|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **INSTITUTO SALVADOREÑO DEL SEGURO SOCIAL****DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA** |  |

**INFORME FINAL DE INVESTIGACIÓN**

**“RESULTADOS TERAPEUTICOS EN PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CELULAS GRANDES B CON EL USO DE RITUXIMAB EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGIA DEL INSTITUTO SALVADOREÑO DEL SEGURO SOCIAL DEL AÑO 2005 A 2007 CON SEGUIMIENTO DE TRES AÑOS."**

**Elaborada por:**

**Dr. Luis Ernesto Hernández Prudencio**

**Residente de Tercer Año de Medicina Interna**

**Asesor de Tema:**

**Dr. Milton Carranza**

**Hematólogo (Jefe en funciones de servicio de Hematología)**

**Para optar al:**

**Título de Especialización en**

**Medicina Interna.**

**San Salvador, El Salvador, Octubre 2011**

**INDICE**

|  |  |
| --- | --- |
| **Índice** | **1** |
| **Resumen** | **2** |
| 1. **Planteamiento del problema.**
 | **3** |
| 1. **Justificación**
 | **4** |
| 1. **Objetivo General y Específicos**
 | **5** |
| 1. **Marca teórico.**
 | **6** |
| 1. **Metodología**
 | **15** |
| 1. **Resultados**
 | **22** |
| 1. **Discusión**
 | **24** |
| 1. **Conclusiones**
 | **26** |
| 1. **Bibliografía**
 | **27** |
| 1. **Anexos**
 | **28** |
| 1. **Cronograma**
 | **41** |

**RESUMEN**

El anticuerpo monoclonal anti CD-20 ha estado disponible para uso clínico desde hace diez años, en el Instituto Salvadoreño del Seguro Social su uso fue iniciado desde el año 2004, sin embargo no se cuentan con datos estadísticos de tasa de curación, remisión, y sobrevida, recaídas y efectos adversos asociados a la terapéutica.

A nivel mundial existen múltiples estudios que avalan el éxito en la remisión completa, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global. En El Instituto Salvadoreño del Seguro Social no existen datos que sustenten el éxito terapéutico como en otras esferas mundiales, es por esta razón que la investigación se enfocara a obtención de datos reales y propios que generan un precedente para futuras investigaciones.

Se revisaron expedientes de pacientes asegurados con linfoma no Hodking que se sometieron a terapia con Rituximab en el periodo de tiempo de uno de enero de 2005 al treinta y uno de diciembre de 2009 y seguimiento a dos años, posteriormente se analizaran las variantes que darán respuesta a los objetivos antes propuestos.

1. **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El linfoma no Hodgkin tiene en nivel de incidencia del 4% de toda la neoplasia documentado en Estados Unidos. En Instituto Salvadoreño del Seguro Social la tasa de prevalencia e incidencia de pacientes con Linfoma no Hodgkin es a la fecha conocida según datos del registro de tumores. Antiguamente el protocolo de tratamiento de los linfomas solo era quimioterapia con CHOP (Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina y Prednisona) o CVP (Ciclofosfamida, Vincristina y Prednisona), sin embargo con el advenimiento de terapias biológicas como los anticuerpos monoclonales anti CD-20 se ha revolucionado el manejo y la mejoría de sobrevida de los linfomas de células pequeñas o grandes.

El Rituximab cuando fue utilizado solamente como monoterapia en linfomas indolentes en recaída o en linfomas no Hodgkin agresivos en recaída, mostró una tasa de remisión del 50%; sin embargo en pacientes que se sometieron a terapia sola con CHOP vs CHOP-R (ciclofosfamida, doxorrubicina, Vincristina mas Rituximab) el porcentaje de remisión fue de 63% y 73% respectivamente, así como también la supervivencia a 2 años fue 70% y 53% respectivamente.

En el Instituto Salvadoreño del Seguro Social, el Rituximab se inició como terapia de tratamiento a partir del 2005, sin embargo, no se cuentan con datos estadísticos que apoyen la efectividad de este producto en el manejo de esta enfermedad para aquellos pacientes sometidos a dicha terapia, es por tal razón que en esta investigación se pretende identificar el porcentaje de remisión completa, recaída y sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global en pacientes con linfoma difuso de células grandes B tratados con Rituximab, comparando los resultados con los de otros estudios publicados a nivel mundial. Partiendo del hecho de que la efectividad total de este tratamiento se mide en un periodo de seguimiento de tres a cinco años.

Dado que estas terapia resultan de alto costo en términos económicos y bajo en el contexto de que no se disponen de datos reales del impacto de este fármaco en nuestra población asegurada, vale la pena dar un aporte real que sustente el uso universal de dicho medicamento en aquellos que lo necesiten; así como también contar con datos institucionales que favorezca su uso.

1. **JUSTIFICACION.**

Como se ha descrito previamente que no existen datos de los porcentajes de remisión, recaída y sobrevida previo a Rituximab y posterior a este, es por esta razón que en este protocolo se pretende resolver dichos vacios y documentar el impacto de éxito o fracaso en la terapéutica de Rituximab en la población asegurada con linfomas difuso de células grandes B que se sometieron a dicha terapia en el servicio de oncología del seguro social del año 2005 a 2007, para ello se le dará seguimiento a uno, dos y cinco años posterior a la terapia y comparar si las estadística obtenidas en nuestro protocolo se asemejan a los porcentajes de éxito de remisión completa, recaídas y tiempo libre de enfermedad que ya están descritos a nivel mundial y así dar aporte real a nuestra institución con dicha terapéutica.

1. **OBJETIVOS**

OBJETIVO GENERAL

* Demostrar la remisión completa, parcial, no remisión, sobrevida libre de enfermedad, sobrevida global, efectos adversos y recaída de la enfermedad en pacientes asegurados de 18 a 75 años con Linfoma difuso de células grandes B que se les administro Rituximab en el servicio de Hematología del Instituto Salvadoreño del Seguro Social en el periodo de tiempo del 2005 a 2009 con seguimiento a dos años.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Caracterizar el Estadio Ann Arbor, Índice Pronostico Internacional del Linfoma no Hodgkin Agresivo y Escala de desempeño del Grupo Cooperativo de Oncología del Este del linfoma difuso de células B grandes.
2. Determinar el porcentaje de remisión completa, parcial y no remisión de la enfermedad del linfoma difuso de células B grandes con el uso de Rituximab después de seis meses tratamiento.
3. Establecer el porcentaje sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global a uno, res y cinco años post terapia con Rituximab en linfoma difuso de células B grandes.
4. Demostrar el porcentaje de recaídas del linfoma difuso de células B grandes tratados con Rituximab a uno, tres y cinco.
5. Describir los principales efectos adversos en el uso de Rituximab.
6. **MARCO TEÓRICO**

El anticuerpo monoclonal anti CD-20 ha estado disponible para uso clínico desde 10 años. Fue el primer anticuerpo monoclonal aprobado por FDA para el tratamiento del cáncer en 1997 inicialmente en pacientes con linfoma indolente en recaída. Hasta la fecha más de 350,000 pacientes en el mundo se han beneficiado.

Cuando es usado como agente único induce respuesta en 50% de pacientes con linfoma indolente en recaída y en un tercio de linfomas no Hodgkin agresivo en recaída. Al administrarlo a pacientes con linfoma indolente que no han recibido tratamiento previo el porcentaje de respuesta se mejoro importante como también la sobrevida libre de enfermedades. Desde 1999 se ha usado en combinación con quimioterapia, en linfomas indolentes y en linfomas agresivos.

Según estudio randomizado de German Low Grade Lymphoma Study Group en linfoma Folicular bajo grado se demostró, que el uso de Mabthera prolonga la sobre vida libre de enfermedad y sobrevida global, aunque no hubo diferencia en el porcentaje de respuesta. EL CHOP-R no es único esquema útil en este tipo de pacientes. El estudio randomizado multicentrico conducido por Marcus R. Imrie K. demuestra la utilidad del CVP combinado con Rituximab.

No está claro cuál es la mejor manera de utilizar el Rituximab en los linfomas indolentes sin embargo Hainsworh JD realizo un estudio que favorece el mantenimiento con Rituximab sobre el re tratamiento con el Rituximab en la recaída.

Estudios iniciales demostraron la utilidad del CHOP-R en linfomas agresivo. Hay 3 estudios randomizados que corroboran los hallazgos iníciales. El grupo GELA en pacientes mayores de 60 años reporto un porcentaje de respuesta del 73% en el grupo CHOP-R y un 63% pacientes solo con CHOP, la sobrevida libre de eventos fue mayor en el primer grupo. La sobrevida global a los 2 años fue el 70% y 53% respectivamente estudio reporto mayor beneficio en pacientes con enfermedad de bajo riesgo. En ASCO 2004 se reporto la actualización a los 3 años con una sobrevida libre de eventos del 53% y 35% y sobrevida global de 62% 51% respectivamente. En el intergroup study E4494 no se demostró diferencia en la fase de inducción con respecto a la tasa de respuesta global pero si demostró ventaja significativa en el tiempo de falla terapéutica y la sobreviva global. El (MinT) en 326 pacientes menores de 60 años cuyos datos fueron presentados en Asco 2004 abstrac #6500) reporta resultados prometedores para este grupo de pacientes con LNH agresivo de riesgo bajo. En conclusión la combinación de Chop con Rituximab resulta en mayores porcentajes de respuestas completas, menores porcentajes de caída, prolongación de la sobrevida con toxicidad adicional mínima conservando la intensidad de la dosis del esquema quimioterapia independiente de la edad y el grupo de riesgo.

Es tal el impacto de los estudios que ha sido aprobado por la FDA en primera línea en combinación con CHOP para pacientes con linfomas de bajo grado y agresivos y es considerado actualmente como el tratamiento Standard para este grupo de pacientes. Hay estudios recientemente que le dan a esta combinación una favorable relación costo/ efectividad.

**NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACEUTICO Y MECANISMO DE ACCION**

NOMBRE: RITUXIMAB (MABTHERA) de la casa Roche

Presentación Farmacéutica

* Vial de concentrado de solución de 100 MG en 10 ML (10 MG por ml)
* Vial de concentrado de solución de 500 MG en 50ML (10 MG por ml)

**Mecanismo de Acción de Rituximab**: es un anticuerpo monoclonal quimérico murrino/ humano, dirigido contra antígenos CD20 encontrado en la superficie de linfocitos normales linfocitos B malignos. Se une específicamente al antígeno de transmenbrana CD20, localizada en los linfocitos PRE B y B maduros El antígeno es expresado en más del 95% de todos los Linfomas no Hoggkin de células B El antígeno CD 20 está implicado en la iniciación y diferenciación del ciclo celular. Se ha demostrado en líneas celulares de linfoma que el Rituximab es capaz de inducir apoptosis celular incluye:

1. Citotoxicidad dependiente del complemento (CDC)
2. Citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo (ADCC) medida por uno más de los receptores Fc.

**FARMACOCINETICA**

Los niveles séricos y vida media dependen de la cantidad de dosis y el número de dosis. Tras la cuarta infusión, las cifras de semivida sérica, Cmax y aclaramiento sérico fueron respectivamente de 189,9 h, 480,7 u/ml y 0,01451 1/h Las condiciones Séricas de Rituximab fueron más altas en los pacientes respondedores, con una diferencia estadísticamente significativa. Por regla general el Rituximab fue detectable durante 3-6 meses. La medicina de recuento de célula B periféricas cayo sensiblemente por debajo del valor normal después de la primera dosis, para empezar a recuperarse al cabo de 6 meses y normalizarse después de 9-12 meses de terminado el tratamiento. Distribución. Se detecta en células linfoides en el timo, la pulpa blanca en el bazo y en la mayoría de linfocitos b de sangre periférica y de los ganglios linfáticos.

Conservación: Los viales deben ser almacenados entre 2 y 8 grados centígrados, y deben de estar protegidos de la luz solar directa.

La solución para infusión ya preparada de Mabthera debe ser usada inmediatamente luego de ser diluida y son estables por 12 horas a temperatura ambiente. Si es necesario la solución preparada puede ser almacenada en refrigeración a 2 y 8 grados centígrados y son químicamente estables hasta por 24 horas.

**POBLACION BENEFICIADA CON EL MEDICAMENTO**

Derechohabientes del ISSS con diagnostico de linfoma no Hodgkin CD20 positiva, que cumplan los criterios de selección establecidos en esta “Guía Terapéutica”.

Ha sido aprobado por la FDA para uso en tratamientos en humanos, desde Diciembre de 1997.

**ANTECEDENTES DE USO CLINICO**

En el ISSS como en otros países el linfoma es la quinta causa más frecuente de cáncer.

Anualmente se reporta por el registro de tumores del hospital de oncología un promedio de 77 pacientes nuevos con linfoma no Hodgkin la mayoría de estos (80%, 61 pacientes) son linfomas agresivos de células grandes. Se estima que un promedio de 35 pacientes anuales serán candidatos a ser tratados con Rituximab, según protocolo. En el servicio de hematología se ha utilizado este medicamento desde hace 4 años con buenos resultados principalmente en los pacientes que se ha utilizado de primera línea.

**CRITERIOS DE SELECCIÓN**

* Linfoma de bajo grado de malignidad

De primera línea en combinación con CVP

Primera recaída o refractaria que no hayan recibido previamente el anticuerpo anti CD-20 en combinación con CHOP estadio II – IV.

CD20 (+) confirmado.

* Linfoma No Hodking grado intermedio y/o alto de malignidad, de primera línea en combinación con quimioterapia (CHOP) y que sean de riesgo bajo. Bajo intermedio e intermedio alto. (Índice de pronostico Internacional, IPI).

En su primera o segunda recaída que no hayan recibido previamente el anticuerpo anti CD20 en combinación con quimioterapia de rescate (MINE, ESHAP, DHAP, Mini- BEAM)

CD20 (+) confirmado.

* KARNOFSKY = 70 A 100%. ECOG =0 a 2
* Edad = entre 18 y 75 años
* Sintomático
* Pruebas de función renal = adecuada a su edad.
* Tes de ac. VIH = negativa.
* Serología Ag HBs = negativa.
* Autorización de aceptación de tratamiento por el paciente.

**CRITERIOS DE EXCLUSION**

* Edad ª 75 años
* Mujer embarazada, o lactando.
* Fracción de eyección de VI % 45%
* Indicación de Cirugías Mayor post QT
* Infección activa
* Hepatopatía no debida a linfoma

**TRATAMIENTO, DOSIS Y FORMA DE ADMINISTRACION**

La infusión de Rituximab debe ser administrada intrahospitalariamente o donde las facilidades de resucitación sean inmediatamente disponibles y bajo estrecha supervisión de enfermería y Hematólogo.

Las dosis recomendadas de Rituximab en combinación con quimioterapia son 375 Mg/m2 por fusión. El día 1 previo de cada ciclo de CHOP por seis ciclos, la mayor experiencia es en combinación con Chop aunque hay estudios en combinación con DHAP – ICE u otros esquemas de Quimioterapia de rescate Los pacientes deben de pre medicarse con un analgésico y un antihistamínico (acetaminofén y difenhidramina) siempre antes de cada infusión de Rituximab.

Primera infusión. El grado de Infusión inicial recomendado es de 50 MG por hora, después de los primeros 30 minutos puede ser incrementada en forma escala en 50 MG por hora cada 30 minutos hasta un máximo de 400 MG por hora. Si se presenta efectos adversos relacionados con la infusión se interrumpe el medicamento hasta que pase la reacción y se reinicia la infusión.

Infusiones subsecuentes. Pueden ser infundidas a un grado inicial de 100 MG por hora e incremento de 100 MG por hora cada 30 o 60 min. Hasta un máximo de 400 MG por hora.

**EFECTOS ADVERSOS**

La mayoría son leves, reversibles y ocurren durante la infusión.

Síndrome de liberación de citoquinas que ocurre en más del 50% de los pacientes. Es predominantes visto durante la primera infusión y ocurre generalmente dentro de la primera a segunda hora. Estos eventos principalmente consisten en fiebre, escalofríos y rigor. Otros síntomas incluyen flushing, edemas, nauseas, rash, urticaria, fatiga, cefalea, rinitis, vómitos y dolor tumoral. Estos síntomas fueron acompañados por hipotensión, bronco espasmo en alrededor de 10% de los casos. Menos frecuente los pacientes presentan una exacerbación de condiciones cardiacas preexistentes como angina pectorís o insuficiencia cardiaca congestiva.

Evolución fatal ha sido reportada en pacientes que presentan un severo síndrome de liberación de citoquinas, ocasionalmente asociado con signos y síntomas de lisis tumoral llevando a falla multiorganica, falla respiratoria y renal. Los efectos adversos relacionados con la infusión ceden al suspender la infusión .Se reinicia la infusión disminuyendo la velocidad de infusión en un 50%

***Anomalías hematológicas***

Ocurren en una minoría de pacientes y usualmente son leves y reversibles Trombocitopenia y neutropenia severa ocurre en 1.3% y 1.9% respectivamente y anemia severa en 1%.

**Otras reacciones Adversas:**

* Bronco constricción y raramente falla respiratoria, anafilaxia
* Reacciones cutáneas bulosas severas, incluyendo causa fatal de necrosis epidérmica toxica.
* Astenia, dolor abdominal, espalda, tórax, malestar y distensión abdominal, y dolor en el sitio de la infusión.
* Hipertensión bradicardia, taquicardia, arritmia, hipotensión postural.
* Diarrea, dispepsia, anorexia.
* Linfodenopatias, trastorno de la coagulación, hiperglucemia, edema periférico, incremento de LDH e hipocalcemia

**Seguimiento**

Se realiza hemograma, química sanguínea completa (radiografía de tórax si se considera necesario) ante de administrar el siguiente ciclo, Se realizara estudio completo de estatificación después de tercer ciclo. Si no hay evidencia de enfermedad se completaron 6 ciclos y se hará nuevo estudio de estatificación. Si hay evidencia e enfermedad se cambiara a otro esquema y se considerara resistente. Si hay progresión de la enfermedad también se considerara resistente y se suspenderá tratamiento. Se reportara la respuesta, evolución y toxicidad cada 3 meses en la sesión de hematología.

**Finalización de tratamiento**

No se administraran más de seis dosis.

Se finalizara tratamiento con Rituximab en los siguientes casos:

1. En pacientes con progresión de la enfermedad durante tratamiento
2. En pacientes con falta de respuesta después del tercer ciclo
3. En pacientes que presenten toxicidad grado 3 o 4

**Precauciones**

* La infusión de Rituximab será administrada intrahospitalariamente o en quimioterapia ambulatoria siempre y cuando las facilidades de resucitación sean inmediatamente disponibles y bajo la estrecha supervisión de enfermera capacitada y el Hematólogo.
* Se usara monitor cardiaco y oximetría de pulso y se registraran signos vitales y saturación de oxigeno cada hora durante la infusión de rituximad.
* Se premedicará el paciente 30 minutos antes con clorfeniramina vía endovenosa y acetaminofen.
* Suspender antihipertensivos 12 horas antes de iniciar infusión.
* Se monitorizan el hemograma y química sanguínea.

|  |
| --- |
| Tabla 5 Escala de desempeño del Grupo Cooperativo de Oncológica del Este |

|  |  |
| --- | --- |
| Estado de desempeño | Definición |
| 0 | Asintomático |
| 1 | Sintomático pero totalmente ambulatorio |
| 2 | Sintomático y en cama <50% del día |
| 3 | Sintomático y en cama > 50% día  |
| 4 | Confinado a la cama  |

|  |
| --- |
|  Tabla 6 Índice Pronostico internacional para el linfoma no-HodgkinAgresivo 88 |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Calificación IPI | Grupo deRiesgo | Tasa de RC | Supervivencia global  |
| 0.1 | Bajo | 87 | 73 |
| 2 | IntermedioBajo | 67 | 51 |
| 3 | Intermedio alto  | 55 | 43 |
| 4,5 | Alto | 44 | 26 |

Se da un punto por la presencia de cada una de las siguientes características: edad> 60 años,

Aumento en el nivel de DHL, en suero, desempeño según el ECOG - >2, estadio III O IV DE Ann Arbor y más de los sitios extranodales

RC- respuesta completa, ECOG- Grupo Cooperativo de Oncológica del Este, IPI- Índice pronostico internacional, DHL- deshidrogénela láctica

|  |
| --- |
| Tabla 7 Índice Pronostico Internacional para el linfoma folicular  |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Grupo de Riesgo | Numero deFactores  | Distribución dePacientes  | SG a 5año(EE) | SG a 10año | RR (IC al95%) |
| Bajo  | 0.1 | 36 | 90.6(1.2) | 70.7(2.7) | 1.0 (NA) |
| Intermedio | 2 | 37 | 77.6(1.6) | 50.9(2.7) | 2.3(1.9-2.8) |
| Alto | >3 | 27 | 52.5(2.3) | 35.5(2.8) | 4.3(3.5-5.3) |

* Los factores que afectan en forma adversa la supervivencia incluyen edad >60 años, estudio III O IV de Ann Arbor, mas de cuatro sitios extra nodales, DHL Por arriba del limite superior normal y hemoglobina < 12 g/dl.

IC- Intervalo de confianza, DHL- deshidrogenasa láctica, NA- no aplica, SG- porcentaje de supervivencia global, RR- riesgo relativos de muerte, EE- error estándar

**Clasificación Ann Arbor de Linfoma no Hodgkin**.

* Estadio I: Afección de un solo ganglio linfático regional o un solo órgano o un sitio extra linfático.
* Estadio II: Afección de dos o más regiones ganglionares el mismo del diafragma solo o con afección limitada de órganos o tejidos extra linfáticos contiguos.
* Estadio III: Afección de regiones ganglionares en ambos lados del diafragma que puede incluir el bazo, un sitio u órgano extra linfático contiguo o ambos.
* Estadio IV: Focos múltiples o afección diseminada de uno o más órganos o tejidos extra linfáticos.
* Remisión: esta se divide en tres posterior al tratamiento
1. Completa: ausencia completa de enfermedad más la presencia de los siguientes criterios:
	1. Examen físico normal.
	2. Ausencia de masas o nódulos linfáticos.
	3. Medula ósea normal.
2. Remisión parcial: la presencia de uno de los siguientes:
	1. Reducción de > 50% de masas o nódulos linfáticos.
	2. Reducción de > 50% del tamaño hepático o esplénico.
	3. Infiltración a medula ósea irrelevante.
3. No responde o enfermedad progresiva:
	1. Aparecimiento nuevo o aumento de tamaño de nódulos o masa linfáticos.
	2. Afección de medula ósea nueva o recurrente.
	3. Agrandamiento de > 50% del hígado o bazo.
* Recaída: se define como cualquier indicio de la enfermedad postratramiento el cual se puede manifestarse como masa, ganglio o nódulo linfático así como también afección medular.
* Sobrevida libre de enfermedad: es el intervalo de tiempo desde que se inicia tratamiento y se logra curación manifestado por ausencia de signos y síntomas asociados a la enfermedad.
* Sobrevida global: es el la sobrevida pos tratamiento.
1. **METODOLOGIA**

Diseño del estudio:

Con el fin de dar cumplimiento a los objetivos antes propuestos, se realizará un estudio descriptivo, de tipo observacional, de carácter retrospectivo y de corte transversalen el grupo de pacientes con linfoma difuso de células grandes B que recibió tratamiento con Rituximab en el Hospital Oncológico del ISSS en el periodo comprendido desde Enero de2005 a Diciembre de 2009 evaluando a su vez su evolución en los siguientes 2 años posterior al inicio de este tratamiento, dato que será obtenido a partir de la revisión de los expedientes clínicos pertenecientes a estos pacientes.

Universo y Población de Estudio:

**Población blanco o diana**: Pacientes con linfoma difuso de células grandes B.

**Población accesible**: Pacientes pertenecientes al Instituto Salvadoreño del Seguro social que padezcan de Linfoma difuso de células grandes B.

**Población elegible**: Paciente atendidos en el Instituto Salvadoreño del Seguro Social que presenten Linfoma difuso de células grandes B y que hayan sido manejados con Rituximab en el periodo comprendido del 1 de Enero de 2005 al 31 de diciembre de 2009.

***Criterios de Inclusión:***

* Pacientes con linfoma difuso de células grandes B de primera vez tratado con quimioterapia y Rituximab como esquema de primera línea.
* CD20 (+) confirmado.
* Linfoma difuso de células grandes B que sean de riesgo bajo, bajo intermedio e intermedio alto. (Índice de Pronostico Internacional, IPI).
* KARNOFSKY de 70% a 100%. ECOG= 0 a 2..
* Edad entre 15 y 75 años.
* Sintomático.
* Pruebas de función renal adecuada para la edad.
* Test de VIH negativo.
* Serología AgHBs negativo.
* Autorización de aceptación de tratamiento por el paciente.

***Criterios de Exclusión***

* Edad mayor de 75 años.
* Mujer embarazada o lactando.
* Fracción de eyección de VI < 45%.
* Indicación de cirugía mayor postQT.
* Infección activa.
* Hepatopatía severa no asociada a linfoma.

Tamaño muestral y muestreo:

Se tomará en cuenta el total de pacientes que haya cumplido tratamiento completo con protocolo de Rituximab en el periodo de enero de 2005 al 31 de diciembre de 2009, según ficha de despacho de medicamento en la farmacia lo cual asciende aproximadamente a un total de 94 pacientes.

Procedencia de las unidades de estudio:

La población en estudio procederá del ámbito hospitalario, y por tanto, estos serán identificados mediante el número de expediente clínico perteneciente a cada uno de ellos en el Hospital Oncológico del ISSS.

Consideraciones éticas:

Se protegerá la identidad de los pacientes en estudio asignando un número correlativo a cada uno de los expedientes y fichas elaboradas a partir de ellos con el fin de no exponer a estos pacientes.

Definición de variables y su operativización:

Dentro del estudio se tomara como variable dependiente el uso de Rituximab en el linfoma difuso de células grandes B, y las variables independientes se enumeran a continuación

**OPERATIVIZACION DE VARIABLES**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Definición OPERITVA DE la Variable** | **Clasificación** | **Escala de Medición** | **Valores de Variable** |
| Sexo | Cualitativa dicotómica | Nominal | FemeninoMasculino |
| Edad | Cuantitativa policotómica | Ordinal. | 18-2425-3435-4445-5960-75 |
| Estadio Ann Arbor | Cualitativa policotómica | Ordinal. | Estadio IEstadio IIEstadio IIIEstadio IV |
| Escala de Desempeño del Grupo Cooperativo de Oncología del Este | Cualitativa policotómica | Ordinal. | Estadio CeroEstadio UnoEstadio DosEstadio TresEstadio Cuatro |
| Índice Pronostico Internacional del Linfoma no Hodgkin Agresivo | Cualitativa policotómica | Ordinal. | Bajo: 0 a 1 PuntosBajo intermedio: 2 Puntos.Alto intermedio: 3 Puntos.Alto: 4 o 5 Puntos. |
| Índice Pronostico Internacional del Linfoma no Hodgkin Agresivo Modificado | Cualitativa policotómica | Ordinal. | Bajo: 0 Puntos.Bajo intermedio: 1 Punto.Alto intermedio: 2 PuntosAlto: 3 Puntos. |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Definición OPERITVA DE la Variable** | **Clasificación** | **Escala de Medición** | **Valores de Variable** |
| Remisión | Cualitativa policotómica | nominal | CompletaParcialNo responde o enfermedad progresiva |
| Tiempo de remisión | Cualitativa dicotómica | nominal | 6 meses. |
| Sobrevida libre de enfermedad | Cuantitativa dicotómica | Numeral | Libre de síntomas.1 año de tratamiento.3 a 5 años de tratamiento. |
| Sobrevida global de la enfermedad. |  Cualitativa dicotómica. | Nominal. | De 1 a tres años de tratamiento.De 3 a 5 años de tratamiento. |
| Muerte durante el tratamiento asociada a linfoma |  Cualitativa policotómica. | Nominal. | De 1 a 3 años.De 3 a 5 años. |
| Muerte durante el tratamiento no asociada a linfoma |  Cualitativa policotómica. | Nominal. | De 1 a 3 años.De 3 a 5 años. |
| Recaídas | Cualitativa policotómica. | Nominal | Aparecimientos de ganglios o masas.Agrandamiento de hígado o bazo asociado a linfoma.Infiltración medular nueva o recurrente. |
| Tiempo de Recaída | Cualitativadicotómica. | Nominal | De 1 a 3 años de tratamiento.De 3 a 5 años de tratamiento. |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Definición OPERITVA DE la Variable** | **Clasificación** | **Escala de Medición** | **Valores de Variable** |
| Efectos adversos | Cualitativa policotómica | Nominal | No huboSíndrome de liberación de citocinasBronco obstrucciónReacción alérgicaHipertensión arterialArritmias o bradicardiaDiarreasLinfadenopatia y muerte. |

**PLAN DE ANALISIS DE LOS RESULTADOS**

Procedimiento para recolectar y almacenar los datos:

Para la recolección de los datos se elaboro un formulario creado para tal efecto y que esta descrito en el acápite de anexos, y para su almacenamiento serán introducidos en la base de datos de Epi info.

Procesamiento y análisis de datos:

Los datos serán procesados mediante tablas y gráficos estadísticos y analizados según el programa de Epi info.

Programas a utilizar para análisis de datos

Las tablas y gráficos serán procesados mediante el paquete de Microsoft Office 2007 para Windows 7 y los datos analizados mediante el programa de Epi Info con el fin de identifica frecuencias absolutas y porcentuales

1. **RESULTADOS.**

Se realizó una revisión de una muestra total de 94 pacientes, de los cuales solamente 22 cumplían con los criterios de inclusión (23.4%), 26 expedientes no pudieron ser revisados, ya que se dieron como extraviados (23.4%), 31 de ellos eran otros tipos diferentes de linfoma a de células grandes B difuso (32.9%), y 15 eran linfomas en los cuales se usó ritubximab como segunda línea o en casos de recaída (14.1%).

Con respecto al porcentaje de linfomas de células B difusas por año se documentó según reporte de biopsias un caso en 2005 (4.6%), 2006 ningún caso, en 2007se reportaron 4 casos (18.2%), en 2008 7 casos (31.8%) y finalmente en mayor porcentaje 10 casos correspondiente al 41.4% de la muestra. Ver Tabla 1.

Con respecto al género se presentó de forma pareja correspondiendo 12 casos para el sexo masculino y 10 casos para el sexo femenino con porcentajes 54,6% y 45.4% respectivamente. Tabla 2.

Con respecto a los linfomas según grupos atareos se registró de 18 a 24 años cero casos, para las edades correspondientes 25 a 34 años un caso (4.6%), entre las edades de 35 a 44 años dos casos (9.1%), de 45 a 56 años doce casos (54.6%), mayor de 60 años 7 casos (31.8%). Tabla 3.

Según estadio Ann Arbor en 2005 solo se registró un caso tipo A (4.6%) y cero tipo B, en 2006 ningún caso, en 2007.

Cuatro casos tipo B (18.2%) y cero tipo A, en 2008 tres tipo A y 5 tipo B con 13.6% y 22.7% respectivamente. Para 2009 siete casos tipo B y dos casos tipo A con 31.8% y 9.1%. Tabla 4.

Los resultados según la escala de ECOG para 2005 se encontró un caso con puntaje 1 (4.6%), 2006 ningún puntaje, en 2007 cuatro pacientes con escala cero (18.2%), en 2008 tres pacientes con puntaje de cero (13.6%) y 4 pacientes con puntaje de 1 (18.2%), en 2009 cinco casos puntaje cero (22.7%), tres pacientes puntaje uno (13.6%) y dos puntaje dos (9.1%). Tabla 5.

Estadio IPI en 2005 un caso con nivel bajo (4.6%), 2006 ningún caso, en 2007 dos casos bajos (9.1%), intermedio bajo un caso (4.6%), IPI alto un caso (4.6). en 2008 nivel bajo dos casos (9.1%), intermedio bajo tres casos (13.6%), intermedio alto 2 casos (9.1%) y 2009 tres casos (13.6%) Bajo, 5 casos (22.7) intermedio bajo, dos casos intermedio alto (9.1%). Tabla 6.

Porcentaje de remisión en 2005 se documentó remisión completa de un caso (4.6%), ningún caso en 2006, en 2007 un caso de remisión (4.6%), dos casos remisión parcial (9.1%) y un caso sin remisión (4.6%), en 2008 seis casos (27.3%), remisión parcial uno (4.6%), en 2009 nueve casos con remisión completa (40.9%) y remisión parcial dos con remisión parcial (9.1%). Tabla 7

Remisión a los seis meses en 2005 un paciente (4.6%), en 2006 cero caso, en 2007 un caso (4.6%), en 2008 seis casos (27.3%) y en 2009 nueve caso (40.6%). Tabla 8.

Sobrevida global en 2005 un caso (4.6%), en 2006 cero caso, en 2007 cuatro casos (18.2%), en 2008 ocho casos (36.4%) y 2009 diez casos (45.4%).Tabla 8.

Tiempo libre de enfermedad en 2005 un caso de 3 a 5 años (4.6%), 2006 cero caso, en 2007 un caso de 1 a 3 años (4.6%), tres casos de 3 a 5 años (13.6), en 2008 seis casos (27.3%) de tiempo libre de enfermedad de tres a cinco años y un caso (4.6%) y en 2009 diez casos (45.4%) de tiempo libre de enfermedad. Tabla 9.

Recaídas por año no hubo ningún caso en todo la población estudiada en los seguimientos hasta la fecha actual. Tabla 10.

Efectos adversos no se describió ninguno asociado a la terapia. Tabla 11.

1. **DISCUSION.**

El éxito de Rituximab está ampliamente descritos en muchos estudios y ensayos clínicos, los cuales destacan el amplio nivel de remisión completa de la enfermedad en linfomas de células B grandes difuso, principalmente cuando se inicia como tratamiento quimioterapéutico de primera línea, la mayoría de estudios tales como Addition of Rituximab Signicantly improves outcomes in patients with Large B-Cell Lymphoma y Ritubximab in Combination with CHOP chemotherapy for the treatment of diffuse large B cell Lymphomain Japan, documentaron el éxito del medicamento en pacientes que adolecían linfoma de células B grandes difusas y no así en otro tipo de linfoma; además las tasas de éxito eran reflejadas con la remisión completa a los tres meses de iniciado la terapia; ya que aquellos pacientes con remisiones parciales o no remisión al tercer mes de tratamiento, no eran sujetos a continuar la terapia hasta el sexto ciclo debido que el éxito de remisión completa era escaso y por tanto ameritaban ser sometidos quimioterapia de segunda línea sin Rituximab, en estos estudios las variantes sexo y edad no fueron determinan

Es por tal razón que los éxitos del medicamento no pueden ser esperados a largos plazos, como 1 a 3 años.

En estos estudios la variante sexo y edad no fueron significativas, sin embargo los estadio Ann Arbor y ECOG fueron importantes en las remisión completa principalmente en estadio bajos.

En esta investigación el mayor porcentaje de linfomas de células B grandes difusa, reportados por biopsias fue en el 2009 y solo un caso en 2005.

En el caso del género fue compartido en igual porcentaje y no fue de significancia en los resultados.

Con respecto a la edad la población con mayor afectación fue los pacientes entre 45 y 59 años.

El estadio de mayor predominancia fue estadio B i y ii con ECOG estadios bajos así como IPI bajo, lo cual se correlaciona con mejor remisión así como en los estudios descritos.

La tendencia a la remisión completa fue mayor que la remisión parcial y la no remisión lo cual se asemeja a los estándares internacionales.

Con respecto a la evaluación remisión completa con el uso de Rituximab a 3 meses, en el estudio no se pudo realizar tal y como idealmente se realiza, sin embargo la remisión era evaluada al sexto mes en un 100%.

La sobrevida global a cinco años fue buena, aun en aquellos que realizaron remisión parcial o sin respuesta ya que se les sometió quimioterapia de segunda línea a la cual respondieron adecuadamente ya que a la fecha aún están

El tiempo libre de enfermedad fue adecuado ya que ninguno tuvo recaídas post tratamiento, aun en terapias de segunda línea.

1. **CONCLUSIONES**
* El Rituximab es un fármaco de eficacia en el tratamiento de los linfomas de células B grandes difuso.
* El Rituximab es un fármaco que logra remisiones completas en linfomas de células B grandes difuso más aun cuando se usa como quimioterapia de primera línea.
* La sobrevida libre de enfermedad y el tiempo libre de enfermedad a 5 años son adecuados en aquel linfoma de célula B grande difuso que logra remisión completa.
* La recaída y efectos adversos asociados a Rituximab en esta población no fueron evidenciados.
1. **BIBLIOGRAFÍA**
2. Kieron Dunleavy,Linfomas, American College of Physicians. 4 Edition. 2010; 900-115.

John Bird, National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2010; 1-169.

1. Protocolo de Uso de Rituximab, Instituto salvadoreño del Seguro Social, Servicio de Hematología 2004; 1-16.
2. Ritsuko Seki, Ritubximab in combination with CHOP chemotherapy for treatment of diffuse large B cell lymphoma in Japan, Int J Hematol (2010) 91;258-66.
3. David Belada, Addition of Rituximab significantly improves outcomes in patients with diffuse large B-cell lymphoma, ACTA MEDICA (Hradec Kralove) 2007;50(2):113-118.
4. **ANEXOS**

**Tabla 1 Porcentaje de Linfomas de Células B Grandes Difuso.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Año | Frecuencia | Porcentaje |
| 2005 | 1 | 4.6% |
| 2006 | 0 | 0 |
| 2007 | 4 | 18.2% |
| 2008 | 7 | 31.8% |
| 2009 | 10 | 45.4% |
| Total | **22** | **100%** |

**Grafico 1**

**Tabla 2 Porcentaje de Linfomas Difuso de Célula B grande según género.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Sexo | Frecuencia | Porcentaje |
| Masculino | 12 | 54.6% |
| Femenino | 10 | 45.4% |
| Total | **22** | **100%** |

**Grafico 2**

**Tabla 3 Porcentaje de Linfomas de Células B Grandes Difusa según edad.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Edad | Frecuencia | Porcentaje |
| 18 – 24 años | 0 | 0 |
| 25 – 34 años | 1 | 4.6% |
| 35 – 44 años | 2 | 9.1% |
| 45 – 59 años | 12 | 54.6% |
| > 60 años | 7 | 31.8% |
| Total | **22** | **100%** |

**Grafico 3**

**Tabla 4 Porcentaje de Linfoma de Células B Grandes Difuso según Ann Arbor.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Año | Escala Ann Arbor A | Escala Ann Arbor B |
| **Frecuencia** | **Porcentaje** | **Frecuencia** | **Porcentaje** |
| 2005 | 1 | 4.6% | 0 | 0 |
| 2006 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2007 | 0 | 0 | 4 | 18.2% |
| 2008 | 3 | 13.6% | 5 | 22.7% |
| 2009 | 2 | 9.1% | 7 | 31.8% |

**Grafico 4**

**Tabla 5 Distribución de pacientes según Escala de Desempeño del Oeste ECOG.**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Año | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| **#** | **%** | **#** | **%** | **#** | **%** | **#** | **%** | **#** | **%** |
| 2005 | 0 | 0 | 1 | 4.6% | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2006 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2007 | 4 | 18.2% | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2008 | 3 | 13.6% | 4 | 18.2% | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2009 | 5 | 22.7% | 3 | 13.6% | 2 | 9.1% | 0 | 0 | 0 | 0 |

**Grafica 5**

**Tabla 6**

**DISTRIBUCION DE PACIENTES SEGÚN INDICE DE PRONOSTICO INTERNACIONAL (IPI)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Año | Bajo | Intermedio bajo | Intermedio Alto | Alto |
| **#** | **%** | **#** | **%** | **#** | **%** | **#** | **%** |
| 2005 | 1 | 4.6% | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2006 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2007 | 2 | 9.1% | 1 | 4.6% | 0 | 0 | 1 | 4.6% |
| 2008 | 2 | 9.1% | 3 | 13.6% | 2 | 9.1% | 0 | 0 |
| 2009 | 3 | 13.6% | 5 | 22.7% | 2 | 9.1% | 0 | 0 |

**Grafico 6**

**Tabla 7**

**DISTRIBUCION DE PACIENTES SEGÚN REMISION**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Año | Remisión completa | Remisión Parcial | No Responde |
| **#** | **%** | **#** | **%** | **#** | **%** |
| 2005 | 1 | 4.6% | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2006 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2007 | 1 | 4.6% | 2 | 9.1% | 1 | 4.6% |
| 2008 | 6 | 27.3% | 1 | 4.6% | 0 | 0 |
| 2009 | 9 | 40.9% | 2 | 9.1% | 0 | 0 |

**Grafica 7**

**Tabla 8**

**PORCENTAJE DE REMISION DESPUES DE 6 MESES**

|  |  |
| --- | --- |
| Año | Remisión Completa después de 6 meses |
| **#** | **%** |
| 2005 | 1 | 4.6% |
| 2006 | 0 | 0 |
| 2007 | 1 | 4.6% |
| 2008 | 6 | 27.3% |
| 2009 | 9 | 40.9% |

**Grafico 8**

**Tabla 9 Distribución de pacientes según sobrevida global de enfermedad**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Año | 1 a 3 años | 3 a 5 años |
| **#** | **%** | **#** | **%** |
| 2005 | 0 | 0 | 1 | 4.6% |
| 2006 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2007 | 4 | 18.2% | 0 | 0 |
| 2008 | 8 | 36.4% | 0 | 0 |
| 2009 | 10 | 45.4% | 0 | 0 |

**Grafica 9**

**Tabla 10 Distribución de pacientes según tiempo libre de Enfermedad**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Año | 1 a 3 años | 3 a 5 años |
| **#** | **%** | **#** | **%** |
| 2005 | 0 | 0 | 1 | 4.6% |
| 2006 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2007 | 1 | 4.6% | 3 | 13.6% |
| 2008 | 1 | 4.6% | 6 | 27.3% |
| 2009 | 0 | 0 | 10 | 45.4% |

**Grafica 10**

**Tabla 11 Distribución de pacientes según presencia de recaídas por año**

|  |  |
| --- | --- |
| Año | Recaídas |
| **#** |
| 2005 | 0 |
| 2006 | 0 |
| 2007 | 0 |
| 2008 | 0 |
| 2009 | 0 |

**Tabla 12 Distribución de pacientes según presencia de efectos adversos por año**

|  |  |
| --- | --- |
| Año | Efectos adversos por Rituximab |
| **#** |
| 2005 | 0 |
| 2006 | 0 |
| 2007 | 0 |
| 2008 | 0 |
| 2009 | 0 |

**FICHA DE RECOLECCION DE DATOS**

Número de expediente \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_\_\_\_\_

Año de inicio de tratamiento: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Tipo de Linfoma no Hodgkin: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

* Estadio del Linfoma Según Escala Ann Arbor.

Estadio I \_\_\_\_\_

Estadio II \_\_\_\_\_

Estadio III \_\_\_\_\_

Estadio IV\_\_\_\_\_

* Escala de Desempeño del grupo cooperativo de oncología de Este.

Cero \_\_\_\_\_

Uno \_\_\_\_\_\_

Dos \_\_\_\_\_\_

Tres \_\_\_\_\_\_

Cuatro \_\_\_\_

* Clasificación IPI.

Bajo \_\_\_\_\_\_

Intermedio bajo \_\_\_\_\_\_\_\_

Intermedio alto \_\_\_\_\_\_\_\_

Alto \_\_\_\_\_\_\_

* Clasificación IPI modificada

Bajo\_\_\_\_\_\_\_\_

Bajo intermedio \_\_\_\_\_

Alto intermedio\_\_\_\_\_\_

Alto\_\_\_\_\_

* Remisión

\_\_\_\_\_ Completa:

* Examen físico normal.
* Ausencia de nódulos o masas linfática.
* Medula Ósea normal.

\_\_\_\_\_ Parcial:

* Reducción de > de 50% de masas o ganglios linfáticos.
* Reducción de > de 50% del tamaño Hepático o Bazo.
* Infiltración a medula ósea irrelevante.

\_\_\_\_\_No responde o enfermedad progresiva:

* Nuevo aparecimiento o agrandamiento de nódulos o masas linfáticas.
* Agrandamiento > de 50% del tamaño del Hígado o Bazo.
* Afección nueva o recurrente de la medula ósea.
* Tiempo de Remisión:

\_\_\_\_\_Después de 3 meses pos tratamiento.

\_\_\_\_\_Después de 6 meses (final del tratamiento).

* Sobrevida Global de la enfermedad:

\_\_\_\_\_1 a 3 años:

\_\_\_\_\_3 a 5 años:

* Muertes asociadas a linfoma:

\_\_\_\_\_1 a 3 años:

\_\_\_\_\_3 a 5 años.

* Muertes no asociadas a linfoma:

1 a 3 años:

3 a 5 años:

* Tiempo libre de enfermedad:

\_\_\_\_\_1 a 3 años de tratamiento

\_\_\_\_\_3 a 5 años de tratamiento

* Tipo de Recaídas.

\_\_\_\_\_Aparecimiento de ganglios o nódulo linfáticos:

* Cervical
* Supraclavicular
* Axilar
* Inguinales

\_\_\_\_\_Aparecimiento de masas por sistemas:

* SNC
* Tórax
* Abdomen y pelvis

\_\_\_\_\_Agrandamiento de hígado o bazo asociado a linfoma

\_\_\_\_\_Infiltración medular nueva o recurrente

Tiempo de Recaídas

\_\_\_\_\_De 1 a 3 años de tratamiento

\_\_\_\_\_De 3 a 5 años de tratamiento

Efectos adversos:

No hubo 🞏

Síndrome de liberación de citocinas 🞏

Bronco obstrucción 🞏

Reacción alérgica 🞏

Hipertensión arterial 🞏

Arritmias o bradicardia 🞏

Diarreas 🞏

Linfadenopatia 🞏

**XII.CRONOGRAMA**

**“REMISION, RECAIDA Y SOBREVIDA EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN MANEJADOS CON RITUXIMAB EN EL HOSPITAL ONCOLOGICO DEL INSTITUTO SALVADOREÑO DEL SEGURO SOCIAL DESDE ENERO DE 2005 A DICIEMBRE DE 2009. SEGUIMIENTO POR 2 AÑOS"**

Este es un formato de cronograma que

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Meses / 2011** | **Abril** | **Mayo** | **Junio** | **Julio** | **Agosto** | **Septiembre**  | **Octubre** |
| **Semanas** | **1** | **2** | **3** | **4** | **1** | **2** | **3** | **4** | **1** | **2** | **3** | **4** | **1** | **2** | **3** | **4** | **1** | **2** | **3** | **4** | **1** | **2** | **3** | **4** | **1** | **2** | **3** | **4** |
| **Entrega de Protocolo y Revisión del Diseño** |  | **X** | **X** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **Cumplimiento de Observaciones de Protocolo** |  |  |  | **X** | **X** |  |  |  | **x** |  |  | **x** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **Recolección de datos y transferencia a la base** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | **X** | **X** | **X** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **Análisis de resultados y Discusión** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | **X** | **X** | **X** | **X** |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **Entrega de Informe Preliminar** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | **x** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **Cumplimiento de Observaciones de Informe** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | **X** | **X** | **X** | **X** | **X** | **X** | **X** | **X** | **X** |  |  |  |  |  |  |  |
| **Entrega del Informe Final** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | **X** | **X** | **X** | **X** |