



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**

## **FACULTAD DE MEDICINA DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**ANÁLISIS PROSPECTIVO DEL COMPORTAMIENTO INMUNOLÓGICO DE LOS  
PACIENTES CON ATAXIA-TELANGIECTASIA ATENDIDOS EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE PEDIATRÍA**

### **TESIS DE POSTGRADO**

**PARA OBTENER EL TITULO DE SUBESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGIA  
CLINICA PEDIATRICA**

**PRESENTA:**

**DRA. SARAID CERDA REYES**

**TUTORES DE TESIS:**

**DR. JOSE ALONSO GUTIERREZ HERNANDEZ**

**M. EN C. LUISA DIAZ GARCIA**



**MÉXICO, D.F. JULIO 2011**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **A G R A D E C I M I E N T O S :**

**A Dios por ser la luz en mi camino, y en lo tiempos difíciles siempre me envió los medios para salir adelante.**

**A mi mamá por su apoyo incondicional, confianza, consejos, comprensión, siempre ha estado conmigo, gracias.**

**A mi hermana por su apoyo y comprensión.**

**Respeto, admiración y mi más profundo agradecimiento al Dr. Alonso Gutiérrez Hernández y a la M.C. Luisa Díaz García, que sin ellos no hubiera sido posible esta meta alcanzada.**

**Mi agradecimiento a profesores, amigos por su ayuda, apoyo y comprensión.**

**ANÁLISIS PROSPECTIVO DEL COMPORTAMIENTO INMUNOLÓGICO DE LOS  
PACIENTES CON ATAXIA-TELANGIECTASIA ATENDIDOS EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE PEDIATRÍA**

---

Dra. Rosaura Rosas Vargas

**DIRECTORA DE ENSEÑANZA**

---

Dr. Luis Martín Garrido García

**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**

---

Dr. José Guadalupe Huerta López

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA  
PEDIÁTRICA**

---

Dr. José Alonso Gutiérrez Hernández

**TUTOR DE TESIS**

---

M.C. Luisa Díaz García

**TUTOR METODOLÓGICO**



# INDICE

|   | <b>PÁGINA</b> |
|---|---------------|
| Resumen.....                            | 7             |
| Antecedentes Generales.....             | 8             |
| Antecedentes Específicos.....           | 9             |
| Planteamiento del problema.....         | 12            |
| Justificación.....                      | 12            |
| Objetivo general.....                   | 13            |
| Objetivos específicos.....              | 13            |
| Diseño del estudio.....                 | 13            |
| Criterios de selección.....             | 14            |
| Variables.....                          | 15            |
| Metodología.....                        | 18            |
| Análisis estadístico.....               | 19            |
| Cronogramas.....                        | 21            |
| Bibliografía.....                       | 23            |
| Anexo I                                 |               |
| Algoritmo de seguimiento.....           | 26            |
| Anexo II                                |               |
| Hoja de recolección de datos.....       | 27            |
| Anexo III                               |               |
| Carta de consentimiento informado ..... | 30            |
| Anexo IV                                |               |
| Carta de asentimiento informado.....    | 33            |



## Resumen

Introducción. La Ataxia Telangiectasia (AT) es una enfermedad congénita, de origen genético, con afección multisistémica, con un patrón de herencia autosómico recesivo. Se caracteriza por un daño neurológico progresivo, telangiectasias óculo-cutáneas, alteración de las respuestas inmunes tanto celulares como humorales, que condicionan infecciones recurrentes pulmonares y de senos paranasales, así como predisposición elevada para procesos oncológicos. La AT pertenece al grupo de los síndromes de fragilidad cromosómica y es causada por una mutación en el gen AT (ATM) que codifica una proteína involucrada en la reparación del ADN. El diagnóstico de la AT se realiza con base en los hallazgos clínicos característicos y se puede confirmar mediante pruebas de fragilidad cromosómica y/o análisis genético molecular. Actualmente la AT es incurable y no hay forma de modificar la progresión de la enfermedad, la cual se produce como consecuencia de procesos infecciosos u oncológicos.

Objetivo. Describir las alteraciones inmunológicas en una cohorte de pacientes atendidos en el servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría, así como el número de infecciones y su severidad. Como objetivo secundario se propone una correlación entre la edad cronológica de los pacientes y las alteraciones inmunológicas.

Tipo de estudio. Cohorte, Prospectivo

Metodología. Se identificará a los pacientes con el diagnóstico de AT a través de la consulta externa y se les dará seguimiento mediante evolución clínica y estudios de laboratorio, que se solicitarán de acuerdo al abordaje ya establecido en el servicio: biometría hemática, citometría de flujo, niveles séricos de inmunoglobulinas incluyendo subclases de IgG, alfa-feto proteína, fragilidad cromosómica, anticuerpos antipolisacáridos, subpoblaciones de linfocitos B y T. Los pacientes estarán protocolizados con seguimiento cada 6 meses durante un periodo de 5 años. Análisis estadístico: Se hará un estudio descriptivo de los resultados obtenidos de cada uno de los estudios realizados, por medio de ANOVA, así como un análisis comparativo por medio de una prueba  $\chi^2$  lineal por lineal.



# INTRODUCCIÓN

## Generalidades

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) constituyen un grupo de enfermedades con etiologías diversas y que tienen en común un defecto cualitativo o cuantitativo del sistema inmunológico y que pueden traducirse clínicamente en una mayor susceptibilidad para padecer procesos infecciosos, oncológicos, autoinmunes y/o alérgicos. (1)

De acuerdo con la última clasificación de IDP publicada en junio de 2009, se reconocen ocho grupos de IDPs (2). Hasta la fecha se han descrito clínicamente más de 200 enfermedades consideradas como IDPs y sólo se ha identificado el defecto genético específico en 167 de ellas (3).

La incidencia de la mayoría de las inmunodeficiencias primarias es incierta en muchos países debido a la falta de registros nacionales, o la ausencia de informes por parte del gobierno en encuestas de salud (4). La incidencia general se ha calculado en aproximadamente 1/10,000 recién nacidos, sin considerar las deficiencias selectivas de IgA que afectan aproximadamente a 1/700 RN de raza caucásica, y las deficiencias de subclases de IgG (1). En Estados Unidos, se ha calculado una prevalencia de hasta 500.000 personas con una IDP, y cerca de 50.000 casos nuevos diagnosticados cada año. Las IDP parecen afectar hombres y mujeres por igual. En una encuesta a más de 2,700 pacientes realizada por la Fundación de Inmunodeficiencias, el 48% de los pacientes afectados eran varones y 52% eran mujeres (4).

En Latinoamérica, existe el grupo denominado LAGID (Grupo Latinoamericano de Inmunodeficiencias Primarias) constituido por 12 países desde 1993, con el objetivo de estudiar y difundir el conocimiento sobre las IDP. En 2009, LAGID se transformó en la “Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias” (LASID), que ya cuenta con un registro de inmunodeficiencias primarias en la región.

En México, se reconoce al Instituto Nacional de Pediatría como el centro mexicano de referencia para la atención de IDP. En el año 2002, este grupo publicó un trabajo de recopilación de pacientes que abarcó desde enero de 1970 a enero de 2001 (experiencia de 30 años), donde se identificaron 171 casos confirmados con diagnóstico de IDP, de los cuales 26 fueron inmunodeficiencias combinadas severas, 43 síndromes con deficiencia de anticuerpos, 62 inmunodeficiencias asociadas, 23 defectos de fagocitosis y 2 deficiencias de complemento (5).

El presente trabajo de investigación propone abordar en forma sistematizada a los pacientes con diagnóstico de AT que se reconoce como una de las inmunodeficiencias asociadas con síndromes bien definidos y como uno de los síndromes de fragilidad cromosómica (2).

## **Especificidades**

La Ataxia Telangiectasia (AT) es un síndrome descrito por primera vez en 1926 por Syllaba y Henner. Sin embargo, fue la publicación de la neuróloga Denise Louis Bar en 1941 la que tuvo mayor repercusión en el conocimiento de la enfermedad. La denominación “ataxia-telangiectasia” se dió en 1959. En 1988, Gatti y colaboradores identificaron la región cromosómica 11q22-23 como la implicada en este síndrome. En 1995, el grupo de Silo identificó en dicha región el gen mutado que origina la ataxia-telangiectasia (ATM). El producto de ese gen resultó ser una proteinquinasa con funciones de “señalización” que interviene en el control del ciclo celular, la recombinación de ADN, la apoptosis y reparación tras el daño del ADN. Dicha incapacidad para la reparación del DNA produce un acúmulo de rupturas cromosómicas, que finalmente llevarán a la muerte celular (6).

La AT es una enfermedad congénita, de origen genético, con afectación multisistémica y un patrón de herencia autosómico recesivo. Se caracteriza por daño neurológico progresivo, telangiectasias óculo-cutáneas y alteración de las respuestas inmunes tanto celulares como humorales que condicionan infecciones recurrentes principalmente a nivel de senos paranasales y pulmonar, así como predisposición elevada para padecer procesos oncológicos. La prevalencia de AT se ha estimado aproximadamente en 1 caso por cada 40 a 100 mil nacimientos, siendo los

portadores heterocigotos aparentemente sanos; 1 a 2% de la población es portadora (6,7,8), y afecta a ambos sexos por igual. La AT está presente en todas las razas y ciudades con una prevalencia variable. Esta variabilidad depende de los métodos diagnósticos y la frecuencia de consanguinidad, ya que ésta incrementa el riesgo por ser una enfermedad autosómica recesiva (6, 9).

La AT se caracteriza por daño neurológico progresivo especialmente a nivel de cerebelo, telangiectasias oculo-cutáneas (10), inmunodeficiencia de grados variables que involucra respuestas inmunes tanto celulares como humorales (11, 12).

La AT generalmente se diagnostica al iniciar la deambulaci3n, entre los 12 y los 18 meses de vida. Posteriormente aparece el nistagmo, apraxia oculomotora, disartria y disfagia (11, 13); para la edad de 10 a1os muchos de los pacientes pierden la capacidad de deambulaci3n aut3noma y se encuentran confinados a una silla de ruedas (14). La neuropatolog3a consiste en atrofia selectiva de la corteza cerebelar, la cual puede ser observada mediante resonancia magn3tica entre los 7 y 8 a1os de edad, debido a una degeneraci3n de las c3lulas en la capa granular y de las c3lulas de Purkinje. Algunos investigadores sugieren que el deterioro neurol3gico se correlaciona con la presencia de atrofia (9,15).

Las telangiectasias se vuelven aparentes despu3s del comienzo de la ataxia, entre los 2 y los 7 a1os de edad. Son frecuentes en la conjuntiva bulbar, pero pueden encontrarse tambi3n en las orejas, cuello y extremidades (11).

Otra caracter3stica cl3nica de la AT es una mayor susceptibilidad a infecciones, las cuales involucran m3s com3nmente a los pulmones y senos paranasales, provocadas por bacterias o virus. Las infecciones son un reflejo de la inmunodeficiencia de grado variable observada en la AT (11) y contribuyen a la mortalidad temprana en pacientes con esta patolog3a (16). Otro factor que puede contribuir a las infecciones pulmonares frecuentes es la alteraci3n en la mec3nica de la degluci3n condicionada por el da1o neurol3gico (11).

Una serie de 100 pacientes con AT del Centro Cl3nico de Johns Hopkins Medical Institutions report3: otitis media en 46%, sinusitis en 27%, bronquitis en 19% y

neumonías en 15% de los pacientes con AT. En otros estudios publicados se reportó que el 44% de los pacientes sufrieron infecciones sinopulmonares recurrentes (16).

Los pacientes con AT pueden presentar defectos tanto de linfocitos T como de linfocitos B. Se ha descrito un menor número de linfocitos T circulantes y un timo pequeño e inmaduro. La disminución de linfocitos T no siempre se ha relacionado con un aumento en la susceptibilidad del paciente a padecer infecciones.

La mayoría de los pacientes con AT producen respuestas de anticuerpos contra antígenos, pero algunas de estas respuestas pueden ser limitadas; entre las que se han descrito alteradas está la respuesta humoral a polisacáridos. En algunos casos, existen niveles anormales de inmunoglobulinas (IgA ausente en 70% de los pacientes, la IgE ausente en 80% de los pacientes) (11), también disminuye la IgG2, las isohemaglutininas y las respuestas de anticuerpos específicos (6). Por último los pacientes con AT tienen un mayor riesgo para desarrollar procesos oncológicos, particularmente del sistema inmunológico, tales como linfoma y leucemia (11).

El diagnóstico de la AT se realiza con base en los hallazgos clínicos característicos, y el apoyo por los resultados de análisis clínicos. Una vez que los síntomas clínicos se han mostrado obvios en un niño mayor o adulto joven, el diagnóstico es relativamente fácil. El período en el que es más difícil diagnosticar la AT es durante el período en el que aparecen por primera vez los síntomas neurológicos (infancia temprana) y en el que las telangiectasias típicas no han aparecido aún. La gran mayoría de los pacientes con AT (>95%) presentan niveles elevados de alfa-fetoproteína en suero. Otros métodos diagnósticos son el estudio de fragilidad cromosómica y la determinación del defecto genético molecular.(11).

La AT pertenece al grupo de síndromes de fragilidad cromosómica, y es causada por una mutación en el gen AT (ATM) que codifica una proteína importante para el control del ciclo celular y reparación del ADN posterior al daño. Más de 400 mutaciones del gen ATM han sido descritas (9).

Actualmente la AT es incurable y no hay una manera de disminuir la progresión de la enfermedad. El tratamiento actualmente descrito es sintomático y con medidas de sostén (9).

## **Planteamiento del problema**

La AT es un padecimiento degenerativo, hasta el momento mortal, que no cuenta con guías de práctica clínica validadas para el abordaje y manejo de los pacientes que la padecen, los cuales sólo reciben medidas de sostén para el deterioro neurológico y funcional, así como atención preventiva para la identificación oportuna de procesos oncológicos. En 2011, el Servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría realizó un estudio retrospectivo para describir alteraciones inmunológicas de los pacientes con AT, que abarcó desde 1977 a 2011, en donde se revisaron 145 expedientes, encontrando 35 registros que correspondían con el diagnóstico de AT. Sin embargo, en dichos expedientes no se logró integrar la información necesaria para definir el momento preciso en que se presentó la inmunodeficiencia celular y humoral descrita en la literatura para estos pacientes. En este proyecto se propone el seguimiento y registro prospectivo de los estudios solicitados a estos pacientes (biometría hemática, niveles séricos de inmunoglobulinas incluyendo subclases de IgG, citometría de flujo, anticuerpos antipolisacáridos, subpoblaciones de linfocitos T y B) así como el número y severidad de los procesos infecciosos presentados en el periodo entre las consultas de seguimiento. Los resultados permitirán describir las alteraciones inmunológicas para nuestra población, compararlas con las ya descritas en la literatura, y de ser posible, correlacionarlos con el número y severidad de procesos infecciosos, así como con la edad cronológica de presentación.

Con lo anterior se pretende describir el curso clínico de la enfermedad de manera prospectiva en cuanto a las alteraciones inmunológicas, tanto humoral como celular, la finalidad es determinar cuándo iniciar gammaglobulina sustitutiva.

## **Justificación**

El presente estudio se encuentra fundado en un estudio previo con el cual identificamos que no existen guías de práctica clínica validadas para el diagnóstico y seguimiento inmunológico de los pacientes con AT. La descripción propuesta en este trabajo permitirá tener mejores elementos de conocimiento sobre la enfermedad

en nuestra población y en un futuro, facilitará el avance en miras del diseño de dichas guías de práctica clínica.

En nuestro servicio se realizó un estudio retrospectivo en donde se incluyeron 35 registros de pacientes con el diagnóstico de Ataxia telangiectasia desde 1977 hasta la fecha actual, en el cual se encontró la presencia de infección de vías respiratorias superiores recurrentes posterior al diagnóstico que se reportaron en 20 pacientes. Sin embargo, no se encontró la información suficiente sobre las alteraciones inmunológicas de los pacientes con diagnóstico de AT.

El beneficio final que se espera de este estudio es el conocimiento de las alteraciones inmunológicas, su frecuencia y severidad en nuestra población, y su momento de presentación en relación con la edad cronológica de los pacientes. Dicho conocimiento puede facilitar en un futuro el diseño de guías de práctica clínica para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con AT y facilitará de igual manera la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas oportunas que permitan disminuir las complicaciones infecciosas en estos pacientes y en forma secundaria, mejorar su calidad de vida.

## **Objetivo General**

- Identificar las alteraciones inmunológicas (humoral y celular), el número y severidad de infecciones presentadas en forma cronológica de los pacientes con diagnóstico de Ataxia Telangiectasia en el Instituto Nacional de Pediatría.

## **Objetivo (s) específicos**

- Describir el número y severidad de infecciones, así como las alteraciones inmunológicas.
- Describir el momento de aparición de las alteraciones inmunológicas (humoral y celular).
- Correlacionar la edad cronológica de los pacientes con ataxia telangiectasia con las alteraciones inmunológicas.

## **Objetivo (s) específicos secundarios**

- Determinación de pruebas cuantitativas de funcionalidad inmunológica (anticuerpos antipolisacáridos, subpoblaciones de linfocitos B y T).

## **Diseño del estudio**

- Cohorte, prospectivo.

## **Población elegible**

- Pacientes pediátricos con diagnóstico de AT atendidos en el Servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría, que acepten mediante consentimiento informado su participación en el proyecto y, en menores de 10 años asentimiento informado. La recolección de datos se iniciará a partir de la fecha de aprobación del proyecto hasta 5 años posteriores.

## **Criterios de selección**

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de ataxia telangiectasia.
- Menores de 18 años al momento del diagnóstico.
- Cualquier sexo.
- Atendidos en el Servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría.
- Pacientes que cuenten con consentimiento informado o asentimiento.

### **Criterios de exclusión:**

Se excluirán los datos de laboratorio de los pacientes con diagnóstico de ataxia telangiectasia con procesos oncológicos, cuyo tratamiento pueda alterar los estudios inmunológicos a partir del inicio del tratamiento para la neoplasia.

### **Criterios de eliminación:**

Pacientes que no acudan a citas de control en la consulta externa del Servicio de Inmunología, y los que no puedan ser localizados mediante contacto telefónico para continuar su seguimiento.

### **Ubicación del estudio**

El estudio se realizará en el Instituto Nacional de Pediatría, en pacientes con diagnóstico de ataxia telangiectasia atendidos en el Servicio de Inmunología del 2012 al 2017.

### **VARIABLES**

| <b>VARIABLE</b>                              | <b>DEFINICION OPERATIVA</b>  | <b>TIPO DE VARIABLE</b>              |                                    |
|--|--|--------------------------------------|------------------------------------|
| Edad   | Tiempo que una persona ha vivido desde que nació expresada en meses  | Cuantitativa                         | Meses                              |
| Sexo   | Condición orgánica que distingue a un varón de una mujer. Conjunto de individuos que tienen un mismo sexo (femenino o masculino).                                    | Cualitativa<br>Nominal<br>Dicotómica | Femenino /<br>Masculino            |
| Edad al inicio de los síntomas               | Edad del paciente en meses en que inició con los síntomas. Para éste proyecto serán: Ataxia, telangiectasia ocular y cutánea, infecciones respiratorias recurrentes. | Cualitativa                          | Meses                              |
| Edad del diagnóstico                         | Edad en la cual se estableció el diagnóstico clínico de Ataxia y/o por fragilidad cromosómica y/o alfa-feto proteína elevada sin proceso oncológico concomitante.    | Cualitativa                          | Meses                              |
| Infecciones de vías respiratorias superiores | Número de eventos por unidad de tiempo consignados en la(s) nota(s) clínica(s)   | Cualitativa                          | No. Eventos durante el seguimiento |



|  |  |  |                                    |
|--|--|--|------------------------------------|
| Infecciones de vías respiratorias inferiores | Número de eventos por unidad de tiempo consignados en la(s) nota(s) clínica(s)   | Cualitativa                            | No. Eventos durante el seguimiento |
| Infecciones de vías urinarias                | Número de eventos por unidad de tiempo consignados en la(s) nota(s) clínica(s)   | Cuantitativa                           | No. Eventos durante el seguimiento |
| Fecha toma de muestra                        | Unidad de tiempo de seguimiento cronológicamente de las muestras   | Fecha                                  | dd/mm/aaaa                         |
| Leucopenia                                   | Se tomará en cuenta si presentó disminución en las cifras leucocitarias durante el tiempo de seguimiento cronológicamente  | Cualitativa<br>Nominal<br>Dicotómica.  | Si/No                              |
| Linfopenia                                   | Se tomará en cuenta si presentó disminución en las cifras linfocitarias durante el tiempo de seguimiento cronológicamente  | Cualitativa<br>Nominal,<br>Dicotómica. | Si/No                              |
| Neutropenia                                  | Se tomará en cuenta si presentó disminución en las cifras de neutrófilos durante el tiempo de seguimiento cronológicamente | Cualitativa<br>Nominal                 | Si/No                              |
| Niveles de IgG sérica *                      | Todas las cuantificaciones hechas a un sujeto durante el tiempo de seguimiento cronológicamente                            | Cuantitativa<br>continua               | Mg/dl                              |
|  |  | Cualitativa<br>Nominal<br>Dicotómica   | Si/No                              |
|  |  |  | Normal/alta/baja                   |
| Niveles de IgA sérica *                      | Todas las cuantificaciones hechas a un sujeto durante el tiempo de seguimiento cronológicamente.                           | Cuantitativa<br>continua               | Mg/dl                              |
|  |  | Cualitativa<br>Nominal<br>Dicotómica   | Si/No                              |
|  |  |  | Normal/alta/baja                   |
| Niveles de IgM sérica *                      | Todas las cuantificaciones hechas a un sujeto durante el tiempo de seguimiento cronológicamente                            | Cuantitativa<br>continua               | Mg/dl                              |
|  |  | Cualitativa<br>nominal,<br>dicotómica  | Si/No                              |
|  |  |  | Normal/alta/baja                   |

|  |  |                                |                                       |
|--|--|--------------------------------|---------------------------------------|
| Niveles de IgE sérica*                   | Todas las cuantificaciones hechas a un sujeto durante el tiempo de seguimiento cronológicamente  | Cuantitativa continua          | Mg/dl                                 |
|  |  | Cualitativa Nominal Dicotómica | Si/No                                 |
|  |  |                                | Normal/alta/baja                      |
| Neoplasia en AT                          | Se tomará en cuenta sólo si se diagnosticó o no proceso oncológico en el tiempo de seguimiento del paciente a partir del diagnóstico de AT | Cualitativa Nominal            | Presencia/Ausencia                    |
| Citometría                               | Todas las cuantificaciones hechas a un sujeto durante el tiempo de seguimiento cronológicamente  | Cuantitativa Continua          | mm3                                   |
| Alfa-fetoproteína                        | Todas las cuantificaciones hechas a un sujeto durante el tiempo de seguimiento cronológicamente  | Cuantitativa Continua          | Presencia/Ausencia                    |
| Subclases de Inmunoglobulinas            | Todas las cuantificaciones hechas a un sujeto durante el tiempo de seguimiento cronológicamente  | Cuantitativa Continua          | Mg/dl                                 |
| Anticuerpos a antígenos de polisacáridos | Todas las cuantificaciones hechas a un sujeto durante el tiempo de seguimiento cronológicamente  | Cuantitativa Continua          | Mg/dl                                 |
| Subpoblaciones de linfocitos T y B       | Todas las cuantificaciones hechas a un sujeto durante el tiempo de seguimiento cronológicamente  | Cuantitativa Continua          | Mm3                                   |
| Fragilidad cromosómica                   | Determinación hecha a un sujeto durante el tiempo de seguimiento cronológicamente  | Cuantitativa Nominal           | Presencia/Ausencia                    |
| Evolución                                | Determinación hecha a un sujeto durante el tiempo  | Cualitativa Nominal            | Vivo/muerto/perdido en el seguimiento |

- estas variables se convertirán en categóricas (alterado y no alterado y posteriormente en dicotómica , normal o alta y baja)

## **Metodología:**

1. Se identificará a los pacientes con el diagnóstico de Ataxia Telangiectasia (pacientes con daño neurológico más telangiectasias oculo-cutáneas, un historial de infecciones recurrentes y hallazgos inmunológicos típicos pueden ser sugerentes del diagnóstico, niveles elevados de alfa-fetoproteína en suero, descartándose causas oncológicas y fragilidad cromosómica) a través de la consulta externa de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría, y que asistan a consulta en el periodo del estudio. Se explicará en forma clara y extensa el proyecto a los pacientes y a sus padres, y en caso de aceptar su participación se solicitará la firma de consentimiento (y en su caso también de asentimiento informado en mayores de 10 años) en forma voluntaria.

2. La participación en el estudio consistirá en la captura de datos clínicos y de laboratorio a partir de su atención médica habitual y seguimiento por los servicios de Neurología y Oncología.

El seguimiento clínico se hará mediante un cuestionario acerca de los problemas médicos, signos y síntomas en el periodo de estudio, así como un registro de los datos de laboratorio a partir de los estudios solicitados de forma habitual para su atención y se solicitarán en un inicio: biometría hemática, citometría de flujo, niveles séricos de inmunoglobulinas incluyendo subclases de IgG, alfa-feto proteína, fragilidad cromosómica, anticuerpos antipolisacáridos, subpoblaciones de Linfocitos T y B de acuerdo al (Anexo I). La toma de estudios de laboratorio se realizará en toma de productos del Instituto Nacional de Pediatría, posteriormente se recolectarán en hoja de captura (Anexo II) y posteriormente en una base de datos en una computadora personal con seguridad por medio de clave personal a la cual solo tendrán acceso los investigadores. En aquellos pacientes que presenten infecciones de repetición, se realizará determinación de Subclases de IgG y determinación de anticuerpos a antígenos polisacáridos.

Estos pacientes estarán protocolizados con seguimiento cada 6 meses por un periodo de 5 años. Se mantendrá en todo momento la confidencialidad de los datos. Estos estudios se realizarán con el propósito de identificar en qué momento

presentan alteraciones en la inmunidad humoral y celular para intervenir oportunamente, con la finalidad de prevenir procesos infecciosos, disminuir complicaciones asociadas a infección y mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Esto se podría lograr por ejemplo, mediante la administración de dosis sustitutiva de Gammaglobulina Intravenosa.

3. Los pacientes que no acepten integrarse al protocolo de estudio deberán de estar en seguimiento al igual que todos los pacientes, con el propósito de identificar las alteraciones inmunológicas.

4. Los pacientes que lleguen a estar hospitalizados durante el periodo de estudio, se le informara al Dr. Alonso Gutiérrez Hernández (responsable del protocolo), del ingreso de estos pacientes, con la finalidad de dar seguimiento.

5. Para todos los pacientes que se encuentren dentro del protocolo, el Instituto Nacional de Pediatría asumirá los costos de los estudios realizados durante el mismo.

6. En la base de datos se tendrán los números telefónicos de los pacientes, y de esta manera se localizarán cuando no acudan a sus consultas de seguimiento y se realizarán como límite máximo tres llamadas telefónicas.

### **Análisis estadístico.**

Se harán cortes anuales de la información, haciendo con ellos un estudio descriptivo de los resultados obtenidos de cada uno de los estudios realizados por cada objetivo del protocolo:

1.- Describir la condición clínica del pacientes, con análisis comparativo por medio de una prueba  $\chi^2$  lineal por lineal.

|                       |                            |                    |                        |
|-----------------------|----------------------------|--------------------|------------------------|
|                       | Alteraciones inmunológicas | Alfa-feto proteína | Fragilidad cromosómica |
| Ataxia telangiectasia | Si/No                      | Si/No              | Si/No                  |

2.- Describir las alteraciones inmunológicas, con análisis comparativo al inicio y a los 5 años por medio de una prueba Wilcoxon un análisis parcial de los datos comparando las variables cualitativas (neutropenia, linfopenia, leucopenia, etc.) y posteriormente con una prueba de Mc Nemar para las Inmunoglobulinas , alteradas o no alteradas y después ordinal dicotómica normal, alta, baja.

|                            |            |            |             |                  |                  |                  |
|----------------------------|------------|------------|-------------|------------------|------------------|------------------|
| Alteraciones inmunológicas | Leucopenia | Linfopenia | Neutropenia | IgG*             | IgA*             | IgM*             |
|                            | Si/No      | Si/No      | Si/No       | Si/No            | Si/No            | Si/No            |
|                            |            |            |             | Normal/alta/baja | Normal/alta/baja | Normal/alta/baja |

\* estas variables se convertirán en categóricas (alterado y no alterado y posteriormente en dicotómica , normal o alta y baja)

3.- Correlacionar el curso clínico y/o alteraciones inmunológicas y éstas con el tiempo (ANOVA) relacionada.

|                            |             |          | 6 meses | 12 meses | 18 meses | 24 meses | 30 meses | 36 meses | 42 meses | 48 meses | 54 meses | 60 meses |
|----------------------------|-------------|----------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Alteraciones inmunológicas | Edad inicio | Edad Dx. |         |          |          |          |          |          |          |          |          |          |
|                            |             |          |         |          |          |          |          |          |          |          |          |          |

## Consideraciones éticas

Con base en el Artículo 17 de la Ley General de Salud en materia de Investigación en Seres Humanos: es riesgo mínimo, ya que se trata de un trabajo prospectivo que emplea el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran extracción de sangre por punción venosa, y se guardará la confidencialidad de los

datos protegiendo la identidad de los pacientes en todo momento por lo que no se manejarán nombres ni domicilios, y será necesario un consentimiento informado para la autorización de este protocolo, y en mayores de 10 años asentimiento informado.

## **CRONOGRAMA 1**

|  | 2 | 1er.     | 2°.      | 1er.     | 2°.      | 1er.     | 2°.      | 1er.     | 2°.      | 1er.     | 2°.      |
|--|---|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|  | 0 | Semestre | Semestre | Semestre | Semestre | Semestre | Semestre | Semestre | Semestre | Semestre | Semestre |
|  | 1 | 2013     | 2013     | 2014     | 2014     | 2015     | 2015     | 2016     | 2016     | 2017     | 2017     |
|  | 2 |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |
| Diagnóstico de ataxia telangiectasia   |   |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |
| Realización de<br>BH, Citometria de flujo,<br>Inmunoglobulinas<br>Alfa fetoproteína<br>Fragilidad cromosómica<br>(inicio, cada 6 meses y 12 meses) |   |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |
| Citas de control<br>Cada 6 y 12 meses  |   |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |
| Si no acude a citas<br>de control se realizarán  |   |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| llamadas telefónicas (máximo 3)                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Identificación de alteraciones humorales y celulares |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Pacientes hospitalizados                             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Captura de datos                                     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

Nota: todas las fechas del cronograma serán modificables a partir de la aprobación del protocolo.

## CRONOGRAMA 2

|                          | Mar-<br>mayo<br>2012 | abril<br>2012 | abril<br>2012 | agosto<br>2012<br>a<br>agosto<br>2017 | agosto<br>2017 | Sept<br>2017 | Sept<br>2017 | Oct<br>2017I |
|--------------------------|----------------------|---------------|---------------|---------------------------------------|----------------|--------------|--------------|--------------|
| Diseño del estudio       |                      |               |               |                                       |                |              |              |              |
| Ensamblado del protocolo |                      |               |               |                                       |                |              |              |              |

|   |  |  |  |  |  |  |  |  |
|---|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Revisión por el comité<br>Investigación |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Revisión por el comité<br>Ética         |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Captura de datos                        |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Análisis estadístico                    |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Redacción de resultados                 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Redacción de discusión                  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Redacción de conclusiones               |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Publicación de resultados               |  |  |  |  |  |  |  |  |

Nota: todas las fechas del cronograma serán modificables a partir de la aprobación del protocolo.



## BIBLIOGRAFÍA

- 1). Ortega Martos L., López Medina JA, Peña Ortega JA. Diagnóstico clínico de las inmunodeficiencias primarias. *Vox Pediátrica* 2000;(89) 2: 30-34.
- 2). Notarangelo Luigi D, Fischer Alain, Geha Raif S, Casanova Jean-Laurent, Chapel Helen, Conley Mary Ellen, et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124(8):1161-78.
- 3). Crina Samarghitean, Csaba Ortutay, and Mauno Vihinen. Systematic Classification of Primary Immunodeficiencies Based on Clinical, Pathological and Laboratory Parameters. *J. Immunol.* 2009; 183(12): 7569-7575.
- 4). Megan Cooper A, Pommering Thomas I, Katalin Korányi M. Primary Immunodeficiencies. *Am Fam Physician* 2003; 34 (68):2001-11.
- 5). García-Cruz ML, Camacho R, Ortega-Martell JA, Berrón-Pérez R, Espinosa-Rosales F, Hernández-Bautista V, Rojas-Garrido A. Registro de inmunodeficiencias primarias en pacientes mexicanos en una institución de tercer nivel: experiencia de 30 años. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas.* 2002;12(2): 74-80.
- 6) Delfino Marcos, Bruzzone Rina, Rey Andrea, Delfino Aurora, Pérez Ma. Catalina Ataxia-telangiectasia (síndrome de Louis-Bar). *Arch Pediatr Urug* 2006; 77(2): 154-158.
- 7) Gatti RA, Scriver CR, Beaudat AL, Sly WS. Ataxia-telangiectasia. In: *Metabolic and Molecular Basis of Inherited Diseases.* 8ª ed. New York: McGraw-Hill, 2001: 705-32.
- 8) Sanal O, Lange E, Telatar M, Sobel E, Salazar-Novak J, Ersoy F, et al. Ataxia-telangiectasia : linkage analysis of chromosome 11q22-23 markers in Turkish families. (OMIM 208900) *FASEB J* 1992; 12 (6): 2848-52.
- 9). Claret Teruel G, Giner Muñoz MT, Plaza Marín AM, Martín Mateos MA, Piquer Gibert M, Sierra Martínez JI. Variability of immunodeficiency associated with ataxia telangiectasia and clinical evolution in 12 affected patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 24 (16): 615–618.
- 10). Bott L, Lebreton JP, Thumerelle C, Cuvellier JC, Deschildre A, Sardet. A Lung disease in ataxia-telangiectasia. *Acta Pediátrica.* 2007; 34 (96),1021–1024.
- 11).Andrew Dahl A, Calonje Diego, El-Harazi Sherif M, Ataxia – Telangiectasia. Updated. 2010;7(20): 632-642.
- 12) Kai-Martin Thoms, Christiane Kuschal and Steffen Emmert. Lessons learned from DNA repair defective syndromes. *Experimental Dermatology*, 109 (16), 532–544.
- 13). Dawson D. Recessive ataxia with ocular motor apraxia. *Arch*

Neurol 2001; 58 (2): 173-4.

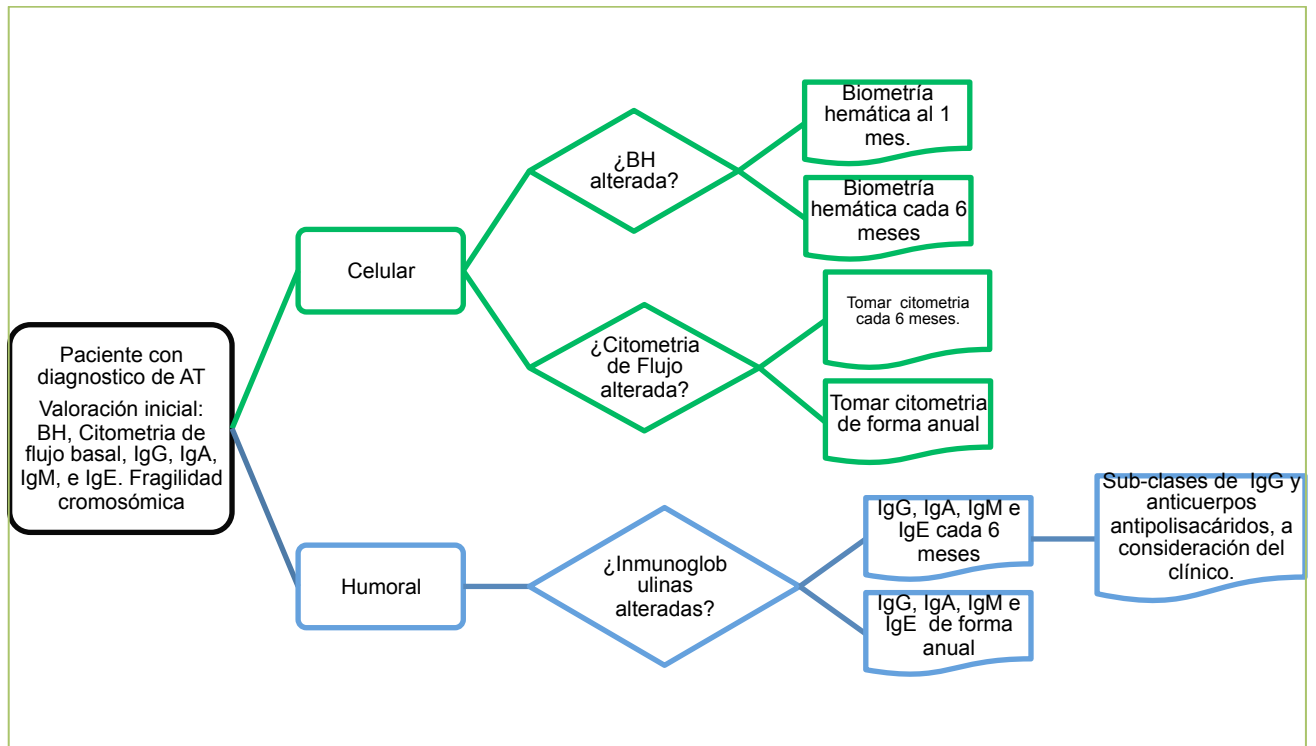
14). Lindsay Ball G, Wei Xia O. Molecular basis of ataxia telangiectasia and related diseases. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2005 ; 26 (8): 897–907.

15). Tavani F, Zimmerman R A, Berry GT, Sullivan K, Gatti R, Bingham P. Ataxia telangiectasia: the pattern of cerebellar atrophy on MRI. *Neuroradiology*. 2003;34 (45): 315–9.

16). Davies Graham, E. Update on the management of the immunodeficiency in ataxia-telangiectasia. *Expert Review of clinical immunology*, 2009;123(5): 565-567.

## Anexo I

### ALGORITMO DE SEGUIMIENTO PARA PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ATAXIA TELANGIECTASIA



## Anexo II

### Hoja de Captura de Datos

Análisis prospectivo del comportamiento inmunológico de los pacientes con ataxia telangiectasia atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría

|  |            |
|--|------------|
|  |            |
| No. Expediente:  |            |
| Edad:  |            |
| Sexo:  |            |
| Edad al inicio de síntomas:  |            |
| Edad al diagnóstico:   |            |
| Infecciones del tracto respiratorio superior:<br>En los últimos 6 meses ¿cuántas infecciones de vías aéreas superiores ha presentando?           |            |
| Infecciones del tracto respiratorio inferior<br>En los últimos 6 meses ¿cuántas infecciones de vías aéreas superiores inferiores ha presentando? |            |
| Infecciones de vías urinarias<br>En los últimos 6 meses ¿cuántas infecciones de vías urinarias ha presentando?                                   |            |
| Leucopenia   | Si      No |
| Fecha de toma(s)   |            |
| Linfopenia   | Si      No |
| Fecha de toma(s)   |            |

|   |            |      |        |              |
|---|------------|------|--------|--------------|
| Neutropenia                                 | Si      No |      |        |              |
| Fecha de toma(s)                            |            |      |        |              |
| Niveles de Citometría de flujo              |            |      |        |              |
| Fecha de toma(s)                            |            |      |        |              |
| Niveles séricos de IgG                      |            |      | SI     | No           |
| Fecha de toma(s)                            |            |      | Normal | Alta    Baja |
| mg/dL                                       |            |      |        |              |
| Niveles séricos de IgA                      |            |      | SI     | No           |
| Fecha de toma (s)                           |            |      | Normal | Alta    Baja |
| mg/dL                                       |            |      |        |              |
| Niveles séricos de IgM                      |            |      | SI     | No           |
| Fecha de toma(s)                            |            |      | Normal | Alta    Baja |
| mg/dL                                       |            |      |        |              |
| Niveles séricos de IgE                      |            |      | SI     | No           |
| Fecha de toma (s)                           |            |      | Normal | Alta    Baja |
| mg/dL                                       |            |      |        |              |
| Niveles séricos de alfa feto proteína ng/ml |            |      |        |              |
| Fecha de toma(s)                            |            |      |        |              |
| Subclases de IgG                            | IgG1       | IgG2 | IgG3   | IgG4         |
| Subpoblaciones de linfocitos T y B          |            |      |        |              |
| Anticuerpos antipolisacáridos               |            |      |        |              |
| Fragilidad cromosómica                      | Si:        |      | No:    |              |

|                             |     |     |
|-----------------------------|-----|-----|
| Fecha de toma               |     |     |
| Proceso oncológico presente | Si: | No: |
| Muerte                      | Si: | No: |

## Anexo III

### Carta de consentimiento informado

**Procedencia:** Instituto Nacional de Pediatría \_\_\_\_\_ **No Control** \_\_\_\_\_  
México, D.F., a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

---

Yo: \_\_\_\_\_

Por medio del presente, como responsable legal, acepto la participación de mi hijo (a):

---

Con número de expediente \_\_\_\_\_

en el Proyecto de Investigación titulado: "Análisis prospectivo del comportamiento inmunológico de los pacientes con ataxia telangiectasia atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría".

Registrado ante el Comité local de Investigación en salud con el No.

El objetivo de este estudio es establecer el curso clínico (humoral y celular) y con esto la toma de decisiones oportunas para mejorar la calidad de vida de los pacientes enviados al Servicio de la Consulta Externa de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría con el Diagnóstico de Ataxia-Telangiectasia. Se me ha explicado que la participación de mi hijo (a) consistirá en la realización de determinaciones de biometría hemática, citometría de flujo, alfa feto proteína, inmunoglobulinas, fragilidad cromosómica, que consiste en la toma de estudios de laboratorio en toma de productos del Instituto Nacional de Pediatría y posteriormente por medio del expediente clínico, los resultados serán incorporados en una base de datos para su posterior interpretación por los investigadores, siendo estos pacientes protocolizados con seguimiento cada seis meses según se requieran. Estos estudios se realizarán con la finalidad de identificar en qué momento presentan alteraciones en la inmunidad humoral y celular para intervenir oportunamente (por ejemplo, con dosis de sustitución de Gammaglobulina Intravenosa), con la finalidad de prevenir procesos infecciosos, disminuir complicaciones asociadas a infección y mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Los resultados obtenidos se manejarán con confidencialidad por parte de los investigadores.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios de la participación de mi hijo (a) derivados en el estudio, que son los siguientes: riesgo mínimo.

El investigador principal se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier otro asunto relacionado con la investigación.

Entiendo que me reservo el derecho de retirar a mi hijo (a) del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que por ello afecte la atención médica que recibo del Instituto Nacional de Pediatría.

El investigador principal me ha dado seguridades de que no se identificará a mi hijo (a) en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con la privacidad de mi hijo (a) serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque pudiera hacerme cambiar de parecer al respecto de mi permanencia en el mismo.

Este estudio no tiene costo alguno y de igual forma no recibiré remuneración alguna por los resultados que de él resulten; si usted tiene duda antes de aceptar o durante el desarrollo del estudio, el Dr. Alonso Gutiérrez Hernández está en la disposición de aclarar y explicar cualquier duda relacionada a la participación de su hijo (a) en el estudio. Si hay duda en cuanto a la autorización del proyecto puede llamar a en la disposición de aclarar sus dudas la Dra. Matilde Ruíz García presidenta del comité de ética del Instituto Nacional de Pediatría. Al telefono 10840900 Ext- 1227, en los siguientes horarios: 09 a 14 horas de Lunes a Viernes.

He leído este formato de consentimiento. He tenido la oportunidad de formular preguntas y éstas han sido contestadas. Entiendo que la participación de mi hijo(a) es voluntaria. Acepto que mi hijo(a) participe en el estudio y doy permiso para que se use y comparta la información referente a mi hijo(a) como se describe en este formato. Puedo elegir que mi hijo(a) no participe en el estudio o que lo abandone en cualquier momento, comunicándolo al encargado del Protocolo. Podría ser que mi hijo(a) tenga que abandonar el estudio sin mi consentimiento en caso de requerir otro tratamiento.



Nombre y firma del Padre, Madre o Tutor (ambos padres)      Fecha

---

Nombre y firma del Padre, Madre o Tutor (ambos padres)      Fecha

---

Nombre y firma de la persona que conduce la revisión del Consentimiento

Nombre y firma de Testigo \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Relación que tiene con el voluntario \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

Nombre y firma de Testigo \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Relación que tiene con el voluntario \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

Recibí copia de este consentimiento

\_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_  
Nombre y firma

## Anexo IV

### Carta de asentimiento informado

**Procedencia:** Instituto Nacional de Pediatría \_\_\_\_\_ **No Control** \_\_\_\_\_  
México, D.F., a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

---

Yo: \_\_\_\_\_

Por medio del presente, acepto la participación

---

Con número de expediente \_\_\_\_\_

en el Proyecto de Investigación titulado: Análisis prospectivo del comportamiento inmunológico de los pacientes con ataxia telangiectasia atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría

Registrado ante el Comité local de Investigación en salud con el No.

El objetivo de este estudio es establecer el curso clínico ( humoral y celular) y con esto la toma de decisiones oportunas para mejorar la calidad de vida de los pacientes enviados al servicio de la Consulta Externa de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría con el Diagnóstico de Ataxia Telangiectasia Se me ha explicado que consistirá en la realización de determinaciones de biometría hemática, citometria de flujo, alfa feto proteína, inmunoglobulinas, fragilidad cromosómica, que consiste en la toma de estudios de laboratorio en toma de productos del Instituto Nacional de Pediatría y posteriormente por medio del expediente clínico , los resultados serán incorporados en una base de datos para su posterior interpretación por los investigadores, siendo estos pacientes protocolizados con seguimiento cada seis meses según se requieran. Estos estudios se realizarán con la finalidad de identificar en que momento presentan alteraciones en la inmunidad humoral y celular para intervenir oportunamente (por ejemplo con dosis de sustitución de Gammaglobulina Intravenosa), con la finalidad de prevenir procesos infecciosos, disminuir complicaciones asociadas a infección y mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Los resultados obtenidos se manejaran con confidencialidad por parte de los investigadores.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios de mi participación derivados en el estudio.

El investigador principal se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier otro asunto relacionado con la investigación.

El investigador principal me ha dado seguridades de que los datos relacionados serán manejados en forma confidencial.

Este estudio no tiene costo alguno y de igual forma no recibiré remuneración alguna por los resultados que de él resulten; si tengo duda antes de aceptar o durante el desarrollo del estudio el Dr. Alonso Gutiérrez Hernández están en la disposición de aclarar y explicarle cualquier duda relacionada a la participación de su hijo (a) en el estudio. Si hay duda en cuanto a la autorización del proyecto puede llamar a en la disposición de aclarar sus dudas la Dra. Matilde Ruíz García presidenta del comité de ética del Instituto Nacional de Pediatría. Al telefono 10840900 Ext- 1227, en los siguientes horarios: 09 a 14 horas de Lunes a Viernes.

He leído este formato de asentimiento. He tenido la oportunidad de formular preguntas y éstas han sido contestadas. Entiendo que mi participación es voluntaria.

\_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_  
Nombre del niño (o del participante)

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del Padre, Madre o Tutor (ambos padres)      Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del Padre, Madre o Tutor (ambos padres)      Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de la persona que conduce la revisión del Consentimiento

Nombre y firma de Testigo \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Relación que tiene con el voluntario \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

Nombre y firma de Testigo \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Relación que tiene con el voluntario \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

Recibí copia de este consentimiento

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma

Fecha \_\_\_\_\_