

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



DETERMINACIÓN DE LOS CAMBIOS EN LA  
CONCENTRACIÓN SÉRICA DE  
INMUNOGLOBULINAS Y LAS SUBCLASES DE IgG  
[G1-G4] DESPUÉS DE UN TRASPLANTE DE  
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS CON  
ACONDICIONAMIENTO DE INTENSIDAD  
REDUCIDA

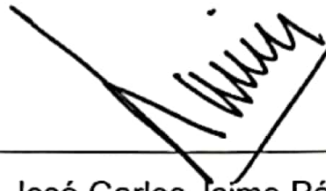
Presenta:

ANDREA VANESSA CASTRO CASTRO

Para obtener el grado de Maestría en Laboratorio de  
Hematología

Junio del 2023

“DETERMINACIÓN DE LOS CAMBIOS EN LA  
CONCENTRACIÓN SÉRICA DE INMUNOGLOBULINAS Y LAS  
SUBCLASES DE IgG [G1-G4] DESPUÉS DE UN TRASPLANTE  
DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS CON  
ACONDICIONAMIENTO DE INTENSIDAD REDUCIDA”



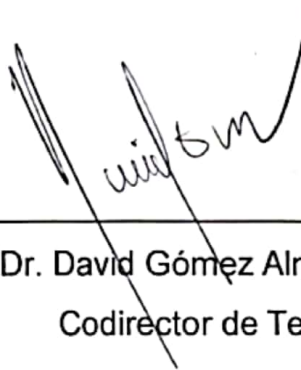
---

Dr. med. José Carlos Jaime Pérez  
Director de Tesis



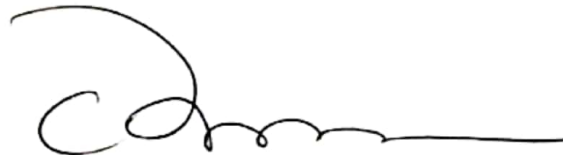
---

Dr. Cesar Homero Gutiérrez Aguirre  
Miembro de la Comisión de Tesis



---

Dr. David Gómez Almaguer  
Codirector de Tesis



---

Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez  
Subdirector de Estudios de Posgrado

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, quiero agradecer a mi director de tesis el Dr. med. José Carlos Jaime Pérez quien con sus conocimientos y apoyo me guio a través de cada una de las etapas de este proyecto.

También quiero agradecer al Dr. David Gómez Almaguer, jefe del Servicio de Hematología del Centro Universitario Contra el Cáncer, por brindarme todos los recursos necesarios para llevar a cabo mi proyecto de investigación.

Agradezco a la Dra. Renata Barragán Longoria por su importante ayuda para concluir exitosamente mi tesis.

Mi agradecimiento también a la Química Martha Ana Reyes López por todo su apoyo.

## RESUMEN

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) sea convertido en un tratamiento de gran importancia para diversas enfermedades hematológicas y no hematológicas, en muchos casos llegando a ser una terapia curativa para las neoplasias. El objetivo principal de este proyecto fue evaluar los cambios en la tasa de la síntesis de inmunoglobulinas séricas y las subclases de IgG en respuesta al acondicionamiento de intensidad reducida y durante la recuperación posterior al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Esta investigación fue prospectiva, descriptiva y analítica, que reunió una muestra de 53 pacientes mayores de 18 años con enfermedades hematológicas que recibieron un trasplante después de un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida, entre los años 2022-2023.

La investigación demostró que la IgG, y la IgA disminuyeron su síntesis con relación al valor basal de los pacientes, registrando valores bajos a los 12 meses después del trasplante, los pacientes con MM fueron quienes recuperaron la IgM a los 12 meses con relación a los demás diagnósticos.

Se concluyó que la reconstitución de los niveles séricos de inmunoglobulinas G, A, M y las subclases de IgG necesitan más de 12 meses para reconstituirse a los valores basales de cada paciente, lo mismo ocurrió con los anticuerpos específicos IgG, anti-CMV, anti-VZV, anti-VEB, los cuales no alcanzaron niveles normales en el período de 6 meses después del TCPH.

Palabras clave: inmunoglobulinas, reconstitución, trasplante, intensidad reducida.

## ÍNDICE

<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	8
1.1 Tipos de trasplantes .....	9
1.1.1 Trasplante autólogo .....	10
1.1.2 Trasplante alogénico.....	10
1.1.3 Trasplante singénico.....	11
1.2 Régimen de acondicionamiento.....	12
1.2.1 Régimen de acondicionamiento de intensidad reducida (AIR).....	12
1.2.2 Efectos del esquema de acondicionamiento en el sistema inmune.....	14
1.3 Reconstitución humoral post-TPCH.....	14
1.4 Reconstitución inmune humoral ante infecciones virales .....	21
<b>II. JUSTIFICACIÓN</b> .....	23
<b>III. HIPÓTESIS</b> .....	24
<b>IV. OBJETIVOS</b> .....	25
3.1 Objetivo general.....	25
3.2 Objetivos particulares .....	25
<b>V. MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	26
5.1 Diseño de estudio.....	26
5.2 Tamaño de muestra.....	27
5.3 Metodología.....	28
5.4.1 Valoración de la reconstitución inmunológica.....	29
<b>VI. RESULTADOS</b> .....	36
<b>VII. DISCUSIÓN</b> .....	73
<b>VIII. CONCLUSIONES</b> .....	77
<b>IX. REFERENCIAS</b> .....	78

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. ....	11
Tabla 2.....	13
Tabla 3.....	17
Tabla 5.....	32
Tabla 6.....	32
Tabla 7.....	44
Tabla 8.....	46
Tabla 19.....	48
Tabla 10.....	49
Tabla 11.....	50
Tabla 12.....	51
Tabla 13.....	52
Tabla 14.....	53
Tabla 15.....	54
Tabla 16.....	55
Tabla 17.....	56
Tabla 18.....	57
Tabla 19.....	58
Tabla 20.....	58
Tabla 21.....	58

## NOMENCLATURA

AIR	ACONDICIONAMIENTO DE INTENSIDAD REDUCIDA
CD	CLUSTER OF DIFFERENTIATION
CTH	CÉLULA PROGENITORA HEMATOPOYÉTICA
DNE	DONADOR NO EMPARENTADO
EICH	ENFERMEDAD INJERTA CONTRA HUÉSPED
ELISA	ENZYME-LINKED INMUNOSORBENT ASSAY
HLA	SISTEMA DEL ANTÍGENO LEUCOCITARIO HUMANO
LLA	LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA
LMA	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA
LH	LINFOMA DE HODGKIN
LNH	LINFOMA NO HODGKIN
MA	MIELOABLATIVO
MM	MIELOMA MÚLTIPLE
MHC	COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD
MO	MEDULA ÓSEA
NMA	NO MIELOABLATIVO
SMD	SÍNDROME MIELODISPLÁSICO
SP	SANGRE PERIFÉRICA
TCPH	TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

## I.INTRODUCCIÓN

EL trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es un procedimiento reconocido para una gran variedad de enfermedades hematológicas y no hematológicas (Fagundo et al., 2006). Consiste en una infusión de precursores hematopoyéticos a un receptor, que ha sido previamente acondicionado para recibir el injerto, su finalidad es implementar un sistema sano en sustitución de uno enfermo, por la aplicación de células progenitoras (CD34) vía intravenosa, capaz de generar una nueva serie de células sanguíneas.

El éxito del TCPH para el tratamiento de las neoplasias hematológicas depende de la eficacia en la erradicación del clon maligno y la reconstitución exitosa de la hematopoyesis y el sistema inmunológico del huésped (Jaime-Pérez et al., 2016).

Los pacientes que se someten a un TCPH experimentan una disfunción inmune a largo plazo, que puede durar un año o más. Si bien la inmunidad innata se reconstituye rápidamente, la inmunidad adaptativa se ve comprometida por varios años, específicamente la linfopoyesis de células B (humoral) y células T (celular). La función de las células B se puede evaluar por medio de la cuantificación de las clases y subclases de inmunoglobulinas séricas (Pérez et al., 2012).

La reconstitución inmune humoral deficiente predispone a los receptores del trasplante a infecciones la cual se asocian con morbilidad y mortalidad, esta barrera representa un importante papel para obtener resultados satisfactorios.

Estudios previos han demostrado que la disminución del número de células B y los niveles de anticuerpos, aumenta el riesgo de infección tardía después de TCPH, es inversamente proporcional a la concentración de inmunoglobulinas al riesgo de infecciones (Koh et al., 2021).



La reconstitución inmune después de un TCPH se ha estudiado ampliamente con un enfoque principal en la reconstitución de células T. Solo se dispone de información limitada sobre la reconstitución de células B después del TCPH.

### 1.1 Tipos de trasplantes

El TCPH puede clasificarse por la fuente del injerto y por la relación entre el donador y el receptor. Las células madre se pueden obtener de unidades de médula ósea, cordón umbilical o sangre periférica, siendo esta última la fuente más utilizada en la actualidad (Jaime & Gómez, 2015). Puede ser autólogo (lo que significa que las células progenitoras hematopoyéticas se obtiene del receptor) o alogénico (lo que significa que las células provienen de otro individuo), los injertos alogénicos requieren que se identifique un donador relacionado o no emparentado sano compatible, de antígeno leucocitario humano (HLA) aceptable (Bazinet & Popradi, 2019).

En cuanto a la identidad de los HLA, los TCPH pueden ser:

- a) HLA genóticamente idéntico (familiar)
- b) HLA fenóticamente idéntico (familiar o no familiar)
- c) HLA no idéntico.

Los genes de los antígenos del sistema HLA están localizados en el complejo principal de histocompatibilidad (MHC), regulados en el brazo corto del cromosoma 6, que se hereda en bloque como un haplotipo, distribuidos en diferentes locus estrechamente ligados y denominados clase I = A, B y C, y clase II = DR, DQ y DP. Estos genes contribuyen al reconocimiento de los antígenos propios y no propios ante la respuesta inmune a un estímulo antigénico, coordinando así la respuesta de inmunidad celular y humoral (Martínez Álvarez, 2013).

Al inicio, las moléculas de histocompatibilidad se estudian por su importancia en las reacciones de rechazo de tejidos trasplantados, entre los individuos de la misma especie, aunque la función fisiológica de sus productos es la capacidad de unirse a los péptidos y presentarlos a los linfocitos (Trujillo Álvarez et al., 2018).

### 1.1.1 Trasplante autólogo

En el trasplante autólogo se emplean las células del paciente para el rescate del sistema hematopoyético.

La fuente de las células madre en este estudio fue la sangre periférica, los pacientes se estimularon mediante factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) que se administró por vía subcutánea durante 4 días. Las células CD34+ se recolectaron por medio de leucoáferesis el quinto día, inmediatamente se cuantificaron, y se midió su viabilidad por citometría de flujo, finalmente se administró la quimioterapia como parte de su acondicionamiento, las CPH no fueron criopreservadas, sino conservadas a temperatura de  $-1$  a  $4^{\circ}$  C mientras se preparó al paciente para infundir el autoinjerto por medio de un catéter. (Jaime-Pérez & Gómez-Almaguer, 2015; Ruiz-Argüelles & Gómez-Almaguer, 2006).

### 1.1.2 Trasplante alogénico

En el trasplante alogénico, las CPH se obtienen de un donador diferente, con una alta compatibilidad en el sistema HLA, generalmente un hermano. Este tipo de células inmunes en el injerto también pueden reconocer las células malignas como extrañas y montar una respuesta de injerto contra tumor, un efecto que no se observa en el TCPH autólogo (Bazinet & Popradi, 2019).

Idealmente el donador y el receptor deben ser HLA idénticos para reducir el riesgo de enfermedad injerto contra huésped (EICH), o de rechazo de trasplante. El riesgo de falla del injerto se relaciona con el grado de incompatibilidad HLA entre donador y receptor; tabla 1. La mayor probabilidad de compatibilidad HLA completa es un trasplante de un hermano; cada hermano tiene una probabilidad de 25 % de compatibilidad HLA completa (Provan & Baglin, 2017).

**Tabla 1.** Jerarquía HLA para la mejor elección del donador.

---

1.	Hermano HLA idéntico= donador emparentado con compatibilidad HLA fenotípica = sangre de cordón umbilical de donador emparentado HLA-idéntico
2.	DNE con compatibilidad HLA molecular 10/10=sangre de cordón umbilical HLA compatible 6/6.
3.	DNE HLA-compatible 9/10= donador emparentado HLA-compatible 5/6 =sangre de cordón umbilical de DNE 4/6
4.	DNE con compatibilidad 8/10= donador emparentado haploidéntico

---

DNE, Donador no emparentado (Provan & Baglin, 2017).

Las opciones 3 y 4 solo deberían plantearse en pacientes de riesgo alto para quienes no se disponga de tratamiento alternativo. La opción 4 suele requerir depleción de linfocitos T in vitro (Pical-Izard et al., 2015; Provan & Baglin, 2017).

### 1.1.3 Trasplante singénico

En el TCPH singénico, el donador es un hermano gemelo univitelino y por lo tanto HLA idéntico. La recuperación inmunológica es más rápida en los trasplantes singénicos (Jaime-Fagundo et al., 2018).

## 1.2 Régimen de acondicionamiento

El acondicionamiento es la preparación de los pacientes para el trasplante de células hematopoyéticas. Los pacientes sometidos a TCPH con quimioterapia y / o radioterapia para reducir la carga tumoral y facilitar el injerto de células hematopoyéticas del donador (Giralt et al., 2009).

Los regímenes de acondicionamiento se clasifican como mieloablatoivo, de intensidad reducida y no mieloablatoivo. Las categorías están basadas en la duración de la citopenia y en los requisitos para el soporte con células madre (Atilla et al., 2017).

- 1) Mieloablatoivo (MA): Dosis de quimioterapia y/o radioterapia que produce aplasia definitiva (exclusión de todas las células sanguíneas) de no mediar infusión de progenitores hematopoyéticos.
- 2) Acondicionamiento de intensidad reducida (AIR): son una categoría intermedia de regímenes que no se ajustan a la definición de MA o NMA, los regímenes de AIR difieren de los NMA en que causan citopenia por quimioterapia, que pueden prolongarse.
- 3) No Mieloablatoivo (NMA): Dosis de quimioterapia y/o radioterapia que produce mielo-inmunosupresión temporal permitiendo la recuperación de la hematopoyesis propia del donador (Bacigalupo et al., 2009).

### 1.2.1 Régimen de acondicionamiento de intensidad reducida (AIR)

En el "First International Workshop Of Nonmyeloblative Stem Cell Trasplantation" el Dr. Richard Chaplin propuso una serie de criterios que un RIC debería cumplir.

Criterios de Chaplin (López-Granados et al., 2018).

- 1) Se define como de intensidad reducida cualquier régimen de acondicionamiento que no requiere infusión de células progenitoras para la recuperación hematopoyética. (Mielosupresión reversible)
- 2) Debe causar baja toxicidad no hematológica.
- 3) Se obtienen resultados de quimera mixta donador-receptor en una porción de pacientes en el periodo postrasplante (normalmente entre los días +28 y +35) (López-Granados et al., 2018).

Los protocolos de intensidad reducida pueden disminuir la mortalidad relacionada con el trasplante y ofrece a los pacientes más opciones de tratamiento potencialmente curativo tabla 2 (Provan & Baglin, 2017).

**Tabla 2.** *Ejemplo de protocolos de acondicionamiento de intensidad reducida.*

<b>Protocolo</b>	<b>Medicamento y/o Radiación</b>
Flu/ICT	Fludarabina Irradiación corporal total
Flu/Bu ± ATG	Fludarabina
Flu/Bu ± Tiotepa	Busulfán ATG Tiotepa
Flu/Mel ± Alemtuzumab	Fludarabina Melfalán Alemtuzumab
Flu/Ci	Fludarabina Ciclofosfamida

(Provan & Baglin, 2017)

### 1.2.2 Efectos del esquema de acondicionamiento en el sistema inmune

El acondicionamiento previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas afecta al sistema inmune por la citopenia autoinmune, es una complicación potencialmente mortal, por la reducción en la respuesta inmune celular y humoral (Lum et al., 2020).

Con relación a la mortalidad con infección postrasplante de células hematopoyéticas después de un acondicionamiento de intensidad reducida en un entorno ambulatorio, se reportó que presentaron infecciones graves en el período preinjerto, con etiologías bacterianas, virales y fúngicas, los patógenos fúngicos contribuyeron principalmente a la infección relacionada al trasplante (33,3%). Las infecciones fueron la causa más frecuente de mortalidad (49,4%) (Jaime-Pérez et al., 2023).

### 1.3 Reconstitución humoral post-TPCH

La reconstitución del sistema inmune es caracterizada por: La transferencia clínicamente significativa de una respuesta inmune, derivada de la respuesta celular y humoral del donador. Después de la quimioterapia y radioterapia previa al trasplante la hematopoyesis normal del receptor, la respuesta celular y la mayoría de la respuesta humoral son eliminadas (Castro, 2001).

Los linfocitos B CD19 + representan la mayoría de las células B, estas son las únicas células capaces de producir anticuerpos, generando la inmunidad humoral. Del 10 -15 % de estas células encontradas en la sangre periférica, 20-25% en los ganglios linfáticos y de 40-45% en el bazo. La función fisiológica de los anticuerpos es neutralizar y eliminar el antígeno que ha inducido su formación (Pérez et al., 2012).

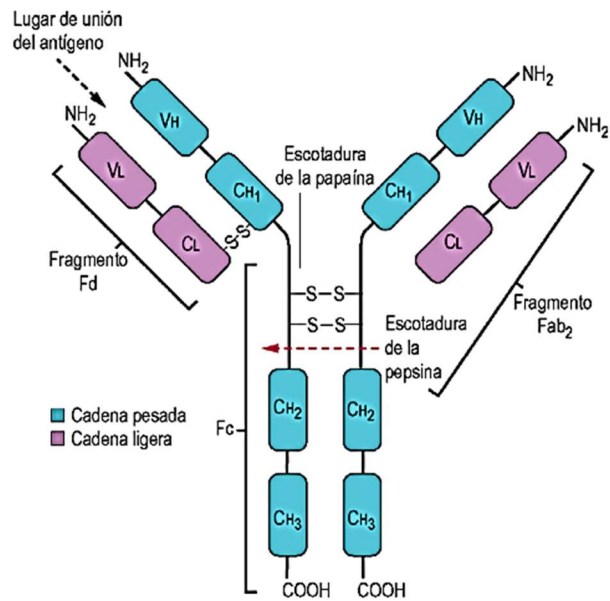
El número de linfocitos B es determinado tanto por la presencia de inmunoglobulinas de superficie como por la expresión de anticuerpos

monoclonales CD19 y CD20. Estos valores pueden alcanzar niveles normales de 1 a 2 meses después del trasplante (Koh et al., 2021). Los pacientes sin EICH crónica normalizan sus niveles de IgG entre los 8 y 9 meses, mientras que en presencia de EICH puede presentar niveles elevados desde los 6 meses (Castro, 2001).

### 1.3.1 Inmunoglobulinas

El sistema inmunológico proporciona una defensa poderosa debido a la capacidad de reconocer potencialmente un número ilimitado de patógenos. La molécula de inmunoglobulina (Ig), es uno de los principales mediadores de la respuesta inmune. Se sintetiza a partir de dos tipos de dominios de Ig, el dominio variable, que proporciona la capacidad de reconocer y unirse a una gama potencialmente infinita de antígenos, y los dominios constantes, que ejercen las funciones efectoras (Sun et al., 2020).

Los anticuerpos son proteínas glucosiladas constituidas por cadenas polipeptídicas que representan del 82 al 96% del total de la molécula y por carbohidratos que constituyen un 4 a 18% de la estructura. La unidad básica (monómero) esquematizado como una Y representada en la figura 1, está formada por los fragmentos: Fab (por sus siglas en inglés antigen binding fraction) son dos y cada uno puede unir un antígeno. Fc (Fracción cristalizante), esta región es la que se une a las células, como las del sistema fagocítico mononuclear, y a la que se fijan las primeras fracciones del complemento. Entre ambos fragmentos se encuentra la región de la bisagra, que le da flexibilidad a las inmunoglobulinas y les permite abrirse para unir dos antígenos distantes (Owen et al., 2014; Sun et al., 2020).



**Figura 1.** Estructura esquemática de una molécula de inmunoglobulina G (IgG) (Owen et al., 2014).

El monómero está formado por cuatro cadenas de aminoácidos: dos cadenas pesadas (H), y dos cadenas ligeras, (L) kappa (k) y lambda (λ), unidas por enlaces covalentes disulfuro (Maibom-Thomsen et al., 2019).

En los seres humanos existen 5 clases o isotipos diferentes de anticuerpos que se conocen como inmunoglobulina M (IgM), inmunoglobulina G (IgG), inmunoglobulina A (IgA), inmunoglobulina E (IgE) e inmunoglobulina D (IgD). La diferencia entre los 5 isotipos está en la cadena pesada, que es característica de cada uno, y se denomina con una letra del alfabeto griego como se muestra en la tabla 3 (Salinas Carmona, 2017; Vega, 2009).



**Tabla 3.** Composición de las cadenas pesadas de las 5 inmunoglobulinas.

Clase	Cadena pesada	Número de dominios de IgG CH	Subclase	Cadena ligera	Cadena J
IgG	λ	3	γ1, γ2, γ3, γ4	κ o λ	Ninguna
IgM	μ	4	(humana)	κ o λ	Si
IgA	α	3	Ninguna	κ o λ	Si
IgE	ε	4	α1, α2	κ o λ	Ninguna
IgD	δ	3	Ninguna	κ o λ	Ninguna
			Ninguna		

μ (mu), δ (delta), γ (gamma), ε (épsilon) y α (alfa),(Salinas Carmona, 2017).

En un TCPH los niveles de inmunoglobulina parecen restaurarse al mismo tiempo que la reconstitución de células B, donde la restauración de las subclases de Ig generalmente ocurre en un orden único (Abdel-Azim et al., 2017). Después de un TCPH, el nivel de Ig disminuye, lo que refleja la ausencia de células B productoras de Ig. Puede persistir cierta producción de Ig, lo que puede deberse a la supervivencia a largo plazo de las células plasmáticas derivadas del receptor. Como reflejo de la ontogenia normal, la producción de IgM se reconstruirá relativamente pronto y en promedio, alcanzará niveles normales dentro de los primeros 6 meses después del TCPH. Al igual que la IgM, la IgG generalmente alcanza niveles normales en la segunda mitad del primer año postrasplante, mientras que los niveles de IgA pueden tardar hasta 5 años después del TCPH para volver a la normalidad (Van Der Maas et al., 2019).

### 1.3.1.1 Características partículas de las inmunoglobulinas

#### Inmunoglobulina A (IgA)

La IgA comprende aproximadamente el 15% de todas las inmunoglobulinas en suero humano. La IgA es un muy débil anticuerpo activador; por lo tanto, no induce la lisis de las células bacterianas a través del sistema de complemento. Sin embargo, la IgA secretora trabaja junto con lisozimas, también presentes en muchos fluidos secretados que hidrolizan carbohidratos en las paredes de las células bacterianas que permiten que el sistema inmunológico elimine el agente patógeno. La IgA que se encuentra predominantemente en las células epiteliales superficies donde actúa como un anticuerpo neutralizante (Franco-Gallego et al., 2020). En el TCPH la IgA es una de las inmunoglobulinas que más tarda en recuperar sus niveles, pueden demorar hasta 2-5 años en recuperarse (Jaime-Fagundo et al., 2018).

#### Inmunoglobulina M (IgM)

La IgM es la primera inmunoglobulina que se expresa durante el desarrollo de las células B. Las células B vírgenes expresan IgM monomérica en su superficie y se asocian con CD79a y CD79b, cadenas polipeptídicas que participan en la señalización de las células IgM (Boes, 2000).

Los anticuerpos IgM están asociados con una respuesta inmune primaria y se utilizan con frecuencia para diagnosticar la exposición aguda a un inmunógeno o patógeno. Dado a sus características fisicoquímicas la IgM se expresa temprano en el desarrollo de las células B. Como resultado, los anticuerpos IgM tienden a ser más polirreactivos que otros isotipos, lo que permite una respuesta rápida a una variedad de antígenos (Capolunghi et al., 2013).

En el TCPH los recuentos de células B vírgenes, que no reconocen antígenos, se normalizan a los 6 meses, la deficiencia de células B de memoria IgM persiste hasta dos años después de un TCPH. Se ha demostrado que los receptores de TCPH tienen una deficiencia a largo plazo de las células B de

memoria IgM, pacientes con tal deficiencia comparten un mayor riesgo de infección abrumadora secundaria a organismos encapsulados, incluidos los organismos que normalmente colonizan las superficies mucosas. Por lo tanto, la deficiencia a largo plazo de las células B de memoria IgM después del TCPH es un hallazgo importante que debería informar las estrategias de profilaxis (Abdel-Azim et al., 2017; Capolunghi et al., 2013).

#### Inmunoglobulina D (IgD)

La IgD es una inmunoglobulina única con una concentración en suero muy inferior a la de IgG, IgA e IgM, pero más alta que la de IgE. La IgD sérica se consideró un marcador temprano de la activación de las células B. La IgD puede tener un papel regulador, por ejemplo, para mejorar una respuesta de anticuerpos protectora del isotipo IgM, IgG o IgA, o para interferir con la replicación viral (Vladutiu, 2000).

#### Inmunoglobulina E (IgE)

La IgE fue descubierta en 1967 y reconocida como un mediador fundamental en la alergia. En condiciones normales, este anticuerpo se encuentra en concentración muy baja en la circulación sanguínea. Sin embargo, en pacientes con padecimientos alérgicos o ciertas parasitosis se incrementa los niveles de esa clase (Eckl-Dorna et al., 2019).

#### Inmunoglobulina G (IgG)

La molécula de IgG es capaz de reaccionar con los receptores Fc y que están presentes en las superficies de los macrófagos, los neutrófilos, y las células NK, y pueden activar el sistema de complemento. La unión Fc de la IgG al receptor presente en un fagocito es un paso crítico en la propiedad opsonizante que la IgG proporciona a la respuesta inmune. La fagocitosis de partículas recubiertas con anticuerpos IgG es un mecanismo vital para hacer frente a los microorganismos. La IgG se produce en una respuesta retardada a una infección y puede permanecer en el cuerpo durante mucho tiempo. Su longevidad en el suero hace a la IgG más útil para la inmunización pasiva por

transferencia de este anticuerpo. La detección de IgG específica contra un antígeno suele indicar una infección o vacunación previa. El nivel sérico de IgG es un marcador clínicamente útil para evaluar la recuperación de la inmunidad humoral de un paciente.

Dentro de una misma clase de inmunoglobulina, las cadenas pesadas presentan variación estructural que permiten su diferenciación en "subclases" y que en el caso de la IgG son la  $\lambda 1$ , la  $\lambda 2$ , la  $\lambda 3$ , y la  $\lambda 4$  a las que en la actualidad se conocen como inmunoglobulina G1 (IgG1), inmunoglobulina G2 (IgG2), inmunoglobulina G3 (IgG3) e inmunoglobulina G4 (IgG4), respectivamente (Valenzuela & Schaub, 2018).

### Subclases de IgG

La inmunoglobulina G (IgG) es la inmunoglobulina dominante y se puede dividir en 4 subclases distintas. La evolución de los cambios de subclase de IgG está regulada por la interacción con las células T y sigue una dirección de una vía (IgG3  $\rightarrow$  IgG1  $\rightarrow$  IgG2  $\rightarrow$  IgG4). Según su estructura, las 4 subclases de IgG pueden iniciar diferentes funciones efectoras, como la activación del complemento, el reclutamiento de varias células por los receptores Fc y la señalización agonista (Valenzuela & Schaub, 2018).

### Inmunoglobulina G1 (IgG1)

Deficiencias de esta subclase comúnmente resultan en una disminución en los niveles de IgG total. La disminución de esta importante subclase está asociada con infecciones recurrentes y puede presentarse en combinación con deficiencias individuales de otras subclases, como por ejemplo con la IgG 3.

### Inmunoglobulina G2 (IgG2)

Aproximadamente en la mitad de todas las deficiencias de subclases de IgG, las concentraciones de IgG2 están disminuidas. Se ha reconocido ampliamente que la deficiencia de la subclase de IgG2 se asocia con una mayor susceptibilidad a la infección respiratoria invasiva causada por bacterias encapsuladas. Estos hallazgos sugieren que IgG2, independientemente o en

asociación con el nivel de IgG, desempeñaría un papel importante en el desarrollo de neumonía bacteriana de aparición tardía después de un TCPH. Por lo tanto, se deben monitorear los niveles de IgG e IgG2 para evaluar con precisión la inmunidad humoral en los receptores de TCPH para identificar a los pacientes en riesgo de infección (Yamazaki et al., 2019). La recuperación de IgG 2 y IgG 4, está particularmente demorada.

#### Inmunoglobulina G3 (IgG3)

Junto con IgG1, IgG3 es la respuesta de anticuerpos más común a los antígenos proteicos. La disminución de los niveles de IgG3 se asocia con antecedentes de infecciones repetidas que conducen a enfermedad pulmonar crónica. La deficiencia de IgG3 generalmente se asocia con niveles bajos de IgG1. Los niveles medios de IgG1 e IgG3 muestran un aumento temprano después del TCPH (Kelsey et al., 1990).

#### Inmunoglobulina G4 (IgG4)

Las deficiencias de esta subclase son difíciles de establecer por su baja concentración en individuos sanos. Los métodos empleados en la actualidad para medir IgG4 no siempre tienen la sensibilidad adecuada para distinguir la ausencia completa de los niveles bajos / normales de IgG4. No se identificaron factores de riesgo para niveles bajos de IgG4 en un TCPH.

### 1.4 Reconstitución inmune humoral ante infecciones virales

Las infecciones virales son muy frecuentes en los pacientes sometidos a TCPH, debido fundamentalmente a los acondicionamientos, la disparidad genética y el tratamiento inmunosupresor.

La reactivación de agentes virales después de un TCPH puede llevar a enfermedades graves, con una mortalidad importante. Los herpesvirus humanos con relevancia práctica en el TCPH son el citomegalovirus (CMV),

herpes simple (HS) y el virus de Epstein-Barr (VEB) (Fagundo et al., 2021; Stern et al., 2019).

La incidencia de la infección por CMV depende de un número de factores como: tipo el trasplante: (allogénico no relacionado >haploidéntico > allogénico familiar > autólogo); estado serológico del donador y del receptor; nivel de inmunosupresión; la EICH; edad mayor de 20 años. En el caso de los trasplantes haploidéntico, se ha reportado un incremento de la reactivación viral debido al uso de varios inmunosupresores para evitar la EICH (Lin et al., 2019). El tiempo de la reconstitución inmunológica es también parte fundamental, debido al riesgo de reactivación después del trasplante depende en gran medida de la extensión de la reconstitución inmune CMV.

## II.JUSTIFICACIÓN

La investigación sobre la reconstitución de las inmunoglobulinas séricas después del TCPH permite establecer el periodo de tiempo en el cual el paciente se encuentra en mayor riesgo de contraer infecciones. No existen actualmente trabajos realizados en México y Latinoamérica, que reporten el patrón de la reconstitución de la IgG, IgM, IgA y las subclases IgG [IgG1-IgG4] en pacientes trasplantados con régimen de intensidad reducida. Correlacionar los cambios en las concentraciones de las inmunoglobulinas y las subclases de IgG puede tener trascendencia clínica, ya que permitirá la comparación de sus niveles séricos con la velocidad de la reconstitución hematopoyética, el desarrollo de complicaciones infecciosas y las tasas de sobrevida. El interés por el tema no surge de manera espontánea, sino que es la continuación de la línea de investigación “Evaluación del estado de reconstitución inmune en receptores de un trasplante exitoso de células madre hematopoyéticas de sangre periférica después de un acondicionamiento de intensidad reducida” realizado en la unidad de trasplante del servicio de hematología del hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González de la facultad de Medicina de la Autónoma de Nuevo León Monterrey, México. En ese trabajo de investigación se evaluó la reconstitución inmune celular en la médula ósea y la sangre periférica de pacientes que recibieron un trasplante exitoso (Jaime-Pérez et al., 2016).

### **III.HIPÓTESIS**

La reconstitución de los niveles séricos de inmunoglobulinas G, A, M y las subclases de IgG [IgG1-IgG4] se lleva a cabo de manera completa durante los primeros doce meses en pacientes que recibieron un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas después de un acondicionamiento de intensidad reducida.



## IV.OBJETIVOS

### 3.1 Objetivo general

Evaluar los cambios en la tasa de la síntesis de inmunoglobulinas séricas y las subclases de IgG [IgG1-IgG4] en respuesta al acondicionamiento de intensidad reducida y durante la recuperación posterior al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

### 3.2 Objetivos particulares

- Cuantificar los valores basales de inmunoglobulinas y subclases de IgG [IgG<sub>1</sub>-IgG<sub>4</sub>] antes del condicionamiento de intensidad reducida y después del trasplante autólogo o alogénico de células hematopoyéticas.
- Documentar los cambios de concentración sérica de IgG anti-CMV, IgG anti- Epstein-Barr y IgG anti-VZV antes y después de un trasplante alogénico o autólogo de células hematopoyéticas, como un indicador subrogado de la velocidad y grado de recuperación inmune humoral.
- Correlacionar los cambios en las concentraciones IgG y las subclases de IgG [IgG<sub>1</sub>-IgG<sub>4</sub>] con la reconstitución hematopoyética, complicaciones infecciosas, y tasas de sobrevida.

## V. MATERIALES Y MÉTODOS

Los pacientes hematológicos que recibieron acondicionamiento de intensidad reducida fueron evaluados en la etapa previa al TCPH, a los 6 meses y a los 12 meses posterior al TCPH alogénico o autólogo exitoso. Se relacionaron los valores obtenidos con la evolución clínica postrasplante para determinar asociaciones significativas.

### 5.1 Diseño de estudio

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo y analítico. Los sujetos del estudio fueron 53 pacientes mayores de 18 años con enfermedades hematológicas que recibieron un trasplante después de un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida, entre los años 2022-2023, en la unidad de trasplante del Servicio de Hematología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México.

#### Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes de ambos sexos
- TCPH con régimen de intensidad reducida
- Enfermedades hematológicas malignas, anemia aplásica severa y síndrome mielodisplásico.
- TCPH realizaron entre 2022-2023

#### Criterios de exclusión

- Trasplante a pacientes foráneos, en los que no pueda llevarse a cabo un seguimiento clínico y de laboratorio.

-Enfermedades hematológicas benignas, excluyendo anemia aplásica severa.

## 5.2 Tamaño de muestra

Se calculó el tamaño de muestra siguiendo la fórmula general para poblaciones finitas tomando en cuenta el censo histórico de TPH que se realizan en nuestro centro (N=50 por año), ajustado a la proporción esperada de pérdidas del 20% y un nivel de confianza del 95%.

N = 50

Nivel de confianza (1-alfa) = 95%

Precisión (d) = 3%

Proporción = 5%

$$n = \frac{N \times Z_a^2 \times p \times q}{d^2 \times (N - 1) + Z_a^2 \times p \times q}$$

Proporción esperada de pérdidas (R) = 20%

N = tamaño de la población

Z = nivel de confianza,

P = probabilidad de éxito, o proporción esperada

Q = probabilidad de fracaso

D = precisión (Error máximo admisible en términos de proporción)

El tamaño estimado de muestra es n= 40 pacientes/año

### 5.3 Metodología

El proceso de selección de todos los pacientes se realizó siguiendo lo especificado en los criterios de inclusión. Se pidió el consentimiento del paciente de manera verbal, en el cual se le ayudó a comprender las características del estudio, se le informó que los datos obtenidos a través de este estudio serán mantenidos bajo estricta confidencialidad y su nombre no fue utilizado, que el proyecto no aportó ningún beneficio directo para su salud ni riesgo alguno. Los pacientes otorgaron su consentimiento informado de manera verbal del uso de su información para los propósitos de la investigación.

Después de que el paciente dio su consentimiento, las muestras se recolectaron del remanente de aquellas obtenidas de la sangre venosa periférica para realizar los estudios de rutina previos al trasplante y a los 3, 6 y 12 meses posteriores al procedimiento. Estas muestras se centrifugaron a 800 g por 10 minutos, obteniendo suero o plasma, se almacenaron a  $-80^{\circ}\text{C}$ , hasta el día de su procesamiento. Después de recolectar todas las muestras se procesaron en un solo ensayo, cuantificando las inmunoglobulinas, así como las subclases de IgG. Para finalizar se realizó un análisis estadístico de las diferentes variables definido en la tabla 4.

**Tabla 4.** *Variables del estudio de acuerdo con su tipo.*

<b>Variables</b>	
Cuantitativas	<ul style="list-style-type: none"><li>• Edad</li><li>• Concentración sérica de IgG anti-CMV, IgG anti-VEB y IgG anti-VZV</li><li>• Concentración sérica de inmunoglobulinas.</li></ul>
Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sexo.</li><li>• Diagnóstico.</li></ul>

- 
- Raza.
  - Tipo de trasplante.
  - Tipo de acondicionamiento.
  - EICH
- 

#### 5.4.1 Valoración de la reconstitución inmunológica

Fue estudiada a través de los siguientes parámetros:

##### a) Cuantificación de inmunoglobulinas- Método ELISA

El estudio cuantitativo de la población de inmunoglobulinas totales se realizó mediante el análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA por sus siglas en inglés, Enzyme-linked immunosorbent assay) en un analizador automatizado de ELISA DS2 Dymex (Technologies,inc,USA).

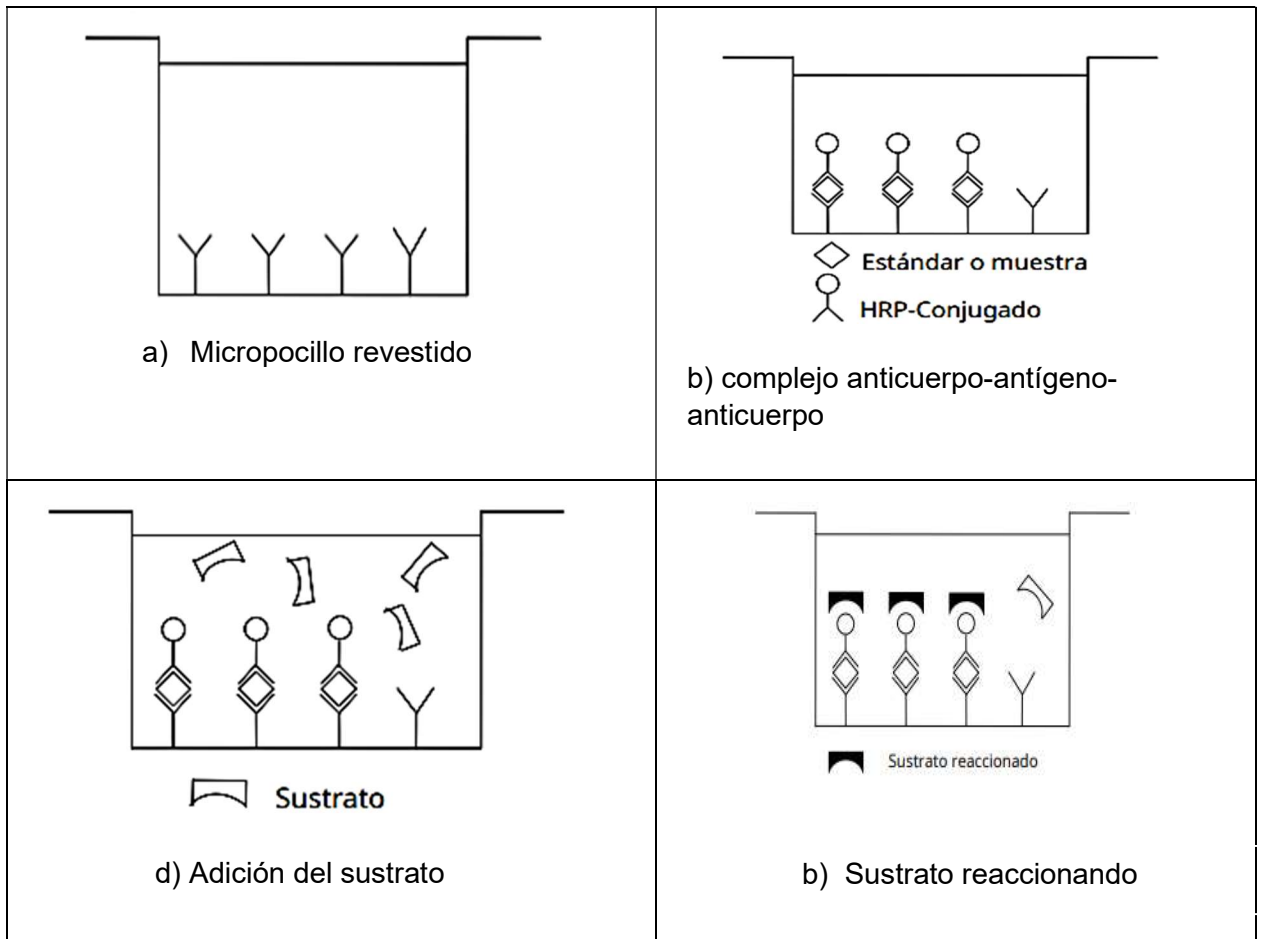
##### Principio de la prueba

En una primera etapa el antígeno (IgG) de interés se añade a un anticuerpo (anti-IgG humana) primario unido a una placa de se representa en la figura 2. Luego se añade un anticuerpo secundario (anti-IgG humano conjugado con horseradish peroxidase HRP) al complejo antígeno anticuerpo primario formado en el primer paso. Después de la incubación, se elimina el anticuerpo anti-IgG humana conjugado con HRP no unido durante una etapa de lavado. Se agrega un sustrato cromogénico (TMB-tetrametilbencidina) al ensayo para desarrollar color, las muestras con una alta concentración de antígeno generan más señal que aquellas con una baja concentración de antígeno, lo que produce una señal directamente proporcional a la cantidad de antígeno en la muestra. La reacción se termina mediante la adición de una solución de parada (ácido fosfórico 1 M) y se mide la absorbancia a 450 nm. Se preparó una curva estándar representada en la figura 3, a partir de 6 diluciones estándar de IgG

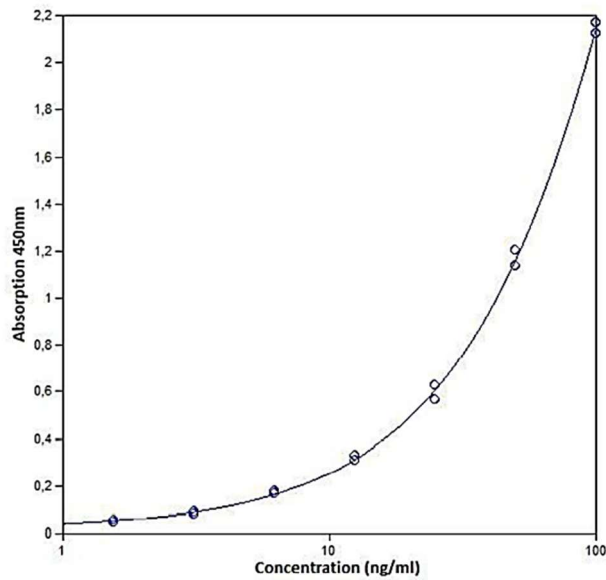
total humana y se determinó la concentración de la muestra de IgG total humana.

En este estudio se consideraron normales los siguientes valores de referencia:

- IgG (600 - 1600 mg/dl)
- IgA (40 – 350 mg/dl)
- IgM (54- 300 mg/dl)



**Figura 2.** Técnica de ELISA.



**Figura 3.** Curva estándar representativa para ELISA de IgG total humana

b) Cuantificación de las subclases de IgG [IgG1-IgG4]

El estudio cuantitativo de la población de subclases de Ig se realizó mediante el análisis de ELISA, en un analizador automatizado de ELISA DS2 Dymex (Technologies,inc,USA).

En cuanto al principio de la prueba es similar al de inmunoglobulinas séricas totales.

El estudio consideró como normales los siguientes valores:

- IgG1 (270 – 1740 mg/dl)
- IgG2 (30 – 630 mg/dl)
- IgG3 (13 -320mg/dl)
- IgG4 (11 – 620 mg/dl)

c) Cuantificación de Ig Anti-CMV, Anti-VEB y Anti-VZV

El estudio semicuantitativo de los anti-CMV, Anti- VZV y anti-VEB se realizó por el método ELISA en un analizador automatizado ELISA DS2 Dymex (Technologies,inc,USA).

## Principio de la prueba

La técnica consiste en la reacción de los anticuerpos de la muestra con el antígeno unido a la superficie de poliestireno. Las inmunoglobulinas no unidas por reacción con el antígeno son eliminadas en el proceso de lavado. En un paso posterior la globulina antihumana reacciona con el complejo antígeno-anticuerpo, y la que no se une es eliminada por los lavados, la unida reacciona con el sustrato (TMB), para dar una reacción coloreada de azul, que cambia a amarillo tras la adición de la solución de parada (ácido fosfórico 1 M) enseguida se mide la absorbancia a 450 nm.

Para el ensayo se utilizó un control positivo, uno negativo y cut-off preestablecidos. Su utilización permite la validación de la prueba y el equipo. Las densidades ópticas (D.O.) de los controles deben estar en los siguientes rangos en la tabla 5. En caso contrario se repite la prueba.

**Tabla 5.** *Rango de controles.*

<b>Control</b>	<b>D.O.</b>
Control positivo	>1,2
Control negativo	<0,9
Calibrador	0,8
Control cut off	0,55

Interpretación del resultado.

Calcular la media de las D.O del suero cut-off

Índice de anticuerpos= (D.O de la muestra/Media de D.O. del suero cut-off) x10.

**Tabla 6.** Valores de referencia.

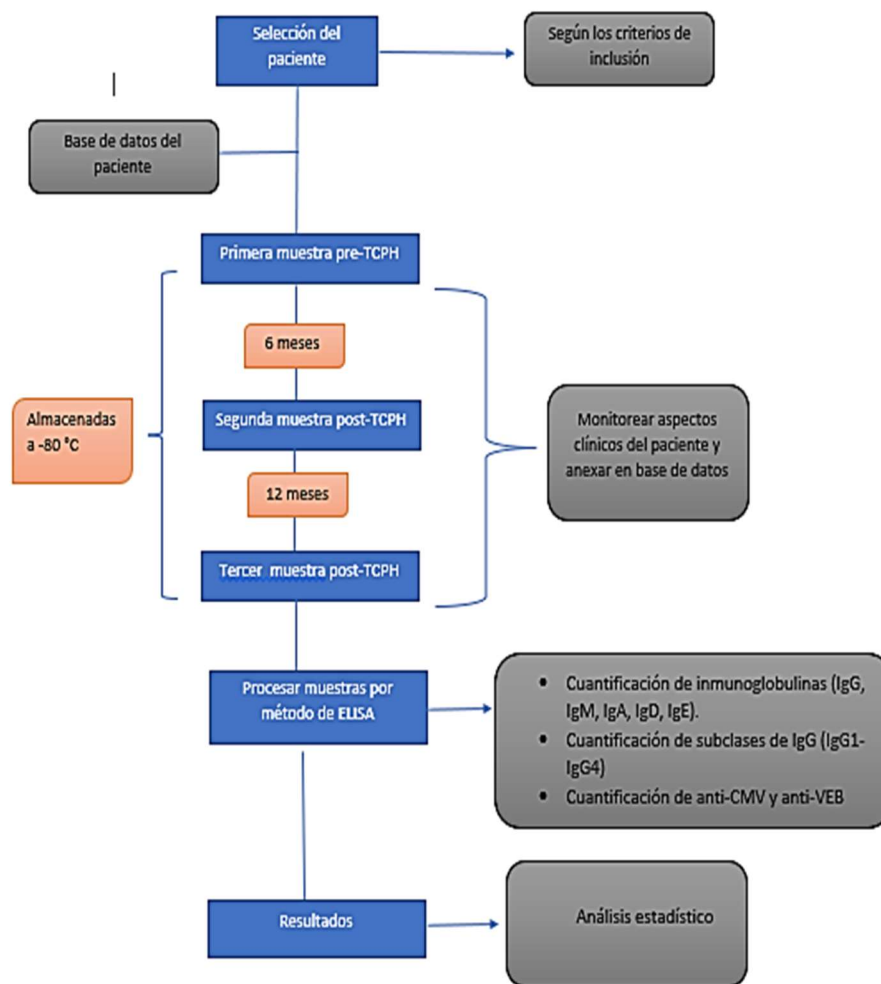
<b>Índice</b>	<b>Interpretación</b>
<0.9	Negativo
0.9-1.1	Dudoso
>1.1	Positivo



Las muestras con resultados dudosos, debe ser vuelta a analizar y/o solicitar una nueva muestra para confirmación de los resultados.

Las muestras con índices inferiores a 0.9 se considera que no tiene anticuerpos específicos frente a Epstein-Barr, Citomegalovirus o Varicela zóster de tipo IgG.

Las muestras con índices superiores a 1.1 se considera que tiene anticuerpos específicos frente a Epstein-Barr, Citomegalovirus o Varicela zóster de tipo IgG



**Figura 3.** Diagrama de flujo recopilación de muestras.

## 5.5 Análisis estadístico

Los datos de los pacientes fueron obtenidos del expediente clínico y de la base de datos electrónica del laboratorio del Servicio de Hematología y se integraron en una base de datos del programa de Excel, posteriormente se analizaron en el programa SPSS v. 22 (IBM SPSS Statistics para Windows, Versión 22.0, Armonk, NY: IBM Corp.) se estableció la importancia de la interacción de los valores de laboratorio obtenidos y los diversos variables clínicas, que pueden afectar la reconstitución inmunológica humoral en un TCPH. Para el análisis descriptivo se utilizó medias, medianas y rangos de acuerdo con la distribución de las variables calculadas con la prueba de Chi-cuadrada. La distribución de normalidad se evaluó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las diferencias entre grupos se analizaron con la prueba T student para las variables paramétricas y la prueba U de Mann-Whitney para la distribución no paramétrica. La supervivencia general (SG) se evaluó la fecha de trasplante hasta la última visita o hasta la muerte del paciente. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) se medirá desde la fecha del trasplante hasta última visita.

Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo. La igualdad de distribución de datos se estimó con la prueba Log-rank. Se utilizó la fórmula para el cálculo del tamaño de muestra para poblaciones finitas, tomando en cuenta 53 pacientes como población total.

## Criterios éticos

En este estudio se respetó los principios fundamentales sobre la confidencialidad de datos personales y las normas éticas sobre los estudios clínicos de los pacientes y se continuó el protocolo de confidencialidad de la Institución.

El responsable facilitó que los antecedentes personales contenidos en las bases de datos sean pertinentes, correctos y actualizados para los fines los cuales fueron recabados, vigiló por el cumplimiento de los principios de protección de datos personales establecidos por la ley federal de protección de datos personales en posesión de los particulares.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de la Facultad de Medicina.

## VI. RESULTADOS

La muestra del estudio estuvo conformada por 53 pacientes trasplantados en un periodo de 18 meses, el sexo masculino predominó, con una frecuencia de 33 (62.3%) casos, del sexo femenino hubo 20 (37.7%) casos, con una media de edad para todo el grupo de 43 años (18-71 años).

Los trasplantes autólogos predominaron, con una n= 32 (60.6%), mientras que los de tipo alogénico representaron una n=21 (39.4%) casos. El grupo de los trasplantes alogénicos incluyó 7 (33.3%) idénticos y 14 (66.7%) haploidénticos. En relación con la categoría diagnóstica la mayor frecuencia fue la de mieloma múltiple 24 (45.3%), seguida de la leucemia linfoblástica aguda, con 8 (15.1%) pacientes, el linfoma de Hodgkin 6 (11.3%), la anemia aplásica con 5 (9.4%), el linfoma no Hodgkin 5 (9.4%), la leucemia mieloide aguda, con 4 (7.5%), y el síndrome mielodisplásico un solo caso (1.9%), con un solo caso, como se muestra la información en la tabla 7.

Se observó que la media de infusión de células CD34+ para el trasplante autólogo fue de  $6.4 \times 10^6$  ( $2 - 10 \times 10^6$ ), mientras que para el alogénico fue  $8.6 \times 10^6$  ( $4 - 12 \times 10^6$ ) esta variable resultó significativa ( $p < 0.001$ ). Los días para lograr el injerto para plaquetas en el trasplante autólogo fueron 11 (9 - 20) días, en el caso de los alogénicos la media fue de 13 (10 - 17) días ( $p < 0.001$ ). El injerto mieloide en el trasplante autólogo se alcanzó a los 14 (8-20) días, para el alogénico fueron 13.5 (10-16) días ( $p < 0.001$ ). En relación con las transfusiones de plaquetas obtenidas por plaquetoféresis, en el trasplante autólogo se transfundieron 28 (87.5%) pacientes, y en el alogénico 19 (90.5%) pacientes; y en el caso de trasplante autólogo y alogénico un solo paciente recibió concentrados plaquetarios indistintamente.

Las medias y rangos de aféresis plaquetarias transfundidas en el trasplante autólogo fueron 2 (1-4), y para trasplante alogénico 3.5 (2-14) ( $p < 0.05$ ). En cuanto a paquetes globulares transfundidos, para el grupo de trasplante alogénico la media fue de 4 (1-10), en el trasplante autólogo solo un paciente

fue transfundido con 4 unidades. En la tabla 8 se muestra la información completa.

Inmunoglobulinas G, M, A.

Se encontró que en los pacientes con MM la concentración de IgG pretrasplante tuvo una media de 663 mg/dl, (0 - 3556 mg/dl), a los 6 meses postrasplante la media fue de 298 mg/dl, (121 - 450 mg/dl); a los 12 meses después del trasplante se obtuvo una media de 453 mg/dl, (292 - 615 mg/dl). El valor de referencia se encuentra entre 600 -1600 mg/dl descrito para pacientes sanos. El estado clínico a la última visita de los pacientes con MM se muestra en la tabla 9.

En pacientes con diagnóstico de LLA la IgG se encontró antes del trasplante con una media de 488 mg/dl, (0 - 1339 mg/dl), a los 3 meses se obtuvo una media de 166 mg/dl, (0 - 274 mg/dl).

En el LNH IgG pretrasplante una media de 718 mg/dl (596 – 1059 mg/dl), a los 6 meses postrasplante se obtuvo una media de 389.74 mg/dl, (85 - 688 mg/dl).

En los pacientes con AA se obtuvo una media y rango de IgG pretrasplante de 591 mg/dl (292 – 797 mg/dl); a los 6 meses postrasplante este valor fue de 401 mg/dl.

En el único caso de SMD la IgG pretrasplante tuvo un valor de 1418 mg/dl, a los 6 meses 401 mg/dl, y a los 12 meses este valor cayó a 0.0 mg/dl.

En los pacientes con LH se obtuvo una media y rango de IgG pretrasplante de 851 mg/dl, (401 – 1357mg/dl); a los 6 meses postrasplante fue de 418 mg/dl, (0 - 1041 mg/dl), a los 12 meses la media fue 331, (261-401).

En la LMA se obtuvo la IgG pretrasplante una media de 908 mg/dl, (596 – 1473 mg/d); a los 6 meses postrasplante se obtuvo una media de 359 mg/dl, (140 - 627 mg/dl); a los 12 meses la media fue 234 mg/dl, (30 - 438 mg/dl). La información completa se muestra en la tabla 10.

En los pacientes con diagnóstico de MM la concentración de IgA pretrasplante la media fue 179 mg/dl, (3 - 618 mg/dl); a los 6 meses se obtuvo una media de 72 mg/dl, (10 - 157 mg/dl); a los 12 meses se obtuvo una media de 139 mg/dl, (7 - 272 mg/dl), tomando los valores de referencia para esta inmunoglobulina son 40 - 350 mg/dl.

En la LLA la IgA pretrasplante alcanzó una media de 114 mg/dl, (11 - 526 mg/dl); a los 6 meses postrasplante la media fue de 206 mg/dl, (4 - 602 mg/dl).

En los pacientes con LNH la concentración de IgA pretrasplante fue 307 mg/dl, (190 - 502 mg/dl); a los 6 meses postrasplante se obtuvo una media de 121 mg/dl; (86 - 156 mg/dl).

Con el diagnóstico AA se obtuvo una media y rango de IgA pretrasplante de 368 mg/dl, (124 - 540 mg/dl); a los 6 meses postrasplante este valor fue de 231 mg/dl.

En el único caso de SMD la IgA pretrasplante tuvo un valor de 772 mg/dl, a los 6 meses 157 mg/dl, y a los 12 meses este valor cayó a 19 mg/dl.

En los pacientes con LH la concentración pretrasplante de IgA fue 530 mg/dl, (280 - 867.5 mg/dl); a los 6 meses postrasplante se obtuvo una media de 245 mg/dl, (12 - 467 mg/dl); a los 12 meses la media fue 245 mg/dl, (22 - 468 mg/dl).

En la LMA la IgA pretrasplante se obtuvo una media de 291 mg/dl, (149 - 575 mg/dl); a los 6 meses postrasplante se obtuvo una media de 127 mg/dl, (101 - 174 mg/dl); a los 12 meses se obtuvo una media de 129 mg/dl, (68 - 191 mg/dl) se describe la información completa en la tabla 11.

En los pacientes con MM la concentración de IgM pretrasplante de 99 mg/dl, (16 - 210 mg/dl); a los 6 meses postrasplante se obtuvo una media de 114 mg/dl, (35 - 258 mg/dl); 12 meses la media fue de 213 (65 - 362 mg/dl), con los valores de referenciados 54 - 300 mg/dl para la IgM.

En el diagnóstico LLA la concentración de IgM pretrasplante fue 99 mg/dl, (12 - 229 mg/dl); a los 6 meses la media fue de 60 mg/dl, (26 - 116 mg/dl).

Los pacientes con LNH obtuvieron una media y rango de IgM pretrasplante de 208 mg/dl, (61 – 531 mg/dl); a los 6 meses postrasplante se obtuvo una media de 77 mg/dl, (27 - 127 mg/dl).

Con el diagnóstico AA se obtuvo la concentración de IgM pretrasplante de 442 mg/dl, (177 – 723 mg/dl); a los 6 meses postrasplante se obtuvo una media de 171 mg/dl.

En el único caso de SMD la IgM pretrasplante tuvo un valor de 226 mg/dl, a los 6 meses 491 mg/dl, y a los 12 meses este valor cayó a 76 mg/dl.

En los pacientes con LH la concentración de IgM pretrasplante obtuvo una media de 291 mg/dl, (139 - 728 mg/dl); a los 6 meses postrasplante se obtuvo una media de 98 mg/dl, (49 - 145 mg/dl); a los 12 meses la media fue 59 mg/dl, (0 – 119 mg/dl).

En la LMA la IgM pretrasplante se obtuvo una media de 280 mg/dl, (115 - 575 mg/dl); a los 6 meses postrasplante se obtuvo una media de 232 mg/dl, (82 - 396 mg/dl); a los 12 meses después del trasplante se obtuvo una media de 136 mg/dl, (99 – 173 mg/dl) se describe la información completa en la tabla 12.

#### Subclases de IgG

La reconstitución de las subclases de IgG por diagnóstico hematológico se encontró que en los pacientes con MM la concentración a los 3 meses postrasplante de IgG1 se obtuvo la media de 884 mg/dl, (309 - 2518 mg/dl); a los 6 meses se obtuvo una media de 760 mg/dl, (478 - 996 mg/dl).

En el diagnóstico de LLA a los 3 meses postrasplante de IgG1 se obtuvo una media de 617 mg/dl, (92 - 214 mg/dl), a los 6 meses postrasplante se obtuvo una media de 418, (97 - 752 mg/dl).

Los pacientes con LMA la concentración de IgG1 a los 3 meses se obtuvo una media de 1229 mg/dl, (356 - 1833 mg/dl), 6 meses postrasplante se obtuvo una media de 795 mg/dl, (20 - 1573 mg/dl).

Con el diagnóstico AA en los 3 meses postrasplante de IgG1 se obtuvo una media de 454 mg/dl, (302 - 608 mg/dl); a los 6 meses se obtuvo 244 mg/dl.

En el caso único de SMD la IgG1 a los 3 meses tuvo un valor 1602 mg/dl, a los 6 meses 1827 mg/dl.

Los pacientes con LH se obtuvo una media y rango de IgG1 a los 3 meses postrasplante 208 mg/dl; los 6 meses postrasplante se obtuvo una media de 747 mg/dl, (197 - 1464 mg/dl).

En el LNH la concentración de IgG1 a los 3 meses postrasplante fue 237 mg/dl; a los 6 meses postrasplante se obtuvo 338 mg/dl se describe de forma completa en la tabla 14.

En el MM la IgG2 se obtuvo una media de 144 mg/dl, (17 - 322 mg/dl) a los 3 meses; a los 6 meses postrasplante se obtuvo una media de 112 mg/dl, (55 - 214 mg/dl).

En el diagnóstico LLA de IgG2 a los 3 meses postrasplante se obtuvo una media de 86 mg/dl, (28 - 170 mg/dl); a los 6 meses se obtuvo una media de 88 mg/dl, (33 - 162 mg/dl).

En el diagnóstico de LMA la IgG2 a los 3 meses se obtuvo una media de 118 mg/dl, (63 - 157 mg/dl); a los 6 meses postrasplante se obtuvo una media de 113 mg/dl, (60 - 207 mg/dl).

Los pacientes con AA la concentración de IgG2 a los 3 meses fue 166 mg/dl, (140 - 194 mg/dl); a los 6 meses postrasplante se obtuvo una media de 106 mg/dl.

En el único caso de SMD la IgG2 se presentó a los 3 meses 48 mg/dl; a los 6 meses postrasplante se obtuvo 23 mg/dl.



En el LH se obtuvo de IgG2 a los 3 meses 76 mg/dl, a los 6 meses postrasplante se obtuvo una media de 263 mg/dl, (71 - 484 mg/dl).

Los pacientes con LNH la concentración a los 3 meses 195 mg/dl; a los 6 meses postrasplante se obtuvo 235 mg/dl se representa en la tabla 15.

En el diagnóstico de MM se obtuvo de IgG3 a los 3 meses, la media de 50 mg/dl, (0 - 100 mg/dl); a los 6 meses se obtuvo una media de 36 mg/dl, (6-68 mg/dl).

En el diagnóstico LLA a los 3 meses de IgG3 se obtuvo una media de 33 mg/dl, (0 - 104 mg/dl); a los 6 meses postrasplante se obtuvo una media de 10 mg/dl, (0 - 25 mg/dl).

En la LMA la IgG3 a los 3 meses se obtuvo una media de 69 mg/dl, (15 - 104 mg/dl); a los 6 meses postrasplante la concentración fue de 67 mg/dl, (21 - 112 mg/dl).

En los pacientes con AA la IgG3 a los 3 meses la media fue 56 mg/dl, (33 - 79 mg/dl); a los 6 meses postrasplante se obtuvo 20 mg/dl.

En el único caso de SMD se determinó a los 3 meses 95 mg/dl, a los 6 meses postrasplante se obtuvo 78 mg/dl.

En los pacientes LH se obtuvo de IgG3 a los 3 meses 0 mg/dl, a los 6 meses postrasplante se obtuvo una media de 53 mg/dl, (0 - 96 mg/dl).

Con el diagnóstico de LNH a los 3 meses la concentración fue 3 mg/dl, a los 6 meses postrasplante 19 mg/dl se describe de forma completa en la tabla 16.

Se encontró que en los pacientes con MM la concentración de IgG4 se obtuvo una media de 43 mg/dl, (0 - 150 mg/dl) a los 3 meses, a los 6 meses postrasplante se obtuvo una media de 41 mg/dl, (0 - 163 mg/dl).

En el diagnóstico LLA a los 3 meses la IgG4 postrasplante se obtuvo una media de 14 mg/dl, (0 - 45 mg/dl), a los 6 meses postrasplante se obtuvo una media de 8 mg/dl, (0 - 17 mg/dl).

En los pacientes con LMA la IgG4 a los 3 meses se obtuvo una media de 3 mg/dl, (0 - 10 mg/dl); 6 meses postrasplante se obtuvo una media de 4 mg/dl; (0-11 mg/dl).

En el diagnóstico de AA la IgG4 en los 3 meses una media fue 27 mg/dl, (0-56 mg/dl); a los 6 meses postrasplante se obtuvo 4 mg/dl.

El único paciente con diagnóstico de SMD la concentración de IgG4 a los 3 meses fue 0 mg/dl; a los 6 meses postrasplante se obtuvo 0 mg/dl.

En el LH se encontró la IgG4 a los 3 meses el valor de 0 mg/dl; a los 6 meses postrasplante se obtuvo una media de 79 mg/dl, (0 - 227 mg/dl).

En los pacientes con LNH se obtuvo de IgG4 a los 3 meses 59 mg/dl; a los 6 meses postrasplante fue 73 mg/dl se describe en la tabla 17.

#### Serología infecciosa

Se determino el número de pacientes que dieron positivo para la IgG anti-CMV y se analizó por tipo de trasplante

En los pacientes de trasplante autólogo a la determinación pretrasplante fueron positivo 11, a los 3 meses dieron positivo 5 pacientes; a los 6 meses fueron positivos 3 pacientes.

Trasplante HLA idéntico, en el período pretrasplante fueron positivos 2 pacientes, a los 3 meses fue positivo 1 paciente, a los 6 meses fueron positivos 2 pacientes.

Trasplante haploidéntico, en el pretrasplante fueron positivos 5 pacientes, a los 3 meses dieron positivo 8 pacientes, a los 6 meses fueron positivos 3 pacientes.

La determinación de la IgG anti-VZV pacientes con trasplante autólogo pretrasplante fueron positivo 9 pacientes, a los 3 meses dieron positivo 4 pacientes, a los 6 meses fueron positivos 3 pacientes.

Trasplante HLA idéntico pretrasplante fueron positivo 4 pacientes, a los 3 meses dieron positivo 2 pacientes, y a los 6 meses fue positivo 1 paciente.

Trasplante haploidéntico pretrasplante fueron positivos 6 pacientes, a los 3 meses dio positivo 1 paciente, a los 6 meses fue positivo 1 paciente

Se encontró la IgG anti-VEB de trasplante autólogo pretrasplante se determinación 13 pacientes positivos, a los 3 meses dieron positivo 5 pacientes, a los 6 meses fueron positivos 6 pacientes.

Trasplante HLA idéntico pretrasplante fueron positivos 5 pacientes, a los 3 meses dieron positivo 3 pacientes, a los 6 meses fueron positivos 3 pacientes.

Trasplante haploidéntico en el pretrasplante fueron positivos 7 pacientes, a los 3 meses dieron positivo 4 pacientes, a los 6 meses fueron positivos 4 pacientes se describe en las tablas 19,20 y 21.

## TABLAS DE RESULTADOS

**Tabla 7.** Características de los pacientes sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Característica	N=53 (%)	
Edad, años, rango	43 (18-17)	43 (18-71)
Sexo	Hombre	33 (62.3%)
	Mujer	20 (37.7%)
Tipo de trasplante	Autólogo	32 (60.4%)
	Haploidéntico	14 (26.4%)
	HLA-idéntico	7 (13.2%)
Diagnóstico	MM	24 (45.3%)
	LLA	8 (15.1%)
	LH	6 (11.3%)
	AA	5 (9.4%)
	LNH	5 (9.4%)
	LMA	4 (7.5%)
	SMD	1 (1.9%)
Media de infusión de CD34, x10 <sup>6</sup> /kg, media, rango		7.2 (2-12)
Recuperación plaquetaria, media, rango		12.5 (9-20)
Recuperación mieloide, media, rango		12 (8-20)
Valores de laboratorio al diagnóstico		
Hemoglobina, media, rango		9 (3.9-15.7)
Leucocitos, media, rango		30 (0.4-900)
Plaquetas, media, rango		215 (1-485)
EICH	Aguda	10 (18.9%)
	Crónica	2 (3.8%)
Hospitalizaciones		14 (26.4%)
Días hospitalizados, media, rango		20 (3-67)
Causas de hospitalización	Cistitis	1 (7.1%)
	Mucositis	3 (21.4%)
	Diarrea	4 (28.6%)

---

	Fiebre y neutropenia	6 (42.9%)
Sobrevida, meses, media, rango		21.5 (.8-122)
Estado	Vivo	51 (96.2%)
	Muerto	2 (3.8%)

---

**Tabla 8.** Características y datos de los pacientes según el tipo de trasplante, autólogo o alogénico.

Variable	Autólogo n= 32	Alogénico n=21	p-valor
Edad, media (rango)	51 (19-71)	31 (18 - 31)	
Genero (%)			0.265
Masculino	18 (56.2%)	15 (71.4%)	
Femenino	14 (43.8)	6 (28.6%)	
Diagnóstico (%)			
MM	24 (75%)	0	
LLA	0	8 (38.1%)	
LH	5 (15.6%)	1 (4.8%)	
AA	0	5 (23.8%)	
LNH	3 (9.4%)	2 (9.5%)	
LMA	0	4 (19.0%)	
SMD	0	1 (4.8%)	
Donador/receptor (%)			
M/F	NA	5 (23.8%)	
F/M	NA	5 (23.8%)	
M/M	NA	10 (47.6%)	
F/F	NA	1 (4.7%)	
ABO incompatibilidad, %			
Menor	NA	0	
Mayor	NA	1 (4.7%)	
Día de injerto media (rango)			
Plaquetas	11 (9 - 20)	13 (10 - 17)	<0.001
Mieloides	14 (8 - 20)	13.5 (10 - 16)	<0.001
TCPH %			
Dosis de células hematoprogenitoras, media (rango)	6.4 x10 <sup>6</sup> (2 – 10)	8.6x10 <sup>6</sup> (4 -12)	<0.001

---

POST-TCPH

Transfusiones

Paquete globular	1 (3.1%)	4 (19%)	.480
Concentradas plaquetarios	1 (3.1%)	1 (4.8%)	.317
Plaquetas por plaquetoféresis	28 (87.5%)	19 (90.5%)	<0.001
Plaquetas por plaquetoféresis	2 (1-4)	3.5 (2-14)	
Concentrados plaquetarios	1	1	
Paquetes globulares	1	4 (1-10)	
Hospitalizaciones	5 (15.6)	9 (37.5%)	.355
Días de hospitalización media (rango)	19 (7-67)	20 (3 -62)	.829
EICH aguda %	NA	10 (47.8%)	
EICH crónica%	NA	2 (9.5%)	

---

**Tabla 9.** *Estado clínico de los pacientes con MM al último seguimiento de acuerdo con la clase de inmunoglobulina.*

<b>Clase</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>Estado</b>
IgG	12	50%	Remisión
IgA	5	21%	Remisión
Cadenas Ligeras	5	21%	Remisión
Oligosecretor	1	4%	Remisión
No secretor	1	4%	Remisión



**Tabla 10.** Media de IgG antes del trasplante, 6 y 12 meses después.

<b>Diagnóstico</b>	<b>IgG pretrasplante, media (rango), mg/dl</b>	<b>IgG 6 meses postrasplante, media (rango), mg/dl</b>	<b>IgG 12 meses postrasplante, media (rango), mg/dl</b>
Mieloma Múltiple, n=24	663 (0-3556)	298 (121-450)	453 (292-615)
Leucemia Linfoblástica Aguda, n=8	488 (0-1339)	166 (0-274)	-
Leucemia Mieloide Aguda, n=4	908 (596-1473)	359 (140-627)	234 (30-438)
Linfoma Hodgkin, n=6	851 (401-1357)	418 (0-1041)	331 (261-401)
Linfoma no Hodgkin, n=5	718 (596-1059)	386 (85-688)	-
Anemia Aplásica, n=5	591 (292-797)	401	-
Síndrome Mielodisplásico, n=1	1418	401	0

**Tabla 11.** *Media de IgA antes del trasplante, 6 y 12 meses después.*

<b>Diagnóstico</b>	<b>IgA pretrasplante, media (rango), mg/dl</b>	<b>IgA 6 meses postrasplante, media (rango), mg/dl</b>	<b>IgA 12 meses postrasplante, media (rango), mg/dl</b>
Mieloma Múltiple, n=24	179 (3- 618)	72 (10-157)	139 (7-272)
Leucemia Linfoblástica Aguda, n=8	144 (11-526)	206 (4-602)	-
Leucemia Mieloide Aguda, n=4	291 (149- 575)	127 (101-173)	129 (68-190)
Linfoma Hodgkin, n=6	530 (280-867)	245 (12-467)	245 (21-468)
Linfoma no Hodgkin, n=5	307 (190-502)	121 (86-156)	-
Anemia Aplásica, n=5	368 (124-540)	231	-
Síndrome Mielodisplásico, n=1	772	157	19

**Tabla 12.** *Media de IgM antes del trasplante, 6 y 12 meses después.*

<b>Diagnóstico</b>	<b>IgM pretrasplante, media (rango), mg/dl</b>	<b>IgM 6 meses postrasplante, media (rango), mg/dl</b>	<b>IgM 12 meses postrasplante, media (rango), mg/dl</b>
Mieloma Múltiple, n=24	99 (16-210)	114 (35-258)	213 (65-362)
Leucemia Linfoblástica Aguda, n=8	99 (12-229)	60 (26-116)	-
Leucemia Mieloide Aguda, n=4	280 (115-575)	232 (82-396)	136 (99-173)
Linfoma Hodgkin, n=6	291 (139-728)	98 (49-145)	59 (0.1-119)
Linfoma no Hodgkin, n=5	208 (61-531)	77 (27-127)	-
Anemia Aplásica, n=5	442 (177-723)	171	-
Síndrome Mielodisplásico, n=1	226	491	76

**Tabla 13.** *Recuperación en porcentaje de la IgG, IgM, IgA de acuerdo con el diagnóstico hematológico en relación con su valor pretrasplante.*

Porcentaje de inmunoglobulinas en el período postrasplante						
Diagnóstico	IgM	IgM	IgG	IgG	IgA	IgA
	6 meses	12 meses	6 meses	12 meses	6 meses	12 meses
Mieloma Múltiple	+15%	+115%	-55%	-32%	-60%	-22%
Linfoma Hodgkin	-66%	-80%	-46%	-61%	-61%	-54%
Linfoma no Hodgkin	-63%	-	-50%	-	+43%	-
Leucemia Linfoblástica Aguda	-39%	-	-66%	-	-54%	-
Leucemia Mieloide Aguda	-17%	-51%	-60%	-74%	-56%	-6%
Anemia Aplásica	-61%	-	-32%	-	-37%	-
Síndrome Mielodisplásico	+117%	-66%	-71%	-100%	-80%	-98%

**Tabla 14.** *Media de IgG1 a los 3 y 6 meses después del trasplante.*

<b>Diagnóstico</b>	<b>Subclase IgG 1, 3 meses postrasplante, media (rango) mg/dl</b>	<b>Subclase IgG1, 6 meses postrasplante, media (rango) mg/dl</b>
Mieloma Múltiple	884 (309-2518)	760 (478-996)
Leucemia Linfoblástica Aguda	617 (92-214)	418 (97-752)
Leucemia Mieloide Aguda	1229 (356-1833)	795 (20-1573)
Linfoma Hodgkin	208	747 (197-1464)
Linfoma no Hodgkin	237	338.2
Anemia Aplásica	454 (302-608)	244
Síndrome Mielodisplásico	1602	1827

**Tabla 15.** *Media de IgG2 a los 3 y 6 meses después del trasplante.*

<b>Diagnóstico</b>	<b>Subclase IgG 2, 3 meses postrasplantes, media (rango), mg/dl</b>	<b>subclase IgG2, 6 meses postrasplante, media (rango), mg/dl</b>
Mieloma Múltiple	144 (17-322)	112 (55-214)
Leucemia Linfoblástica Aguda	86 (28-170)	88 (33-162)
Leucemia Mieloide Aguda	118 (63-157)	113 (60-207)
Linfoma Hodgkin	76	263 (71-484)
Linfoma no Hodgkin	195	235
Anemia Aplásica	166 (140-194)	106
Síndrome Mielodisplásico	48	23

**Tabla 16.** *Media de IgG3 a los 3 y 6 meses después del trasplante.*

<b>Diagnóstico</b>	<b>Subclase IgG3, 3 meses postrasplantes media (rango), mg/dl</b>	<b>Subclase IgG3, 6 meses postrasplante media (rango), mg/dl</b>
Mieloma Múltiple	50 (0-100)	36 (6-68)
Leucemia Linfoblástica Aguda	33 (0-104)	10 (0-25)
Leucemia Mieloide Aguda	69 (15-104)	67 (21-112)
Linfoma Hodgkin	0	53 (0-96)
Linfoma no Hodgkin	3	19
Anemia Aplásica	56 (33-79)	20
Síndrome Mielodisplásico	95	79

**Tabla 17.** *Media de IgG4 a los 3 y 6 meses después del trasplante.*

<b>Diagnóstico</b>	<b>Subclase IgG4, 3 meses postrasplantes, media (rango), mg/dl</b>	<b>Subclase IgG4, 6 meses postrasplante, media (rango), mg/dl</b>
Mieloma Múltiple	43 (0-150)	40 (0-163)
Leucemia Linfoblástica Aguda	15 (0-45)	8 (0-17)
Leucemia Mieloide Aguda	3 (0-10)	4 (0-11)
Linfoma Hodgkin	0	79 (0-227)
Linfoma no Hodgkin	59	73
Anemia Aplásica	27 (0-56)	4
Síndrome Mielodisplásico	0	0



**Tabla 18.** Cambios en el porcentaje de las subclases de IgG [G1-G4] de acuerdo con el diagnóstico hematológico a los 6 meses del trasplante con relación a su valor pretrasplante.

<b>Porcentaje de recuperación subclases de IgG a los 6 meses</b>				
<b>Diagnóstico</b>	<b>IgG1</b>	<b>IgG2</b>	<b>IgG3</b>	<b>IgG4</b>
Mieloma Múltiple	-14%	-22%	-28%	-5%
Leucemia Linfoblástica Aguda	-32%	+2%	-72%	-15%
Leucemia Mieloide Aguda	-35%	-4%	-4%	+33%
Linfoma Hodgkin	+250%	+246%	+530%	+780%
Linfoma no Hodgkin	+42%	+20%	+530%	+22%
Anemia Aplásica	-46%	-37%	-64%	-85%
Síndrome Mielodisplásico	+35%	-4%	-2%	-100%

**Tabla 19.** *Número de pacientes positivos para IgG anti-CMV pretrasplante, 3 meses y 6 meses postrasplante.*

<b>Tipo de trasplante</b>	<b>IgG anti-CMV Pretrasplante, (n)</b>	<b>IgG anti-CMV 3 meses postrasplante, (n)</b>	<b>IgG anti-CMV 6 meses postrasplante, (n)</b>
Autólogo	11	5	3
HLA idéntico	2	1	2
Haploidéntico	5	8	3

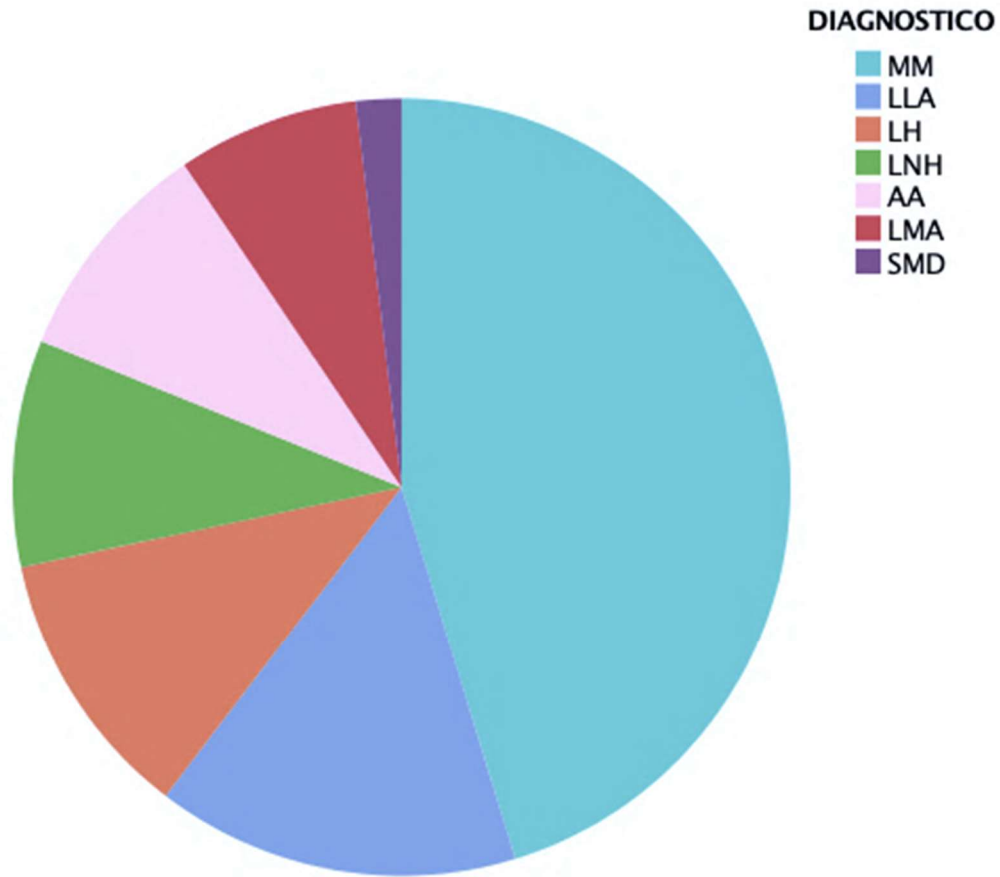
**Tabla 20.** *Número de pacientes que dieron positivos para IgG anti-VZV pretrasplante, 3 meses y 6 meses postrasplante.*

<b>Tipo de trasplante</b>	<b>IgG anti-VZV Pretrasplante, (n)</b>	<b>IgG anti-VZV 3 meses postrasplante, (n)</b>	<b>IgG anti-VZV 6 meses postrasplante, (n)</b>
Autólogo	9	4	3
HLA idéntico	6	2	1
Haploidéntico	6	1	1

**Tabla 21.** *Número de pacientes que dieron positivos para IgG anti-VEB pretrasplante, 3 meses y 6 meses postrasplante.*

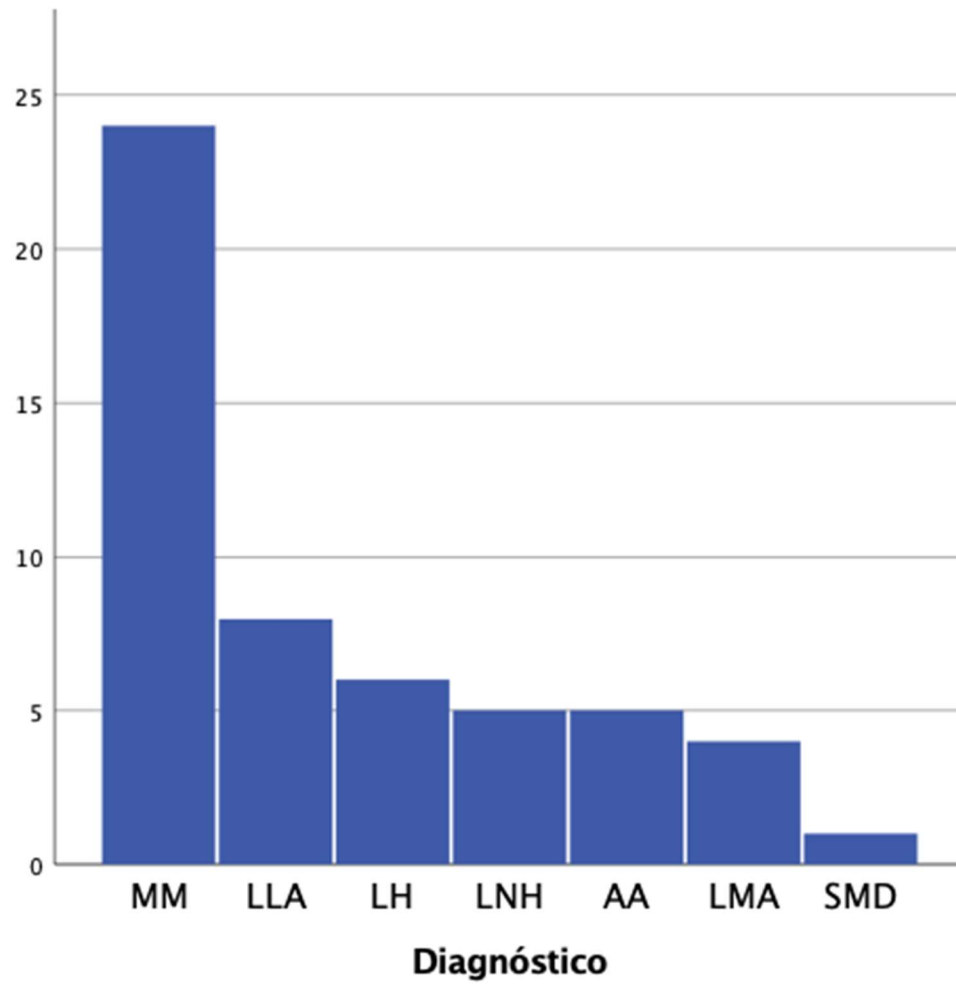
<b>Tipo de trasplante</b>	<b>IgG anti-VEB Pretrasplante, (n)</b>	<b>IgG anti-VEB 3 meses postrasplante, (n)</b>	<b>IgG anti-VEB 6 meses postrasplante, (n)</b>
Autólogo	13	5	6
HLA idéntico	5	3	3
Haploidéntico	7	4	4

## FIGURAS

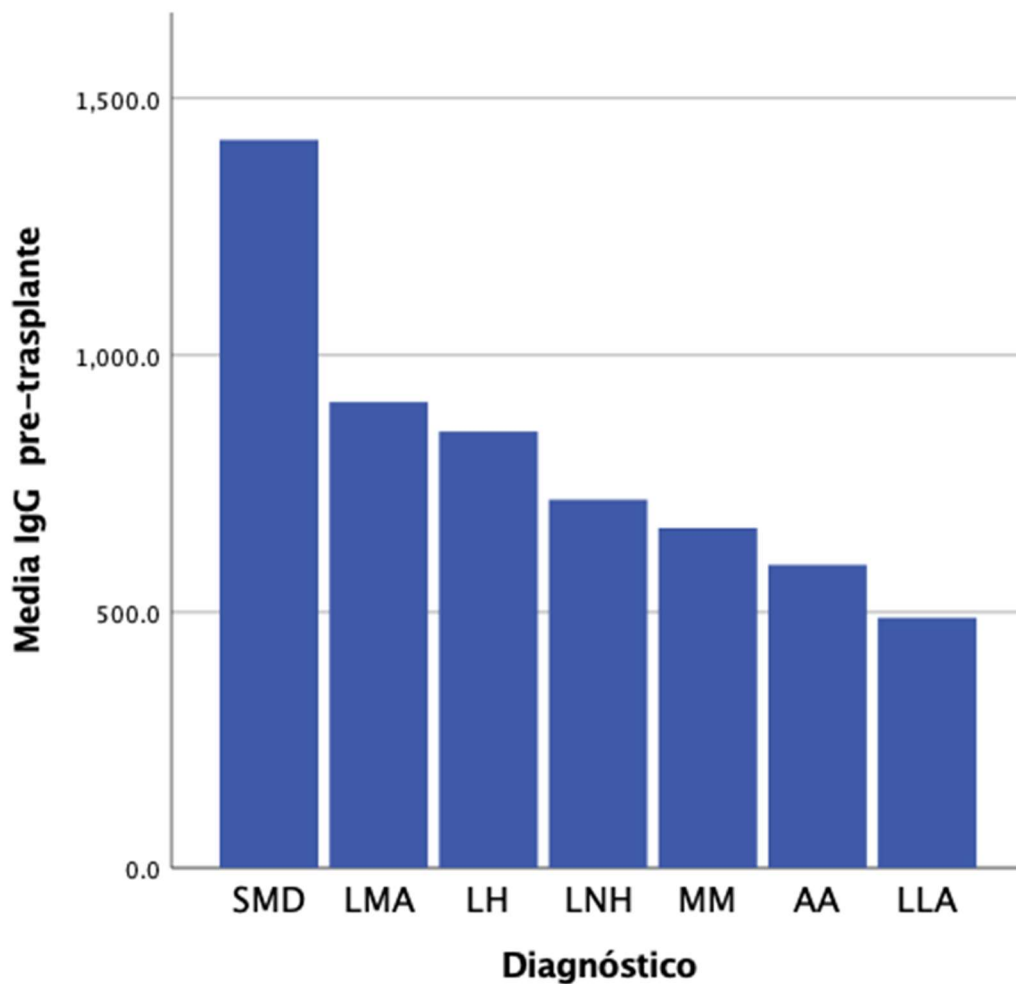


**Figura 4.** *Distribución de los diagnósticos en el grupo estudiado.*

Mieloma Múltiple, 45.3%, Leucemia Linfoblástica Aguda, 15.8%, Linfoma de Hodgkin, 11.3%, Linfoma No Hodgkin, 9.4% y Anemia Aplásica 9.4%; a los otros diagnósticos les corresponde el 10.7%.

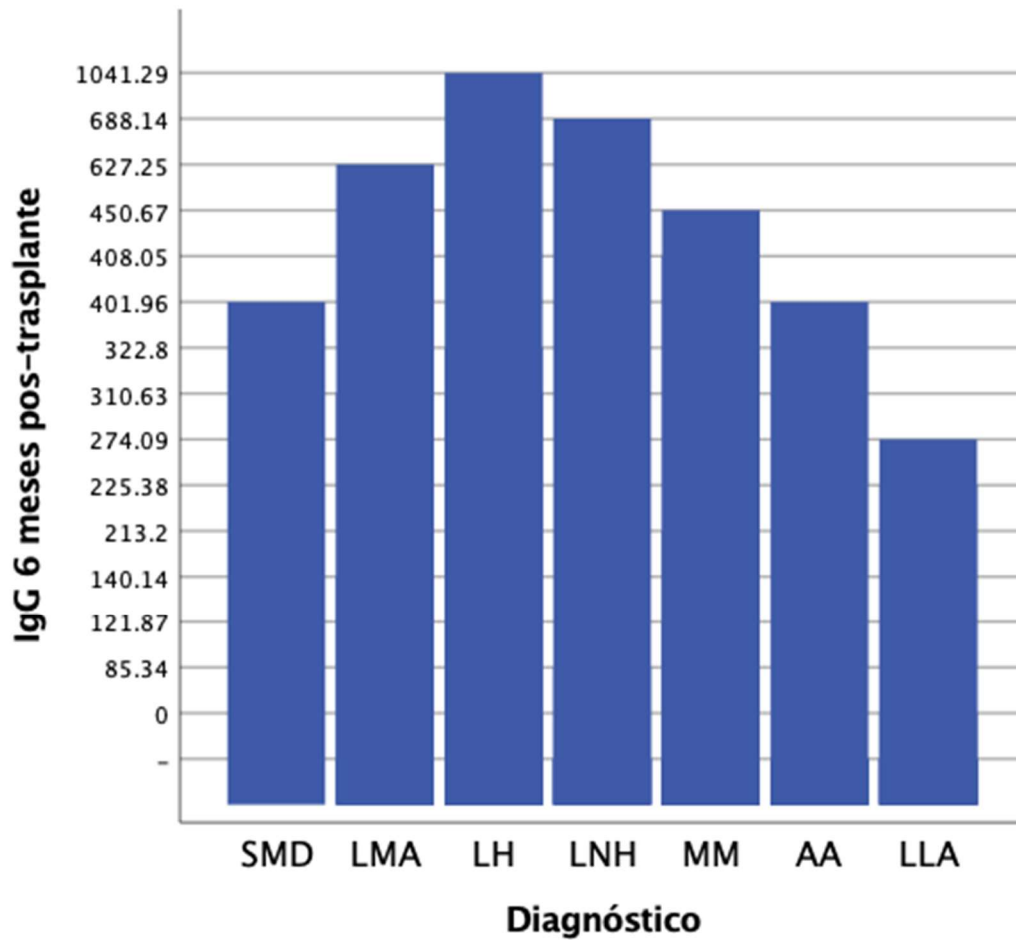


**Figura 5.** Diagnóstico con relación al número de pacientes,  $n= 53$ .



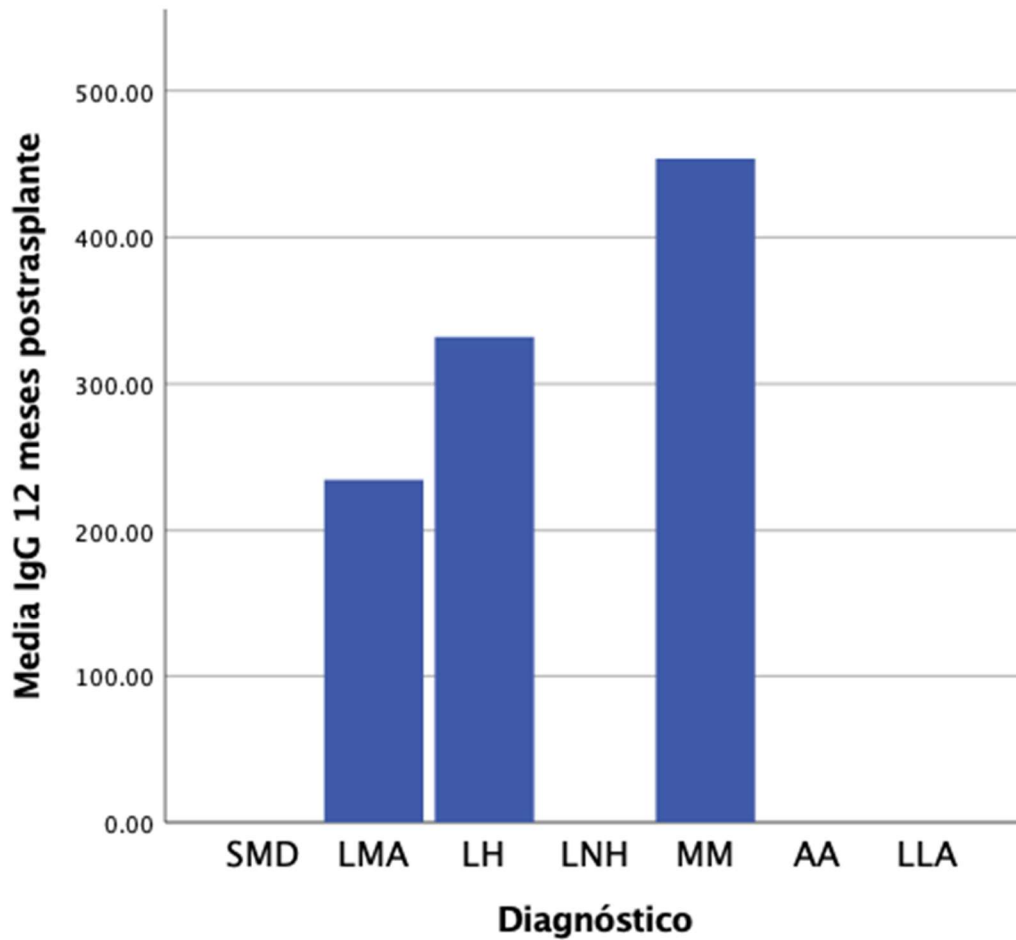
**Figura 6.** *Media de la IgG pretrasplante para cada diagnóstico mg/dl.*

Síndrome mielodisplásico valor basal de 1418.0 mg/dl, mayor al LNH ,718.0 mg/dl; la LLA es el diagnóstico con menor IgG, 408 mg/dl.



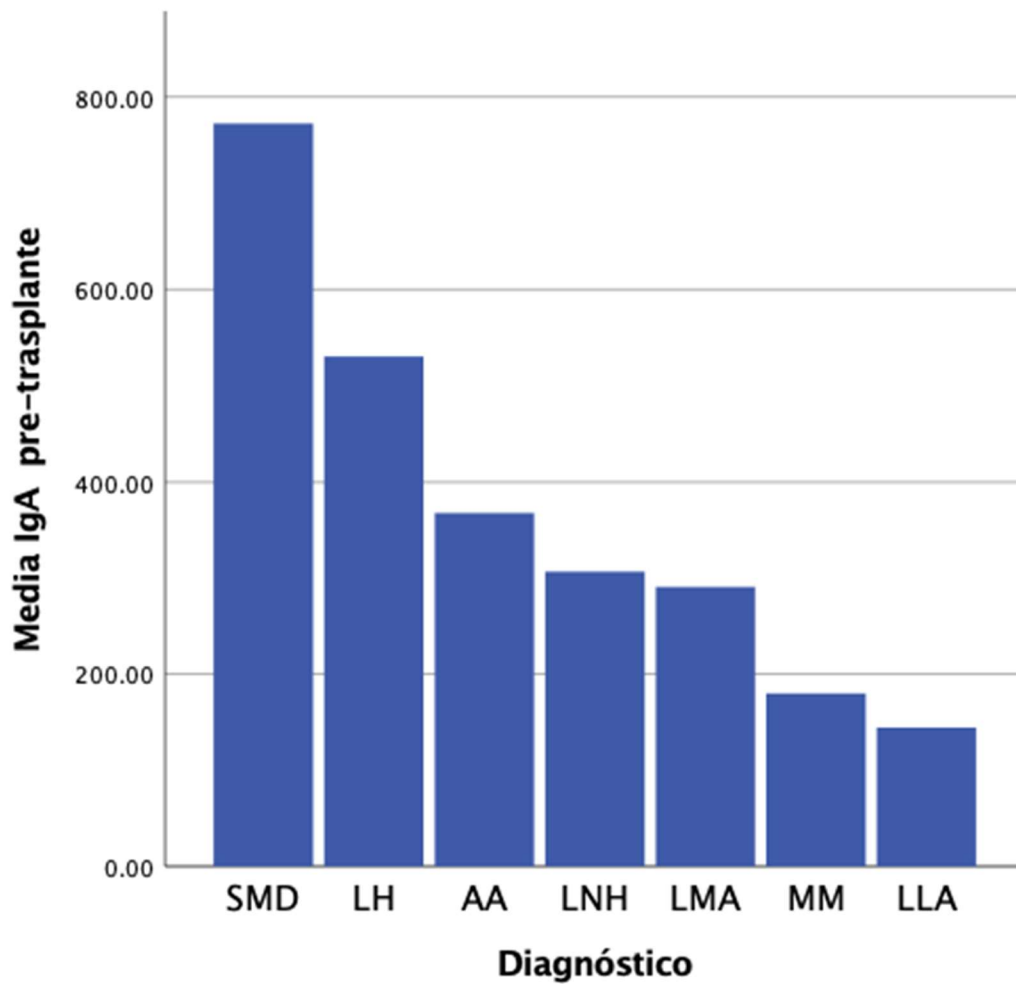
**Figura 7.** Media de la IgG mg/dl a los 6 meses después del trasplante para cada diagnóstico.

Linfoma Hodgkin con una media de valor 418 mg/dl, mayor al SMD, 401 mg/dl; la LLA fue el diagnóstico con menor IgG, 166 mg/dl.



**Figura 8.** *Media de la IgG a los 12 meses postrasplante para cada diagnóstico en mg/dl.*

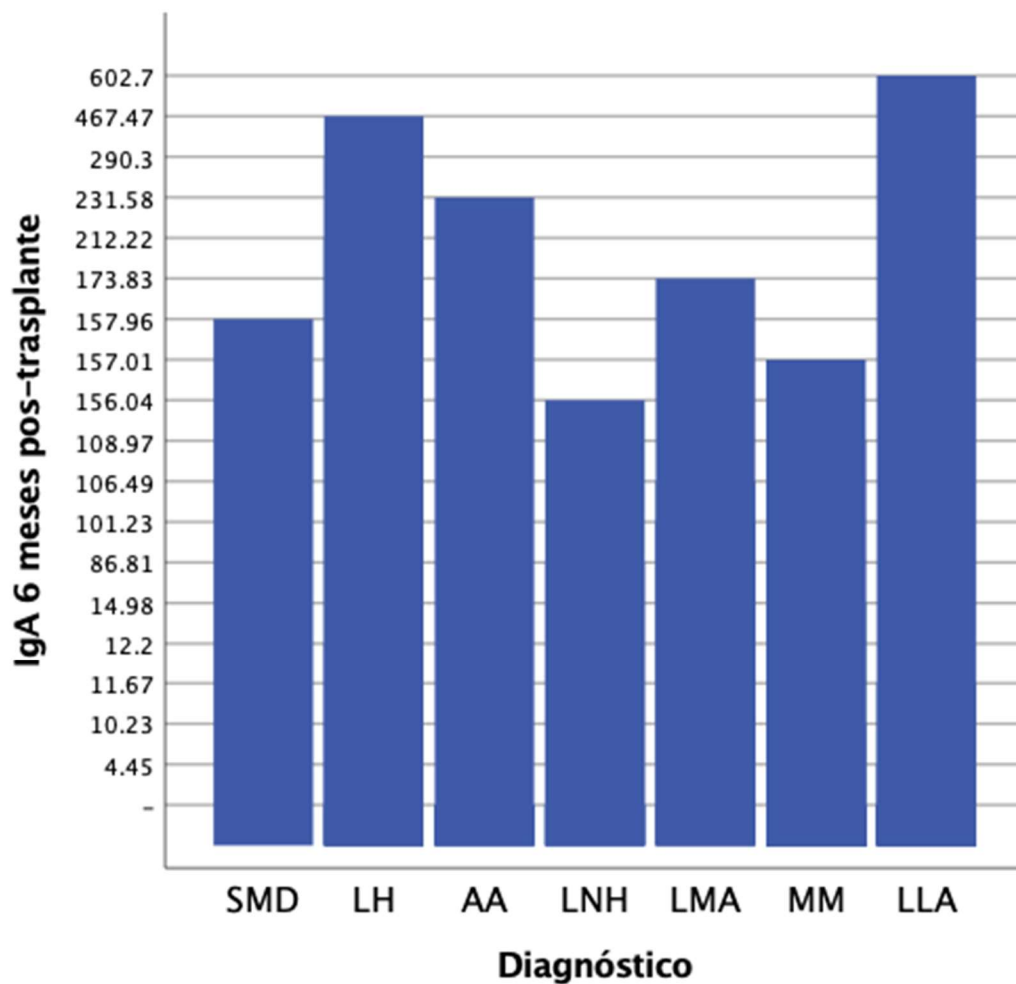
En el SMD el valor fue de 76 mg/dl, MM obtuvo una media de 213 mg/dl; en los pacientes con LNH, AA, LLA no hubo muestra de seguimiento a los 12 meses.



**Figura 9.** *Media de IgA mg/dl pretrasplante por diagnóstico hematológico.*

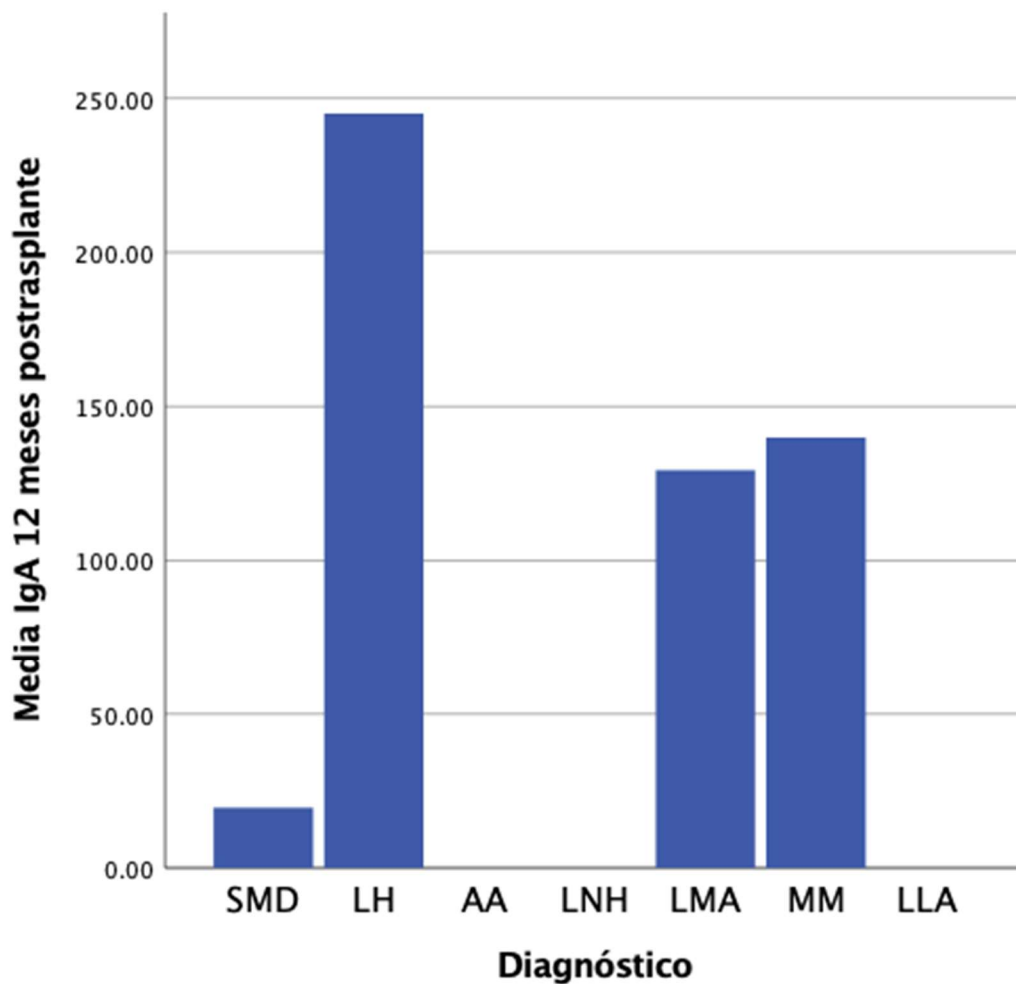
En el SMD fue de 772 mg/dl; en la LLA con una media de 144 mg/dl.





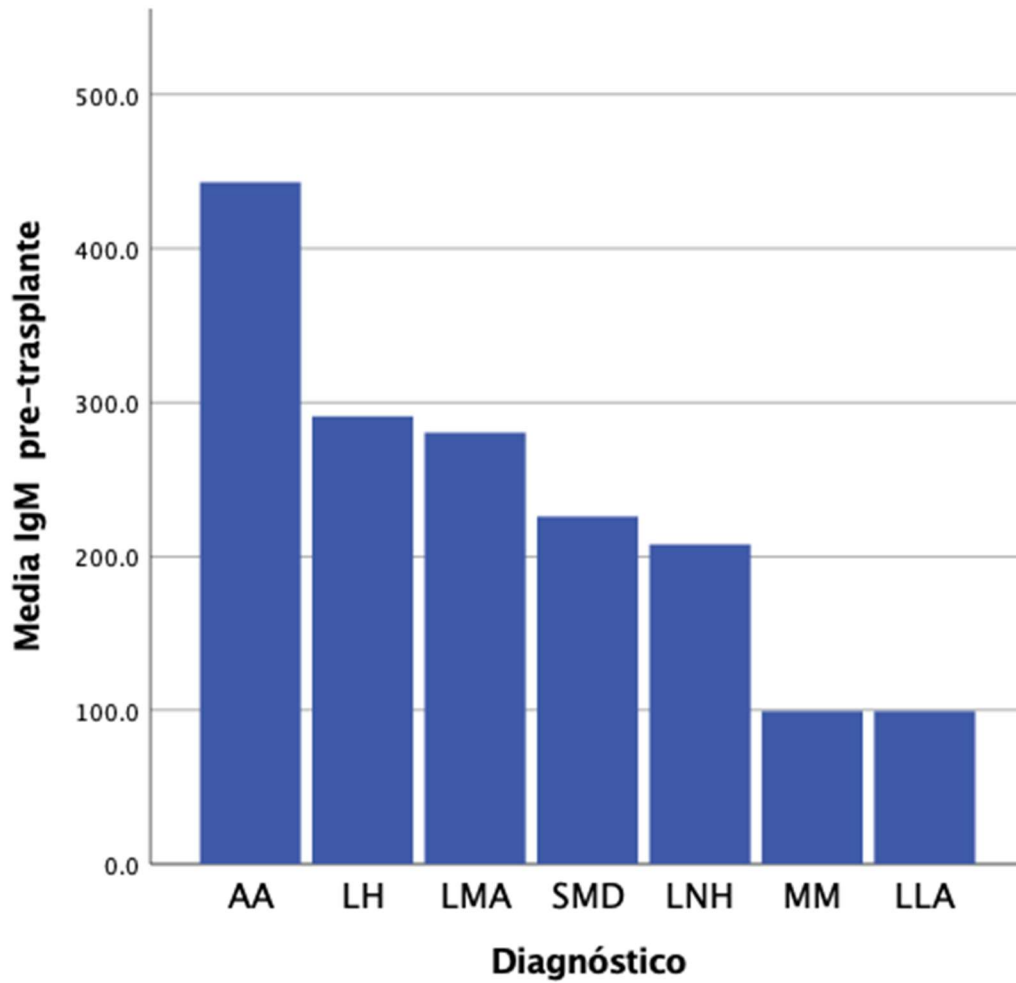
**Figura 10.** *Media de IgA 6 meses postrasplante para cada diagnóstico en mg/dl.*

La leucemia linfoblástica aguda tuvo una media de 206 mg/dl, el LNH, 121 mg/dl.

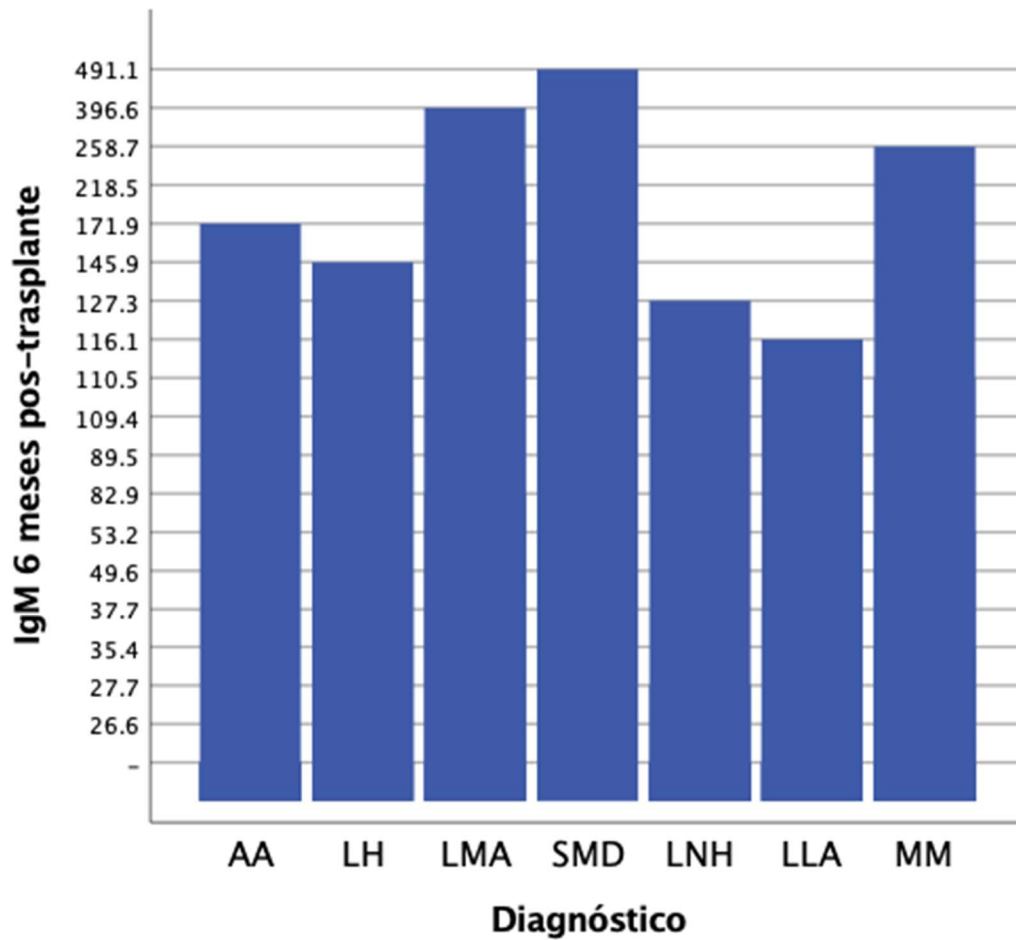


**Figura 11.** *Media de IgA 12 meses postrasplante para cada diagnóstico en mg/dl.*

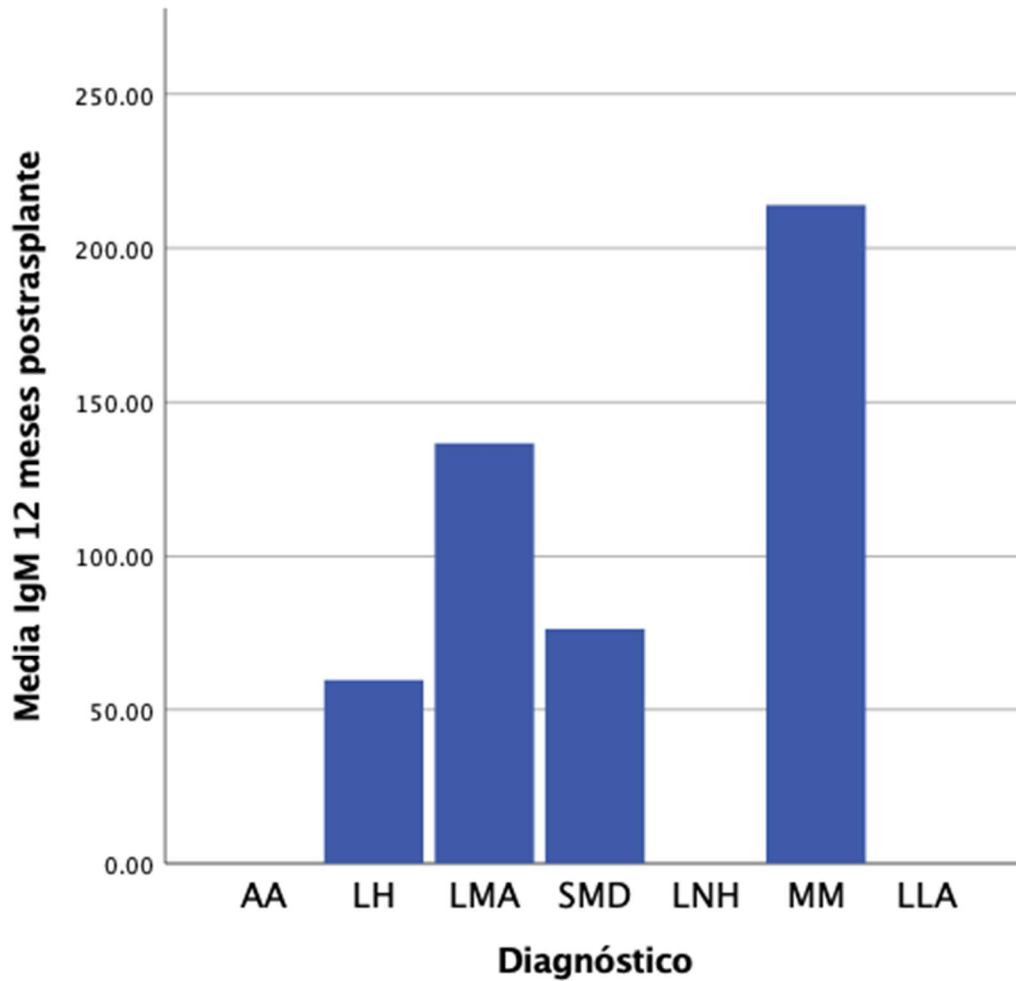
En la LLA, AA, LNH no hubo muestra de seguimiento a los 12 meses, mientras que el diagnóstico LH se mantuvo con 245 mg/dl; SMD 19 mg/dl.



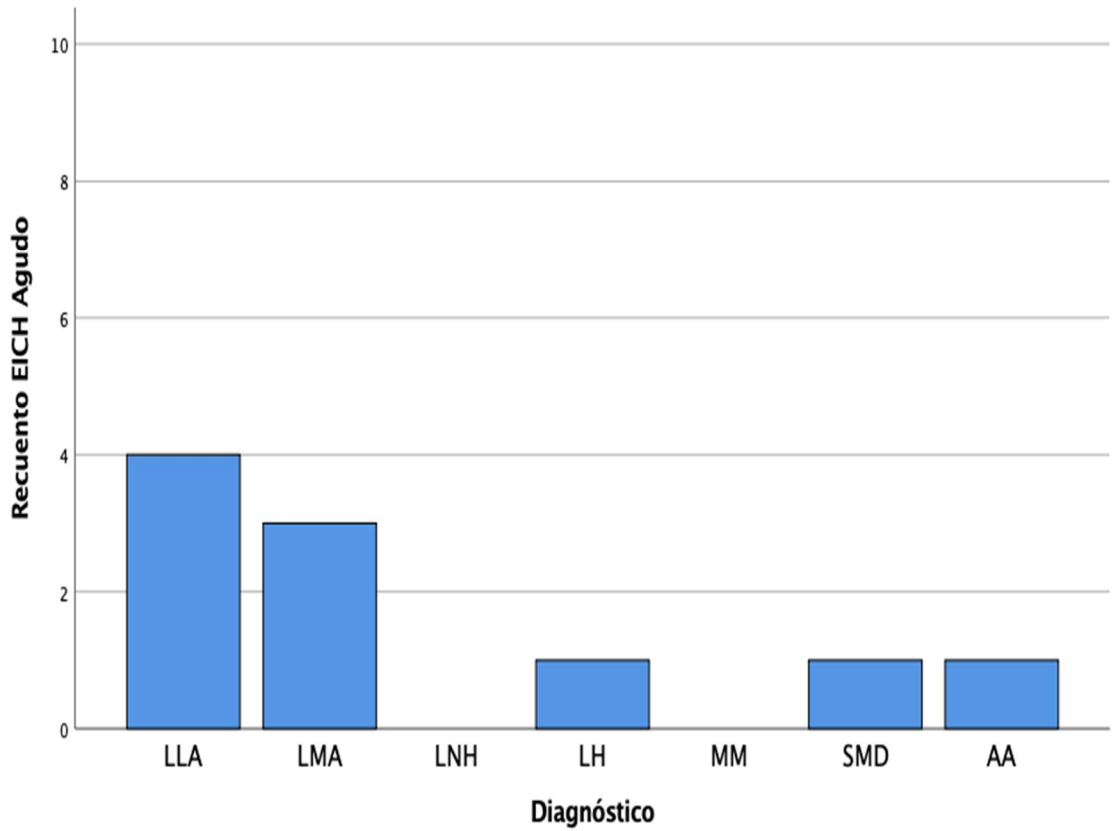
**Figura 12.** *Media de IgM mg/dl pretrasplante para cada diagnóstico hematológico, AA fue 442 mg/dl; LLA y MM con una media de 99 mg/dl.*



**Figura 13.** Media de IgM a los 6 meses postrasplante para cada diagnóstico hematológico: En el SMD obtuvo 491 mg/dl; LLA disminuyó su media de 60 mg/dl.

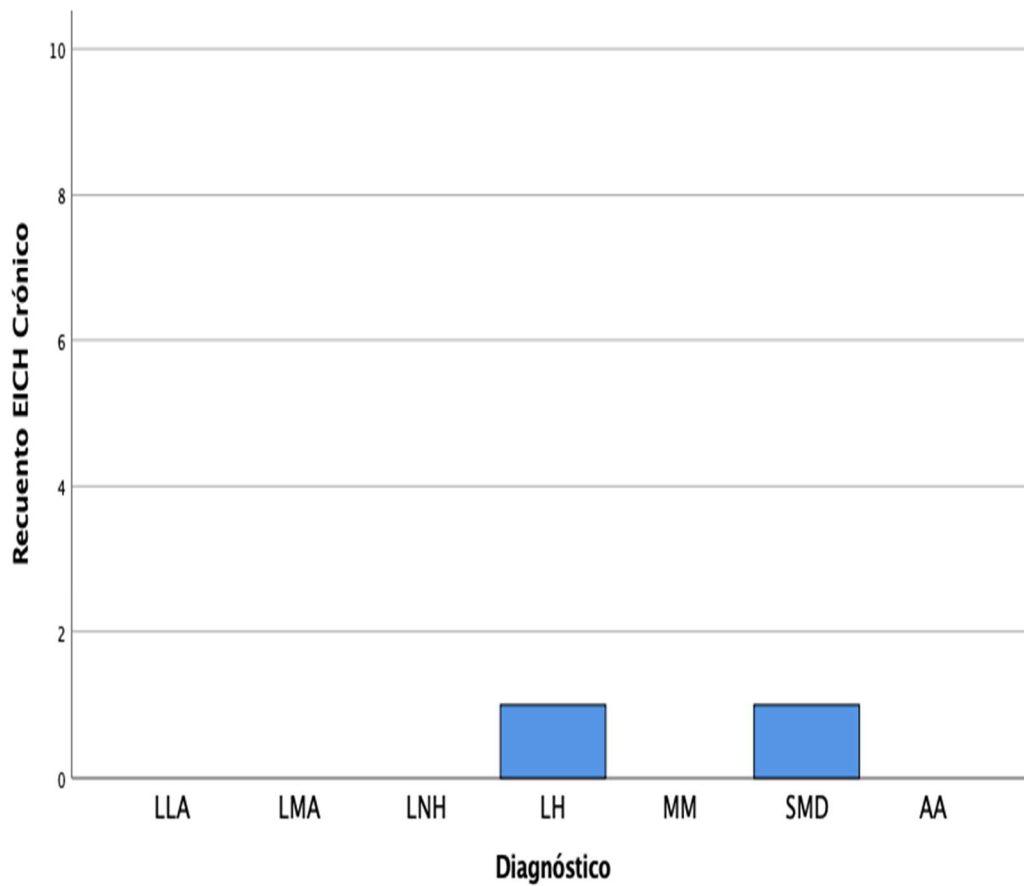


**Figura 14.** *Media de IgM 12 meses postrasplante para cada diagnóstico hematológico. En el MM el valor fue de 213 mg/dl; los diagnósticos de LNH, LLA, AA no hubo muestra de seguimiento a los 12 meses.*



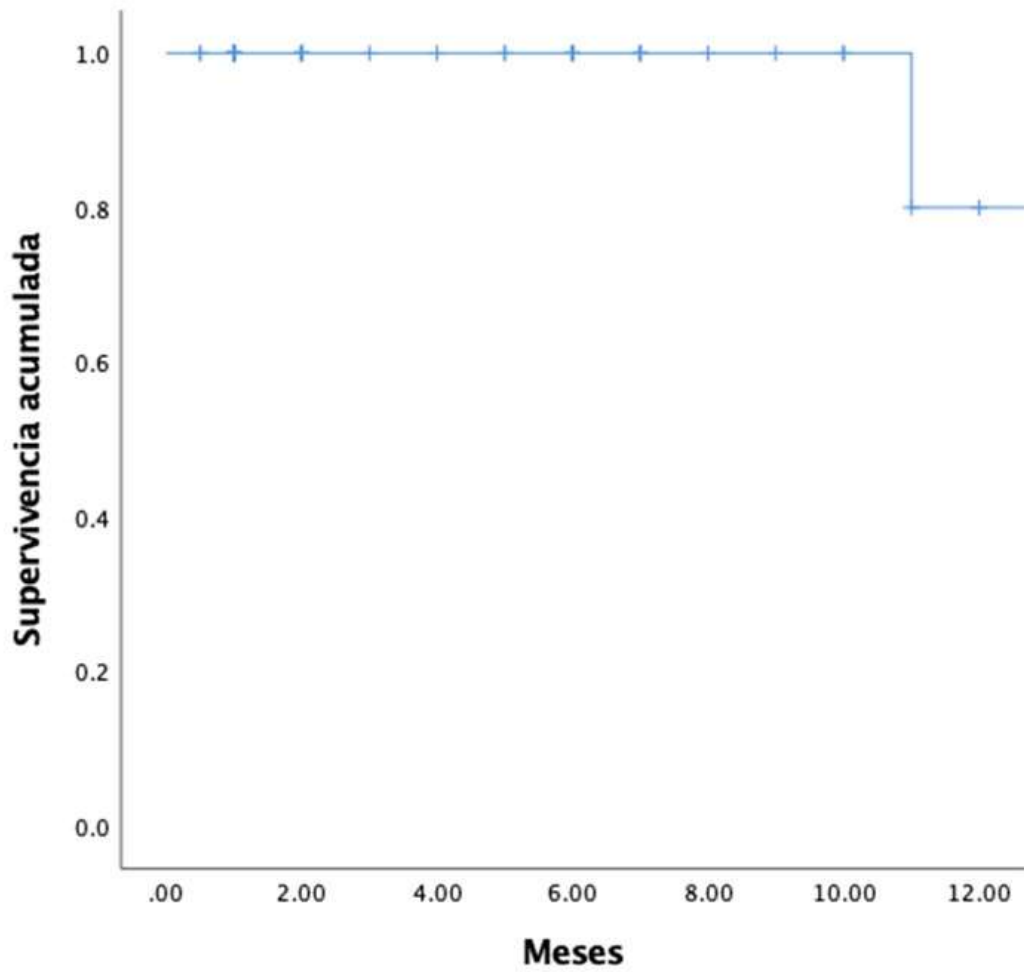
**Figura 15.** *Pacientes que desarrollaron EICH aguda.*

Pacientes que desarrollaron EICH aguda en el periodo de estudio, para cada diagnóstico hematológico: 4 pacientes con LLA; 3 de LMA; 1 LH; 1 SMD y 1 paciente de AA.



**Figura 16.** *Pacientes que desarrollaron EICH crónica.*

Pacientes que desarrollaron EICH crónica en el periodo de estudio para cada diagnóstico hematológico: 1 paciente con SMD y 1 paciente con LH.



**Figura 17.** *Sobrevivencia general de los pacientes en la cohorte.*

En el periodo de estudio fallecieron 2 pacientes (3.7%), 51 pacientes vivos (96.3%).



## VII. DISCUSIÓN

En el estudio realizado por (González-Calle et al., 2017) se menciona que la recuperación de la inmunoglobulina policlonal en pacientes con MM después del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas ocurre gradualmente, la recuperación se completó después de nueve meses a un año. En este estudio los pacientes con MM recuperaron la IgM a los 6 meses, con el 15% con relación al valor basal, que fue de 664 mg/dl, y a los 12 meses con un incremento de 115%, en el mismo lapso, la IgG, y la IgA disminuyeron la síntesis con relación al valor basal.

Los cambios que tienen lugar en LLA, LNH, AA y el SMD son descritas en el estudio realizado por (Kalwak et al., 2002) sobre la reconstitución inmune tras el trasplante de células hematopoyéticas en pacientes pediátricos. Se realizó el análisis inmunofenotípico con respecto a los factores que afectan la velocidad de recuperación en esta población con una media de edad de 12.7 años, se sometieron a trasplante de células hematopoyéticas autólogo, el nivel sérico de IgA se mantuvo dentro del rango normal durante todo el período de estudio que fue 24 meses; la IgM fue significativamente mayor a los 4 meses después del trasplante. Los niveles séricos de IgG se mantuvieron dentro del rango normal durante todo el período de estudio; es pertinente aclarar que la mayoría de los pacientes recibieron sustitución de IgG.

En los diagnósticos de LNH, LLA, AA no se continuó con el control de doce meses, en estos pacientes no se tiene el seguimiento completo debido a que al momento de terminar la fecha formal de este estudio la mayoría de los pacientes no habían alcanzado el tiempo de evolución postrasplante necesario para la siguiente muestra, a los seis o a los doce meses. Por esta razón se evaluó mayoritariamente el valor basal y a los 6 meses; en los pacientes de AA y LLA se obtuvo una disminución de la media a los 6 meses, como se esperaba, al comparar con el valor obtenido previo al trasplante de IgG, IgM,

IgA; en el LNH la IgA incremento su síntesis 43% con relación a su media basal 307 mg/dl; mientras que la IgG e IgA se mantuvieron disminuidas.

En el caso del SMD, siendo un solo paciente, se obtuvo la IgG pretrasplante con un valor de 1412 mg/dl, a los 6 meses el valor fue 402 mg/dl; a los 6 y 12 meses las concentraciones disminuyeron drásticamente, llegando a 0 mg/dl a los 12 meses; la determinación de la IgA pretrasplante fue 772 mg/dl, a los 6 y 12 meses estas inmunoglobulina obtuvo valores menores al basal; en cuanto a la IgM su valor pretrasplante fue de 226 mg/dl, solo se observó incremento a los 6 meses con relación a su valor basal, sin haberse normalizado a los 12 meses.

No se encontraron estudios previos en pacientes con diagnóstico de LH que se refieran a la reconstitución humoral de las inmunoglobulinas. En el presente estudio determinamos una concentración media de la inmunoglobulina IgG pretrasplante de 851 mg/dl; la IgA fue de 531 mg/dl y la IgM pretrasplante tuvo una media de 291 mg/dl; es importante señalar que en ninguna de las inmunoglobulinas se observó un aumento en la síntesis después de los 6 meses. Durante el periodo de estudio en los pacientes con LH no se encontraron valores mayores al basal, pretrasplante, de ninguna de las inmunoglobulinas estudiadas.

Estudios previos no describen la reconstitución inmune humoral en pacientes con LMA relativos a las inmunoglobulinas, los hallazgos en el presente estudio fueron una IgG pretrasplante con una media de 909 mg/dl; IgA media de 291 mg/dl y en el caso de la IgM la media fue de 281 mg/dl. Los pacientes con LMA durante todo el periodo del estudio no presentaron incremento en la síntesis de inmunoglobulinas con relación a su valor previo al trasplante.

#### Subclases de IgG [G1-G4]

(Koh et al., 2021) realizó un estudio sobre la cinética de las subclases de IgG [G2 - G4] y sus efectos sobre la incidencia de infección después del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, encontró que los niveles medios

de IgG, IgA e IgM séricos se habían recuperado en un periodo 12 meses después del trasplante, mientras que los niveles séricos de IgG2 disminuyeron en el mismo período. En esa publicación no hubo un impacto significativo de los niveles de IgG, IgG2 o IgG4 sobre la supervivencia o la mortalidad sin recaída.

La medición de las concentraciones séricas de las subclases de IgG [ G1 – G4] después de un TCPH en pacientes que recibieron un acondicionamiento de intensidad reducida se realizó en los pacientes que tenían sus muestras a los 3 y 6 meses. Se observó que en el diagnóstico de LH existe un incremento de la concentración de los cuatro tipos de subclases de IgG durante los primeros 6 meses postrasplante con relación a los de los 3 meses, también los pacientes con LNH presentaron un incremento a los 6 meses de las subclases de IgG en comparación con el valor de los 3 meses; en el paciente con diagnóstico de SMD se observó un incremento a los 6 meses de la IgG1, mientras que la IgG4 a los 6 meses presenta un valor de 0 mg/dl.

#### Serología Infecciosa

En un estudio realizado por (Xia et al., 2022) sobre vigilancia inmune temprana para predecir los resultados del citomegalovirus después del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas se evaluó la respuesta inmune específica temprana de los receptores, determinando IgM e IgG anti-CMV, demostrando que los receptores que tenían IgG CMV positiva se mantuvieron positivos a la semana del trasplante. Para nuestro estudio se dividieron los pacientes según su tipo de trasplante en autólogo, HLA idéntico y haploidéntico, observando que para los pacientes con trasplante autólogo fueron positivo once pacientes en el pretrasplante, a los 3 meses se mantuvieron cinco pacientes positivo, y a los 6 meses tan sólo tres pacientes fueron positivo; en los pacientes que recibieron un trasplante HLA idéntico hubo dos pacientes positivo pretrasplante con anticuerpos IgG anti-CMV, a los 3 meses sólo un paciente fue positivo, a los 6 meses dos pacientes fueron positivos.

(Santos et al., 2016) estudió el herpes zóster después de un trasplante autólogo y mencionó que los virus de la familia del herpes, como el virus del herpes simple, el CMV o el VZV, son causantes de infecciones en los pacientes después del trasplante. (Vandenbosch et al., 2008) realizó un estudio en el cual demostró que la reconstitución inmune puede diferir después del trasplante de sangre periférica, sangre de cordón umbilical y en trasplante de médula ósea, y esto puede conducir a un incremento en la tasa de infección por el virus de la varicela zóster.

De los pacientes con trasplante autólogo en nuestro estudio nueve fueron positivo en la muestra basal para el virus de VZV, a los 3 meses fueron cuatro pacientes positivo y a los 6 meses tres pacientes fueron positivo; en los pacientes con trasplante HLA idéntico hubo seis pacientes positivo durante el pretrasplante, a los 3 meses fueron cuatro pacientes positivo, a los 6 meses tres pacientes continuaban positivo; en los pacientes con trasplante haploidéntico previo al trasplante seis fueron positivo, a los 3 meses uno fue positivo, a los 6 meses cuatro pacientes continuaban con anticuerpos IgG anti-VZV.

En el grupo de trasplante autólogo la determinación de la muestra previa al trasplante trece pacientes tuvieron anticuerpos IgG contra el virus de Epstein Barr, a los 3 meses los pacientes de este grupo fueron cinco pacientes positivo, a los 6 meses hubo seis casos positivo; en los pacientes con trasplante HLA idéntico cinco pacientes fueron positivo en la muestra pretrasplante y a los 3 y los 6 meses postrasplante el análisis arrojó tres pacientes positivo; en el trasplante haploidéntico previo al trasplante siete pacientes estuvieron positivo y a los 3 y 6 meses cuatro pacientes continuaron positivo.

## VIII. CONCLUSIONES

La hipótesis de que la reconstitución de los niveles séricos de inmunoglobulinas G, A, M y las subclases de IgG se lleva a cabo de manera completa durante los primeros doce meses se rechaza para los pacientes que completaron el período del estudio de 12 meses.

Los resultados sugieren que la reconstitución de las inmunoglobulinas A, G, M se ven afectadas por el tipo de diagnóstico que los pacientes presentan, de igual forma en las subclases de IgG [G1-G4].

Los anticuerpos específicos empleados para monitorear la reconstitución de IgG: anti-CMV, anti-VZV, anti-VEB, tampoco alcanzaron niveles normales en el período evaluado, lo que confirma que la reconstitución humoral requiere más de 6 meses en pacientes que reciben un TCPH.

## IX. REFERENCIAS

- Abdel-Azim, H., Elshoury, A., Mahadeo, K. M., Parkman, R., & Kapoor, N. (2017). Humoral Immune Reconstitution Kinetics after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children: A Maturation Block of IgM Memory B Cells May Lead to Impaired Antibody Immune Reconstitution. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 23(9). <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.05.005>
- Atilla, E., Atilla, P. A., & Demirer, T. (2017). A review of myeloablative vs reduced intensity/non-myeloablative regimens in allogeneic hematopoietic stem cell transplantations. In *Balkan Medical Journal* (Vol. 34, Issue 1). <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.2017.0055>
- Bacigalupo, A., Ballen, K., Rizzo, D., Giralt, S., Lazarus, H., Ho, V., Apperley, J., Slavin, S., Pasquini, M., Sandmaier, B. M., Barrett, J., Blaise, D., Lowski, R., & Horowitz, M. (2009). Defining the Intensity of Conditioning Regimens: Working Definitions. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 15(12). <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.07.004>
- Bazinet, A., & Popradi, G. (2019). A general practitioner's guide to hematopoietic stem-cell transplantation. *Current Oncology*, 26(3). <https://doi.org/10.3747/co.26.5033>
- Boes, M. (2000). Role of natural and immune IgM antibodies in immune responses. *Molecular Immunology*, 37(18). [https://doi.org/10.1016/S0161-5890\(01\)00025-6](https://doi.org/10.1016/S0161-5890(01)00025-6)
- Capolunghi, F., Rosado, M. M., Sinibaldi, M., Aranburu, A., & Carsetti, R. (2013). Why do we need IgM memory B cells? In *Immunology Letters* (Vol. 152, Issue 2). <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2013.04.007>
- Castro, S. (2001). Reconstitución inmunológica en niños receptores de trasplantes de progenitores hematopoyéticos. *Dialnet*.
- Eckl-Dorna, J., Villazala-Merino, S., Campion, N. J., Byazrova, M., Filatov, A., Kudlay, D., Karsonova, A., Riabova, K., Khaitov, M., Karaulov, A., Niederberger-Leppin, V., & Valenta, R. (2019). Tracing IgE-producing cells in allergic patients. In *Cells* (Vol. 8, Issue 9). <https://doi.org/10.3390/cells8090994>
- Fagundo, J. C. J., Balea, E. D., Morán, V. P., Rojo, A. J. J., & Rosales, L. C. (2006). Aspectos inmunológicos del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. In *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia* (Vol. 22, Issue 3).
- Fagundo, J. C. J., García, W. R., & Hernández, L. C. (2021). Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 37(1).
- Franco-Gallego, A., Pelaez-Sánchez, R. G., Trujillo, C. M., Rojas, J. L., Correa, N., & Franco, J. L. (2020). Deficiencia selectiva de inmunoglobulina A: manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio y diagnóstico preciso. *CES Medicina*, 34(1). <https://doi.org/10.21615/cesmedicina.34.1.6>

- Giralt, S., Ballen, K., Rizzo, D., Bacigalupo, A., Horowitz, M., Pasquini, M., & Sandmaier, B. (2009). Reduced-Intensity Conditioning Regimen Workshop: Defining the Dose Spectrum. Report of a Workshop Convened by the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 15(3). <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.12.497>
- González-Calle, V., Cerdá, S., Labrador, J., Sobejano, E., González-Mena, B., Aguilera, C., Ocio, E. M., Vidriales, M. B., Puig, N., Gutiérrez, N. C., García-Sanz, R., Alonso, J. M., López, R., Aguilar, C., De Coca, A. G., Hernández, R., Hernández, J. M., Escalante, F., & Mateos, M. V. (2017). Recovery of polyclonal immunoglobulins one year after autologous stem cell transplantation as a long-term predictor marker of progression and survival in multiple myeloma. *Haematologica*, 102(5), 922–931. <https://doi.org/10.3324/HAEMATOL.2016.158345>
- Jaime, P. J. C., & Gómez, A. D. (2015). *HEMATOLOGIA LA SANGRE Y SUS ENFERMEDADES* (Mc Graw Hill Education, Ed.; Vol. 4).
- Jaime-Fagundo, J., Jaime-Fagundo, J., Castellanos-Hernández, L., Marrero-Díaz, J., Roque-García, W., Sarduy-Sáez, S., & Moreno, D. L. (2018). LAS INFECCIONES EN NIÑOS RECEPTORES DE TRASPLANTES DE HEMATOPOYÉTICOS. INSTITUTO DE HEMATOLOGÍA E INMUNOLOGÍA. 1986-2016. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 33(S1). <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/643>
- Jaime-Pérez, J. C., Meléndez-Flores, J. D., Ramos-Dávila, E. M., Gutiérrez-Aguirre, C. H., Cantú-Rodríguez, O. G., Marfil-Rivera, L. J., Áncer-Rodríguez, J., & Gómez-Almaguer, D. (2023). Infection-related mortality after HLA-identical and haploidentical hematopoietic cell transplantation using reduced-intensity conditioning in an outpatient setting. *Clinical Transplantation*, 37(6). <https://doi.org/10.1111/CTR.14972>
- Jaime-Pérez, J. C., Villarreal-Villarreal, C. D., Méndez-Ramírez, N., Vázquez-Garza, E., Salazar-Riojas, R., & Gómez-Almaguer, D. (2016a). Assessment of immune reconstitution status in recipients of a successful hematopoietic stem cell transplant from peripheral blood after reduced intensity conditioning. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 58. <https://doi.org/10.1016/j.bcnd.2016.03.001>
- Jaime-Pérez, J. C., Villarreal-Villarreal, C. D., Méndez-Ramírez, N., Vázquez-Garza, E., Salazar-Riojas, R., & Gómez-Almaguer, D. (2016b). Assessment of immune reconstitution status in recipients of a successful hematopoietic stem cell transplant from peripheral blood after reduced intensity conditioning. *Blood Cells, Molecules & Diseases*, 58, 52–56. <https://doi.org/10.1016/J.BCMD.2016.03.001>
- Kalwak, K., Gorczyńska, E., Toporski, J., Turkiewicz, D., Słociak, M., Ussowicz, M., Latos-Grazyńska, E., Król, M., Bogusławska-Jaworska, J., & Chybicka, A. (2002). Immune reconstitution after haematopoietic cell transplantation in children: immunophenotype analysis with regard to factors affecting the speed

- of recovery. *British Journal of Haematology*, 118(1), 74–89.  
<https://doi.org/10.1046/J.1365-2141.2002.03560.X>
- Kelsey, S. M., Lowdell, M. W., & Newland, A. C. (1990). IgG subclass levels and immune reconstitution after T cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation. *Clinical and Experimental Immunology*, 80(3), 409–412.  
<https://doi.org/10.1111/J.1365-2249.1990.TB03302.X>
- Koh, S., Koh, H., Nanno, S., Okamura, H., Nakashima, Y., Nakamae, M., Hirose, A., Hino, M., & Nakamae, H. (2021). Kinetics of IgG subclasses and their effects on the incidence of infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Immunology*, 67.  
<https://doi.org/10.1016/j.trim.2021.101413>
- Lin, C. H., Su, Y. J., Hsu, C. Y., Wang, P. N., & Teng, C. L. J. (2019). Haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation increases the risk of cytomegalovirus infection in adult patients with acute leukemia. *Transplant Infectious Disease : An Official Journal of the Transplantation Society*, 21(4).  
<https://doi.org/10.1111/TID.13096>
- López-Granados, L., Torrent, M., Sastre, A., Gonzalez-Vicent, M., de Heredia, C. D., Argilés, B., Pascual, A., Pérez-Hurtado, J. M., Sisinni, L., Diaz, M. Á., Elorza, I., Dasí, M. A., & Badell, I. (2018). Reduced-intensity conditioning haematopoietic stem cell transplantation in genetic diseases: Experience of the Spanish Working Group for Bone Marrow Transplantation in Children. *Anales de Pediatría (English Edition)*, 88(4). <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2018.02.001>
- Lum, S. H., Selvarajah, S., Deya-Martinez, A., McNaughton, P., Sobh, A., Waugh, S., Burton-Fanning, S., Newton, L., Gandy, J., Nademi, Z., Owens, S., Williams, E., Emonts, M., Flood, T., Cant, A., Abinun, M., Hambleton, S., Gennery, A. R., & Slatter, M. (2020). Outcome of autoimmune cytopenia after hematopoietic cell transplantation in primary immunodeficiency. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 146(2), 406–416. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2020.04.053>
- Maibom-Thomsen, S. L., Trier, N. H., Holm, B. E., Hansen, K. B., Rasmussen, M. I., Chailyan, A., Marcatili, P., Højrup, P., & Houen, G. (2019). Immunoglobulin G structure and rheumatoid factor epitopes. *PLoS ONE*, 14(6).  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217624>
- Martínez Álvarez, J. C. (2013). Anticuerpos, antígenos leucocitarios humanos y biomoduladores en los efectos adversos agudos de las transfusiones. *Gaceta Médica de Mexico*, 149(1).
- Owen, J., Punt, J., Stranford, S., & Jones, P. (2014). *KUBY Inmunología* (Mc Graw Hill, Vol. 7).
- Perez, G. M., Olaya, V. A., Del Campo, M. A., Gaytán, M. F., Mújica, G. F., Juárez, N. F., Mora, M. I., & Augusto, A. V. (2012, May 2). Reconstitución inmunológica en niños receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. *Instituto Nacional de Pediatría*, 1–8.



- Pical-Izard, C., Crocchiolo, R., Granjeaud, S., Kochbati, E., Just-Landi, S., Chabannon, C., Frassati, C., Picard, C., Blaise, D., Olive, D., & Fauriat, C. (2015). Reconstitution of Natural Killer Cells in HLA-Matched HSCT after Reduced-Intensity Conditioning: Impact on Clinical Outcome. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 21(3), 429–439. <https://doi.org/10.1016/J.BBMT.2014.11.681>
- Provan, D., & Baglin, J. (2017). *Manual de Hematología Clínica* (Elsevier, Vol. 4).
- Ruiz-Argüelles, G., & Gómez-Almaguer, D. (2006). Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en México. *Acta Médica Grupo Ángeles*, 4(1), 25–28.
- Salinas Carmona, M. Cesar. (2017). *La Inmunología en la salud y la enfermedad*. [https://books.google.com/books/about/La\\_Inmunolog%C3%ADa\\_en\\_la\\_salud\\_y\\_la\\_enferme.html?hl=es&id=12eStAEACAAJ](https://books.google.com/books/about/La_Inmunolog%C3%ADa_en_la_salud_y_la_enferme.html?hl=es&id=12eStAEACAAJ)
- Santos, K. B. dos, Souza, R. S. e., Atalla, A., & Hallack-Neto, A. E. (2016). Herpes zoster after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 38(4), 298–301. <https://doi.org/10.1016/J.BJHH.2016.05.015>
- Stern, L., Withers, B., Avdic, S., Gottlieb, D., Abendroth, A., Blyth, E., & Slobedman, B. (2019). Human cytomegalovirus latency and reactivation in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. In *Frontiers in Microbiology* (Vol. 10, Issue MAY). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01186>
- Sun, Y., Huang, T., Hammarstrom, L., & Zhao, Y. (2020). The Immunoglobulins: New Insights, Implications, and Applications. In *Annual Review of Animal Biosciences* (Vol. 8). <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-021419-083720>
- Trujillo Alvarez, Y., Arce Bustabad, S., Viguera, R., Matínez, I., & White, V. (2018). El complejo mayor de histocompatibilidad. Organización genética, estructura, localización y función. *Panorama. Cuba y Salud*, 13(1).
- Valenzuela, N. M., & Schaub, S. (2018). The Biology of IgG Subclasses and Their Clinical Relevance to Transplantation. *Transplantation*, 102(1S Suppl 1), S7–S13. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001816>
- Van Der Maas, N. G., Berghuis, D., Van Der Burg, M., & Lankester, A. C. (2019). B cell reconstitution and influencing factors after hematopoietic stem cell transplantation in children. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 10, Issue APR). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00782>
- Vandenbosch, K., Ovetchkine, P., Champagne, M. A., Haddad, E., Alexandrov, L., & Duval, M. (2008). Varicella-zoster virus disease is more frequent after cord blood than after bone marrow transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation : Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 14(8), 867–871. <https://doi.org/10.1016/J.BBMT.2008.05.006>
- Vega, G. (2009). Anticuerpos . *Megagraphic* , 136–138.

- Vladutiu, A. O. (2000). Immunoglobulin D: Properties, measurement, and clinical relevance. In *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* (Vol. 7, Issue 2). <https://doi.org/10.1128/CDLI.7.2.131-140.2000>
- Welsh Lozano, O., Salinas Carmona, M. C., Ocampo Candiani, J., & Lucio, V. (2017). La respuesta inmune y las enfermedades mediadas por mecanismos inmunológicos de la piel. *La Inmunología En La Salud y La Enfermedad*, 161–176.
- Xia, J., Li, X., Gui, G., Wu, J., Gong, S., Shang, Y., & Fan, J. (2022). Early immune surveillance to predict cytomegalovirus outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 954420. <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2022.954420/BIBTEX>
- Yamazaki, R., Kato, J., Koda, Y., Sakurai, M., Tozawa, K., Okayama, M., Nakayama, H., Watanuki, S., Kikuchi, T., Hasegawa, N., Okamoto, S., & Mori, T. (2019). Impact of immunoglobulin G2 subclass level on late-onset bacterial infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Infectious Disease : An Official Journal of the Transplantation Society*, 21(3). <https://doi.org/10.1111/TID.13086>