TÍTULOS DE ANTICUERPOS CONTRA TUBERCULOSIS, RUBEOLA, TÉTANOS, Y SARAMPIÓN ANTES Y DESPUÉS DE UN TRASPLANTE ALOGÉNICO DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS.

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos Personales: Nacido en Reynosa, Tamaulipas el 16 de Febrero de 1986;

hija de Julio Colunga Pedraza y Esther Pedraza García.

Educación: Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido Médico Cirujano y Partero en 2009.

Especialización en Medicina Interna en 2015

Actualmente residente de Hematología del Hospital Universitario “José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, desde el año 2015.

Miembro del Sistema Nacional de Investigadores desde 2015 actualmente nivel 1.