



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

GLICOPROTEÍNA P Y FACTORES DE MAL PRONÓSTICO EN LA
SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD Y SOBREVIDA GLOBAL DE
PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGIA

PRESENTA:
JESUS EMMANUEL MEDINA CORAL

ASESOR DE TESIS:
DRA. MARTHA ALVARADO IBARRA, ENCARCADO DEL SERVICIO DE
HEMATOLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

MÉXICO, DF, NOVIEMBRE 2015



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.

INDICE

1. DEFINICION DEL PROBLEMA.....	3
2. ANTECEDENTES.....	4
3. JUSTIFICACION.....	7
4. HIPOTESIS.....	7
5. OBJETIVO GENERAL.....	8
6. OBJETIVO ESPECIFICO.....	8
7. DISEÑO.....	8
8. CONSIDERACIONES ETICAS.....	13
9. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.....	13
10. PROGRAMA DE TRABAJO.....	13
11. RECURSOS HUMANOS.....	14
12. PATROCINADORES.....	14
13. AUTORIZACIONES.....	15

INFORMACIÓN GENERAL

PROTOCOLO	
NO. DE REGISTRO	Unidad Médica: CMN 20 DE NOVIEMBRE
	Teléfono/Ext:52005203
	Título: Glicoproteína P y factores de mal pronóstico en la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global de pacientes con leucemia aguda.

PERSONAL ADSCRITO	NOMBRE	FIRMA
Investigador responsable	DRA. MARTHA ALVARADO IBARRA	
Investigador asociado 1	DR JESUS EMMANUEL MEDINA CORAL	
Investigador asociado 2		
Investigador asociado 3		
Investigador asociado 4		

INFORMACIÓN DEL PROYECTO

1. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA. Planteamiento del tema de estudio y descripción clara de lo que se propone conocer, probar o resolver mediante la investigación
<p>En la literatura médica se ha observado un efecto controversial de la presencia de glicoproteína p y diversos factores de mal pronóstico en la recaída, sobrevida libre de recaída y sobrevida global de pacientes con leucemia aguda. En algunas se informa ausencia de efecto de la proteína P y en otras un efecto deletéreo combinado con algunos otros factores de mal pronóstico, asumiendo algunos autores que esta discrepancia podría obedecer a variaciones genéticas puesto que los estudios publicados has incluido diferentes grupos étnicos. En población latina no se ha evaluado el efecto de la presencia de Proteína P en conjunto con factores de mal pronóstico conocidos sobre la sobrevida global y sobrevida libre de recaída de enfermedad. En la experiencia del servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre existe controversia entre el personal médico especialista sobre los aspectos mencionados por lo que consideramos pertinente plantear la siguiente pregunta de investigación:</p> <p>Cuál es el efecto de la presencia de Glicoproteína P combinado con factores de mal pronóstico en la sobrevida libre de recaída de enfermedad y sobrevida global en pacientes con leucemia aguda?</p>
2. ANTECEDENTES. Breve exposición del desarrollo histórico del problema y del estado actual del conocimiento empírico y científico en la materia, así como de otros datos que apoyen y fundamenten la

La organización mundial de la salud (OMS) en su clasificación del 2008 de las neoplasias hematopoyéticas y linfopoyéticas expresa que para que una leucemia se identifique correctamente tienen que precisarse puntos importantes como la morfología, inmunofenotipo y alteraciones genéticas, sin dejar de lado las manifestaciones clínicas. Así mismo en esta edición divide a las neoplasias primarias de acuerdo a su linaje en linfoides, mieloides y de células dendríticas o histiocíticas.(1)

La OMS define a la leucemia aguda como la patología hematopoyética en la cual existe la presencia en sangre periférica de un conteo de 200 células y/o en medula ósea de 500 células nucleadas y presencia de 20% de blastos. Observadas estas con tinción de wright-giemsa o may grumwald-giemsa. (2)

En México la tasa de mortalidad por enfermedades hematológicas es de 9.6%; y de ellas, la leucemia linfocítica se ubicó dentro de las primeras 15 causas de neoplasias malignas que a su vez representaron el 8.2%. Así mismo la mortalidad por leucemia linfocítica y mielocítica es del 4.6%.(3,4)

La resistencia al tratamiento en las leucemias en los últimos 25 años se ha considerado que podría ser mediada por la presencia de proteínas de resistencia a múltiples drogas (MDR.). La glicoproteína P (P-gp) fue identificada por primera vez como un transportador asociado a esta resistencia en 1983 por Kartner, demostrando que numerosas drogas como la doxorubicina, vincristina, mitoxantrona y metotrexato son susceptibles a la presencia de esta proteína. El mecanismo exacto de cómo esta proteína no se conoce, sin embargo esta puede funcionar como proteína de paso dentro de la membrana. (5)

La glicoproteína P es codificada por el gen ABCB1 en el brazo corto del cromosoma 7 y se expresa en el 47% de pacientes adultos y en 34% de pacientes jóvenes con leucemia aguda no linfoblástica. Esta proteína es un miembro de la familia de proteínas de membrana transportadoras ATP dependiente, que incluye 48 diferentes transportadores de los cuales 10 están relacionados con la resistencia a la quimioterapia. Su peso molecular es de 170 kDa y contiene 1280 residuos; normalmente esta se expresa en intestino, fluido espinal, riñones, hígado, testículo y placenta así mismo en células madre hematopoyéticas. Adicionalmente funciona como molécula antiapoptótica en células cancerígenas. (6)

En un estudio multicéntrico con 208 pacientes de origen caucásico con diagnóstico de leucemia aguda no linfoblástica, se observó mejor supervivencia libre

de recaída de enfermedad y sobrevida global a 11 meses con la ausencia de glicoproteína P (P-gp) en conjunto con el trasplante de células progenitoras ($p=0.003$) y un conteo de menos de 50 000 leucocitos al diagnóstico ($p=0.04$). (7)

Otro estudio con 151 pacientes con leucemia aguda no linfoblástica donde se analizó la presencia de glicoproteína P y de la proteína de pulmón asociada a resistencia en la remisión posterior a la inducción, se encontró en pacientes que presentaban expresión de P-gp la remisión completa fue significativamente menor que en pacientes con P-gp negativo (57% vs 77%, respectivamente con $P=0.0038$). (8) Por otro lado, en un estudio multicéntrico con 369 pacientes, en el que se buscó la relación de monosomía en cariotipo codificante de P-gp, se encontró una sobrevida global y libre de recaída a 3 años de 17.7 % y remisiones completas de 34.8%. (9) En el servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre en 54 pacientes con leucemia aguda no linfoblástica no se observó una relación de la presencia de P-gp en forma aislada con la sobrevida global a 5 años. (10)

En dos estudios con 368 y 1521 pacientes con leucemia aguda que recibieron quimioterapia intensiva, sin analizar la presencia de P-gp se encontraron factores que influyen directamente en una disminución de la remisión de la enfermedad : (11,12)

- Hepatoesplenomegalia: Disminución significativa de remisión completa de enfermedad a las 4 semanas ($p=0.004$).
- Remisión tardía (>4 semanas): Disminución significativa de sobrevida global ($p=0.002$)
- Edad mayor a 35 años: Disminución significativa de sobrevida libre de recaída ($p=0.0008$)
- Conteo leucocitario >30 000: Disminución significativa de sobrevida global ($p=0.01$)

Bibliografía

1. Swedlow, S., Campo, E., Harris, N., Jaffe, E., Pileri, S, Stein, H., Thiele, J., Vardiman, J. Who classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. WHO.2008;2.:14-15
2. Yamamoto, Jennifer F., Goodman, Marc T. Patterns of leukemia incidence in United States by subtype and demographic characteristics. Springer Science Business. 2007; 19:379-390.

3. Dores, Graca m., Devesa, Susan S., Curtis Rochelle E., Linet, Martha S., Morton, Lindsay M. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the united states. *Revista blood journal of hematology*. 2012; 119:34-43.
4. Tirado, Gómez L., Mohar, Betancourt A. Epidemiologia de las neoplasias hemato-oncologicas. *Revista del Instituto Nacional de Cancerologia*.2007; 2:109-120.
5. Xia, Cindy Q., Smith, Peter G. Drug Efflux Transporters and multidrug Resistance in Acute Leukemia: Therapeutic Impact and Novel Approaches to Mediation. *The American Society Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2012;82:1008-1021
6. Seedhouse, Claire H., Mills, Ken I., Ahluwalia, S., Grundy, M., Shang, S., Burnett, Alan K., Russell, Nigel H., Pallis, M., Distinct poor prognostic subgroups of acute myeloid leukemia FLT3-ITD and P-glycoprotein-positive, have contrasting levels of FOXO 1.*Science Direct*.2014;38:131-137
7. Hwan, Kim D., Young, Lee n., Jin, Wung W., Ho, Baek J., Gwang, Kim J., Kyun, Sohn S, Soo, Suh J., Soo, Lee K., Bo, Lee K. Multidrug Resistance as a Potencial Prognostic Indicator in Acute Myeloid Leukemia with Normal Karyotypes. *Karger*.2004; 114:78-83.
8. Tsuji, K., Wang Y., Takanashi, M., Odajima, T., Lee, Gabriel A., Sugimori, H., Motoji, T. Overexpression of lung resistance-related protein and P-glycoprotein and response to induction chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *Hematology Reports*.2012; 4:e18.
9. Hee, Kyung A., Jun Ho J., Kihyun, Kim, Hee-Jin, Kim, Sun-Hee, Kim, Chul, Won J., Dong, Hwan K. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia predicts adverse treatment outcome and associates with high functional multidrug resistance activity. *American Journal of Hematology*. 2012;87:37-41.
10. Alvarado, Ibarra M., Salazar, Ramírez O., López, Hernández M., Álvarez, Vera. Realmente tiene impacto negativo en los resultados terapéuticos la presencia de glicoproteína p en enfermos con leucemia linfoblástica aguda. *Revista de Hematología*. 2014; 15(SUPL 1): S141.
11. Hoelzer, D., Thiel, E., Loffler, H., Buchner, A., Ganser, A., Heil, G., Koch, P., Freund, H., Diedrich, H., Ruhl, H., Maschmeyer, G., Lipp, T. Nowrousian, M.R., Burkert, M., Gerecke, D., Pralle, H., Lunschken, C., Fulle, H., kuchler, R., Busch, F., Schneider, W. Vaupel, H., Bartels, H., Messerer, d. Prognostic Factors in a Multicenter Study for Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *Blood*.1988;71:123-131

12. Rowe, Jacob M., Buck, Georgina, Burnett, Alan K., Chopra, Raj., wiernik, Peter H., Richards, Susan M., Lazarus, Hillar M., Franklin, Ian M., Litzow, Mark R., Ciobanu, Niculae., Prencitice, H., Durrante, Jill., Tallman, Martin s., Goldtone, Anthony H. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. 2005; 106:3760-3767

3. JUSTIFICACIÓN. Argumentación de la relevancia de las conclusiones que se esperan de la investigación y su viabilidad y comentarios sobre los resultados esperados y su factibilidad de aplicación en el corto, mediano y largo plazo

Existen estudios donde se ha estudiado el impacto de la P-gp en la sobrevida libre de recaída, la sobrevida global y la remisión en los pacientes con leucemia aguda, sin embargo, con resultados variables, asumiendo algunos autores que dicha variación podría obedecer a que la presencia de P-gp podría tener efecto negativo en la sobrevida global y libre de recaída de la enfermedad al combinarse con otros factores de mal pronóstico conocidos.

En una experiencia previa en el servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre en donde se analizó en forma aislada el impacto de la presencia de P-gp su efecto en la sobrevida global, no se encontró relación con esta y la sobrevida libre de recaída de enfermedad, por lo que considerando la hipótesis propuesta por algunos autores, proponemos el presente estudio para identificar el efecto de la P-gp en conjunto con los factores de mal pronóstico en la sobrevida global y libre de recaída de enfermedad en pacientes con leucemia aguda linfoblástica y no linfoblástica, esperando con la información obtenida poder identificar y estratificar con mayor efectividad a los pacientes con mayor riesgo de mala respuesta al tratamiento de quimioterapia y consecuentemente de una menor sobrevida global, intensificando su vigilancia y tratamiento específico.

4. HIPÓTESIS. En los casos que corresponda, debe formularse una o varias suposiciones que establezcan relaciones entre hechos ya comprobados y que se acepten tentativamente para deducir otros que se espera que ocurran, por lo que deben especificarse las consecuencias verificables que se comprobarán a través de la investigación

En algunos estudios se ha informado que el efecto de la G-gp en forma aislada reduce la sobrevida global en 57% y que posiblemente la combinación de esta proteína con los factores de mal pronóstico podría ser mayor, pero que a la fecha no se conoce el efecto combinado, considerando que Cohen asume que el tamaño del efecto es bajo cuando es del 30% y alto cuando es mayor del 70%, planteamos la siguiente hipótesis:

H1: La presencia de G-gp en conjunto con los factores de mal pronóstico tienen un efecto negativo elevado (70%) en la sobrevida libre de recaída de la enfermedad y sobrevida global en enfermos con leucemia aguda

5. OBJETIVO GENERAL. Descripción del propósito global que se espera lograr durante el período total definido para la ejecución del proyecto, el cual debe ser desglosado en la presentación de los objetivos específicos

Conocer el efecto de la P-gp en conjunto con factores de mal pronóstico en la sobrevida libre de recaída de enfermedad y sobrevida global de pacientes con leucemia aguda.

6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS. Descripción de las metas por alcanzar en períodos determinados y que constituyen los logros directos y evaluables del estudio

En pacientes con leucemia aguda atendidos en el servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre:

- Conocer la proporción de pacientes portadores de P-gp.
- Conocer la frecuencia de factores de mal pronóstico.
- Conocer la sobrevida libre de recaída de enfermedad
- Conocer la sobrevida global.
- Conocer la respuesta al tratamiento de quimioterapia.
- Conocer los esquemas de quimioterapia utilizados.

7. DISEÑO

7.1 Tamaño de la muestra. Cuando no es posible estudiar todo el universo, es necesario diseñar una muestra representativa sobre la que se harán inferencias, especificando el número de sujetos a estudiar

Tirado y col informan sobre la prevalencia de P-gp en pacientes adultos con leucemia de 47% en población atendida en el Instituto Nacional de Cancerología de México.(6) Asumiendo una prevalencia similar en la población atendida en el servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre, utilizando una fórmula para una proporción para un poder de 0.80 y un error tipo I de 0.05 se requiere para el estudio 70 pacientes portadores de P-gp y 70 pacientes no portadores.

Considerando que el estudio propuesto pretende evaluar pacientes con leucemia aguda linfoblástica y no linfoblástica se requerirán 140 pacientes para cada tipo de leucemia aguda, por lo que la población total para el estudio es de 280 pacientes.

$$n = \frac{Z\alpha + Z\beta}{d^2} pq$$

Donde $Z\alpha = 1.96$; $Z\beta = 0.84$; $p = 0.47$; $q = 1-p$; $d = 0.10$

7.2 Definición de las unidades de observación. Especificación del elemento típico del que se obtendrá la información sobre cada una de las variables que se están estudiando y sus características

En pacientes con leucemia aguda linfoblástica y no linfoblástica atendidos en el servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre

7.3 Definición del grupo control. En caso de estudios que requieren comparación entre grupos con igualdad de características excepto la variable en estudio, es necesario integrar un grupo control que puede o no recibir intervención, según se considere conveniente

Pacientes con diagnóstico de leucemia aguda atendidos en el Servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre sin expresión de G-gp.

7.4 Criterios de inclusión. Definición de las características que necesariamente deberán tener los elementos en estudio

-Pacientes con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica y no linfoblástica de novo que cumplan los criterios para recibir quimioterapia intensiva:

- Pacientes mayores de edad
- Pacientes con creatinina sérica < 2 mg/dl y Bilirrubinas totales <2 mg/dl
- Pacientes con determinación inmunofenotípica de P-gp por citometría de flujo

7.5 Criterios de exclusión. Definición de las características cuya existencia obligue a no incluir un sujeto como elemento de estudio

- Pacientes con leucemias secundarias
- Pacientes con diagnóstico de leucemia aguda promielocítica
- Pacientes con infecciones crónicas

7.6 Criterios de eliminación. Definición de las características que presenten los sujetos de estudio durante el

desarrollo del mismo y que obliguen a prescindir de ellos

-Pacientes con deseo de retirar su consentimiento informado.

-Pacientes que presenten retraso en la administración del tratamiento de quimioterapia en más del 20%.

7.7 Definición de variables y unidades de medida. Especificación de las características o atributos de los elementos en estudio que deben tomarse en consideración para cumplir los objetivos de la investigación, determinando los datos a recolectar, así como las unidades de medida y las escalas de clasificación en que se medirán y agruparán los datos para registrarlos

Variables Independientes:

-Leucemia aguda linfoblástica: Presencia de 20% de blastos en sangre periférica o médula ósea de características linfoides. Nominal presente/ausente

-Leucemia aguda no linfoblástica: Presencia de 20% de blastos en sangre periférica o médula ósea de características mieloides. Nominal presente/ausente

-Glicoproteína p: Miembro de la familia de proteínas de membrana transportadoras ATP dependiente, que incluye 48 diferentes transportadores de los cuales 10 están relacionados con la resistencia a la quimioterapia. Nominal presente/ausente

Variables dependientes

-Sobrevida libre de recaída: Periodo de tiempo libre de manifestaciones clínicas y paraclínicos de enfermedad documentada por citoimmunomorfología. Cuantitativa expresada en meses.

-Sobrevida global: Periodo de tiempo desde el diagnóstico de remisión de la enfermedad hasta la defunción relacionada a actividad de la enfermedad. Cuantitativa expresada en meses.

Covariables

-Mortalidad: Perdida de la vida. Nominal 'presente/ausente

-Remisión: Desaparición de las manifestaciones clínicas, con normalización de la biometría hemática y aspirado de medula ósea con menos del 5 % de blastos.

-Recaída: Presencia de más de 5% de blastos en medula ósea. Nominal 'presente/ausente

-Falla a tratamiento: Presencia de más del 5% de blastos en medula ósea, al terminar la quimioterapia de inducción. Nominal 'presente/ausente

-Refractario a tratamiento: Presencia de blastos en medula ósea de 50% o mayor a los basales después de la inducción. Nominal 'presente/ausente

-Leucocitosis en leucemia linfoblástica aguda. Presencia de más de 30 mil leucocitos en estirpe B y más de 100 mil leucocitos en estirpe T. Cuantitativa expresada en números absolutos.

7.8 Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información.
 Determinación de dónde y cómo se obtendrá la información y diseño de los formularios que se utilizarán para anotar los datos, debiéndose anexar dichos instrumentos de recolección de datos. En los casos que corresponda, deben especificarse los procedimientos e instrumentos que se utilizarán en la medición, señalando los criterios de validez y controles de calidad

Realizaremos un estudio de Cohorte retrolectiva.

Del registro de hospitalización y de consulta externa del servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre, reclutaremos los expedientes clínicos de pacientes que cumplan con los criterios de selección.

De los expedientes clínicos físicos y electrónicos registraremos la siguiente información: Sexo, edad, tipo de leucemia, conteo leucocitario inicial, blastos en sangre periférica y médula ósea, DHL, plaquetas, hematocrito, infiltración a SNC y órganos blanco, hallazgos de citometría de flujo, tratamiento de quimioterapia, periodo libre de recaída, sitio de recaída y sobrevida global

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre _____ Fecha de Dx _____ Sexo ___ Protocolo _____

Expediente _____ Edad _____ Dx: LAL _____ LANOL _____

Fecha														
Blastos SP														
Blastos MO														
Leu basal														
Hct basal														
Plaq basal														
DHL basal														
Hígado														
Adenopatías														
Bazo														
Glic P%														
Glic P (si/no)														
Infiltración SNC														
Infiltración Órganos														
Marcadores en leucemia	CD10	CD19	CD20	TDT	HLA DR	CD 22	IgG c	CD13	CD 33	CD 34	CD56			

linfoblástica														
Marcadores en no linfoblástica	CD 34	CD 117	HLA DR	CD 33	CD 13	CD 14	CD 11	CD 56						
Citoquímica esterasa														
Citoquímica MPO														
Cariotipo														
QT														
AMO														
RC														
Falla														
Recaída														
Tiempo de recaída														
Sitio de recaída														
% retraso QT														
Defunción														
Tiempo de defunción posterior a la RC														
Causa de defunción														

7.9 Prueba piloto. Especificación del programa para la prueba piloto o ensayo que permita detectar fallas o inconsistencias en el diseño de la investigación

No se requiere

7.10 Definición del plan de procesamiento y presentación de la información. Especificación de las técnicas y procedimientos para el procesamiento de datos (manual, mecánico o electrónico) y de la forma en que se relacionarán las variables en estudio, seleccionando y diseñando los cuadros y las gráficas que se utilizarán para mostrar la información recolectada, así como especificación de las técnicas para el tratamiento estadístico de los datos

Utilizaremos el programa estadístico SPSS v.21 para Windows. El análisis

univariado se realizará con medidas de tendencia central y de dispersión. La comparación de variables numéricas se realizara con prueba t de student. La comparación de variables nominales se realizara con prueba Chi2. La sobrevida libre de recaída, y sobrevida global se realizará con Kaplan y Meier. La comparación de curvas de sobrevida con Long Rank. Consideraremos significancia estadística con un valor de $p < 0.05$.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS. En el diseño de toda investigación que se realice en seres humanos, deberá especificarse la manera en que serán observados los preceptos éticos, incluyendo los elementos adicionales que señalen otras normas técnicas que sobre la materia emita la Secretaría de Salud y disposiciones que establezca el ISSSTE

El estudio se ajustará a los lineamientos establecidos por la secretaría de Salud y por el CMN 20 de Noviembre en materia de investigación clínica. Considerando que se trata de un estudio descriptivo analítico retrolectivo en el cual únicamente se obtendrá la información del expediente clínico no se requiere carta de consentimiento informado.

9. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD. En el diseño de toda investigación que utilice dispositivos generadores de radiaciones ionizantes y electromagnéticas, isótopos radiactivos, microorganismos patógenos o material biológico que los contenga y otros procedimientos que puedan representar un riesgo para la salud y de toda investigación que implique construcción y manejo de ácidos nucleicos recombinantes, deberán especificarse las implicaciones y medidas de bioseguridad, incluyendo los elementos adicionales que señalen otras normas técnicas que al efecto emita la Secretaría de Salud y demás disposiciones vigentes en la materia

El estudio se ajustará al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud", Título segundo, Capítulo 1, Art. 17, referente a una "investigación sin riesgo" ya que se trata de un estudio que contempla investigación documental retrolectiva

10. PROGRAMA DE TRABAJO. Especificación del calendario y flujo de actividades (cronograma), las metas y los responsables en cada una de las etapas de la investigación: recolección de la información o ejecución del experimento, procesamiento de datos, descripción y análisis de datos y elaboración del informe técnico final

Programa de trabajo	Noviembre-diciembre 2014	Enero –marzo 2015	Abril 2015
---------------------	--------------------------	-------------------	------------

Presentación de protocolo a comités	x		
Desarrollo del estudio		x	
Presentación de tesis			x

11. RECURSOS HUMANOS. Especificación de los nombres, cargos y funciones de cada uno de los recursos humanos que participarán en la investigación, así como el tiempo que dedicarán a las actividades de investigación

Dra. Martha Alvarado Ibarra. Médico Adscrito al Servicio de Hematología. Asesoría y análisis de información.
 Dr. Jesús Emmanuel Medina Coral. Médico Residente de 2do grado. Involucrado en todos los procesos del estudio

11.1 RECURSOS MATERIALES. Descripción de los materiales, aparatos y equipos a utilizarse en la investigación

Expediente clínico y material de oficina

11.2 RECURSOS FINANCIEROS. Estimación de los recursos financieros internos y externos requeridos para la investigación, desglosados según las normas internas de presupuestación de cada Institución

No requiere recursos adicionales a la atención del derechohabiente.

11.3 DIFUSIÓN. Especificación de los mecanismos de difusión de los productos parciales y finales de la investigación, tales como publicaciones, conferencias, presentación en eventos, etcétera

Presentación en congreso de la Asociación Mexicana de Hematología y publicación en revista indexada.

12. PATROCINADORES. En el caso de haber obtenido un financiamiento especifique (anexar carta compromiso)

Nombre del Fondo	
Nombre del Laboratorio	
Nombre de la Institución u Organismo	

13. AUTORIZACIONES

Del Jefe de Enseñanza e Investigación	
NOMBRE	FIRMA
DRA. AURA A ERAZO VALLE SOLIS	

Del Jefe del Servicio	
NOMBRE	FIRMA
DR MANUEL A. LOPEZ HERNANDEZ	

Del Director de tesis	
NOMBRE	FIRMA
DRA MARTHA ALVARADO IBARRA	

Del Director de la Unidad	
NOMBRE	FIRMA