



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA ONCOLÓGICA

**“SOBREVIDA GLOBAL EN PACIENTES
PORTADORES DE LINFOMA ASOCIADO A VIH
Y COINFECCIÓN POR VEB”**

Nombre del Autor: Tania Patricia Saavedra Mosqueira
Nombre del Asesor: Hermes Wignard Tejada Benavides

LIMA – PERÚ
2019

RESUMEN:

En nuestro país, el cáncer y la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) constituyen dos grandes problemas de salud pública pese a los esfuerzos del Estado por mejorar las estrategias de abordaje de estas enfermedades. En este sentido, existe un grupo de pacientes a quienes se les diagnostica Linfoma No Hodgkin en el contexto de una infección por VIH, que por dicha condición tiene peor pronóstico. A esto, se agrega la posibilidad de la presencia del virus del Epstein Barr (VEB) relacionado con el proceso de oncogénesis, el mismo que ya ha demostrado influir negativamente en la sobrevida de pacientes inmunocompetentes portadores de Linfoma No Hodgkin.

El presente estudio es de tipo analítico retrospectivo, cuyo objetivo principal es determinar la sobrevida global de los pacientes diagnosticados de Linfoma No Hodgkin asociado a VIH entre los años 2013 y 2018 en el Hospital Cayetano Heredia, comparándola en función a la presencia o ausencia de infección por VEB, así como, conocer la frecuencia de esta coinfección y las características epidemiológicas, clínicas y patológicas de esta entidad en nuestro país.

Palabras Clave: Linfoma no hodgkin, VIH, Infecciones VEB

INTRODUCCIÓN:

Las neoplasias asociadas al Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) siguen siendo prevalentes en países en vías de desarrollo, el estudio publicado el 2011 por Fink et al, describió por primera vez las neoplasias asociadas al VIH en Latinoamérica y El Caribe (incluyó 406 casos en 7 países entre 2007 y 2009) y reporta 98 casos de Linfoma No Hodgkin (LNH) y 15 casos de Linfoma Hodgkin (LH), poniendo énfasis en la influencia del tratamiento antirretroviral (TARGA) en este contexto (1). El Ministerio de Salud (MINS) en el año 2016, notificó un aumento de casos de VIH en el Perú, por lo que es lógico suponer que la incidencia de cáncer también está proporcionalmente en aumento (2).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el Reporte Mundial de Cáncer confirmó que los pacientes portadores del VIH tienen riesgo incrementado de cáncer debido a su condición de inmunosupresión y coinfección por otros virus oncogénicos tales como el virus Epstein Barr (VEB), que se ha visto involucrado en el proceso de linfomagénesis (3). Además, con el advenimiento del TARGA, esta entidad ha presentado variación clínica y epidemiológica, observándose otros factores de riesgo asociados a su presentación y pronóstico.

La incidencia de todos los subtipos de LNH se incrementa 60 a 200 veces en los pacientes VIH positivo, presentando histologías de alto grado, estadios avanzados y curso clínico agresivo (4). Antes del TARGA en 1996, los Linfomas asociados a VIH (ARL's, por su denominación en inglés: "AIDS Related Lymphoma") fueron asociados a mal pronóstico, particularmente en aquellos pacientes con estatus performance comprometido, disfunción inmune avanzada, o reserva hematopoyética limitada; luego de la introducción del TARGA, las tasas de sobrevida de estos pacientes han mejorado notablemente y es similar a la encontrada en pacientes con Linfoma y VIH negativo (5). El TARGA mejora el estado inmune y con ello el pronóstico del paciente, por lo que la OMS dio en el 2008 una nueva clasificación de malignidades hematológicas asociadas a VIH relacionada al estado inmunocompetente de dichos pacientes.

El estudio publicado el 2008 por Mayor et al evaluó a 171 pacientes con HIV entre hombres y mujeres, donde se evidencia en los resultados una menor incidencia de neoplasias asociadas a SIDA en la era TARGA en contraste con la era Pre-TARGA, así como una mayor incidencia de linfomas no definidores de SIDA en la era TARGA (6).

El estudio realizado en Sudáfrica por el Tygerberg Lymphoma Study Group (TLSG) -cabe resaltar su importancia debido a que Sudáfrica tiene altas tasas de VIH a nivel mundial- reporta un incremento de casos de linfoma tanto en pacientes VIH positivo como negativo, así como un incremento de 5 al 37% en la incidencia de linfomas asociados a VIH en el periodo de estudio (2002 al 2009), con un perfil histopatológico distinto entre los pacientes VIH positivo y negativo. El incremento progresivo encontrado es contrario a los reportes de estudios en países desarrollados en respuesta a la inclusión del TARGA (7).

Las características clínicas de los pacientes portadores de Linfoma asociado a VIH se describen en pocos estudios de investigación, por lo que mencionaremos los resultados más recientes. Ramaswami et al. comparó casos de linfoma asociado a VIH en 3 décadas consideradas como Pre TARGA (1986-1995), TARGA temprano (1996-2005) y TARGA tardío (2006-2015) en un total de 615 pacientes, encontrando un 89% de sexo masculino, con edad media de diagnóstico de infección por VIH de 37 años y edad media de presentación de linfoma de 42 años; la media de conteo CD4 al momento del diagnóstico de linfoma fue 130 células/mm³. Reportó también que la estirpe de células B fue predominante en todas las décadas, así como se evidenció la reducción progresiva del Linfoma Primario del SNC (PCNSL). Entre los subtipos de Linfoma tipo B se encuentra disminución de incidencia del Linfoma Difuso de Células B grandes (DLBCL), así como el aumento proporcional de otros subtipos de

linfomas menos frecuentes en la era Pre-TARGA como son el Linfoma Burkitt (BL), Linfoma de Efusión Primaria (PEL), Linfoma Plasmablastico y el Linfoma Hodgkin. Además, se evidencia un aumento progresivo de casos de linfoma asociado a VIH a través de las 3 décadas mencionadas (8).

Gopal incluyó 476 casos reportados de ARL's desde 1996 al 2010 con una presentación patológica variada: 201 casos de DLBCL (42.2%), 56 casos de BL (11.8%), 54 casos de PCNSL (11.3%) y 86 casos de otros LNH (18%) (9). El 2014, Ota et al incluyó 207 casos de ARL's, cuya presentación tuvo 96% de pacientes varones con 45.4 años de edad media al diagnóstico de cáncer y una media de conteo CD4 de 149 cel/mm³; el subtipo más reportado fue DLBCL (104 casos) seguido por el Linfoma Burkitt (57 casos). Cabe resaltar que en este estudio se identificó infección asociada por VEB en 59.9% de casos (10).

Otro punto importante es que el riesgo de desarrollar linfomas en los pacientes con VIH incrementa directamente con el nivel de disfunción del sistema inmune. Se han descrito 4 agentes infecciosos asociados al desarrollo de Linfoma No Hodgkin independientemente de la infección por VIH: *Helicobacter pylori*, Virus Epstein Barr, Virus Hepatitis C, HTLV tipo 1. En pacientes VIH positivos, la lista de factores de riesgo se hace más larga y su importancia recae en su influencia significativa en la respuesta al tratamiento y el pronóstico:

- Conteo CD4: LNH es encontrado principalmente en los pacientes con infección VIH avanzada y un conteo de CD4 por debajo de 100. Una historia de un nadir de CD4 muy bajo también puede significar un factor de riesgo. Estudios prospectivos y retrospectivos han demostrado una asociación entre un conteo reciente bajo de CD4 y un alto riesgo de LNH sistémico en pacientes que han o no recibido TARGA. Junto al mecanismo bien conocido de depleción de CD4 por el VIH, los herpes virus por sí mismos pueden inducir defectos inmunológicos específicos en pacientes con HIV. En subtipos específicos, por cada caída en 50 céls/microl en el conteo de linfocitos CD4, incrementa el riesgo para PCNSL y para DLCLB, pero no para BL. El BL relacionado a VIH se desarrolla con frecuencia en pacientes jóvenes y/o cuando el CD4 es relativamente alto (sobre 200cls/microl) (7).
- Carga viral: Una carga viral VIH alta es también un factor de riesgo para LNH. El riesgo aumenta con >100 000 copias/mL comparado con aquellos con carga viral controlada. Dos estudios de cohorte han demostrado un riesgo incrementado de LNH en pacientes con periodos prolongados de viremia no controlada durante el TARGA. Este efecto fue más pronunciado para BL y no se asoció a PCNSL. La viremia acumulada es un predictor fuerte e independiente de los ARL's aun en pacientes que reciben TARGA, su influencia puede diferir entre los subtipos de linfoma (11).
- TARGA: El efecto del TARGA en la reducción del riesgo de LNH asociados a SIDA ha sido dramático, con disminución de 40-80% comparando la era del TARGA y la era pre-TARGA. El mecanismo para entender su efectividad en la reducción del riesgo de LNH está probablemente relacionado a su capacidad de incrementar el conteo CD4 y al control del VEB. Como confirmación, en nuestro país entre 1988 y 2007, los pacientes con ARL's mostraron mayor sobrevida con la inclusión del TARGA (12).
- Coinfección por VEB: El virus del Epstein Barr participa del desarrollo de neoplasias linfoproliferativas aun presencia de la infección por VIH. Matsuda et. al. Publicó un estudio en 456 pacientes VIH negativo donde los pacientes infectados por VEB muestran una tendencia a un peor pronóstico, siendo la diferencia no estadísticamente significativa (13). El metaanálisis realizado por Ding y col. para determinar si la infección por VEB es un factor pronóstico independiente en los pacientes con Linfoma, incluyó 13 estudios con un total de 485 pacientes con diagnóstico de Linfoma, confirmándose que la infección por VEB fue asociada significativamente con una sobrevida global adversa en dichos pacientes (14). En Perú, el subtipo descrito como

más frecuente en pacientes inmunocompetentes es el DLBCL, que se ha relacionado con edad avanzada, peor estatus performance, linfomas no centro germinales y sobrevida global corta (15). Así también, se demostró que los pacientes con DLBCL y coinfección por VEB también se benefician de la adición de Rituximab a la quimioterapia tanto en respuesta como en sobrevida global (16). Sin embargo, en pacientes VIH positivo, la detección de ADN VEB en sangre periférica de pacientes con LNH ha sido recientemente asociada con un peor pronóstico, sugiriendo que el ADN VEB puede representar un biomarcador para LNH (17). En pacientes inmunocomprometidos, el VEB está presente en aproximadamente 40% de casos, su detección varía considerablemente con el sitio de presentación y el subtipo histológico, mostrando diferencias importantes en las vías patogénicas de desarrollo neoplásico. Por ejemplo, en el BL la tasa de infección por VEB oscila entre 30 y 70% según el subtipo, en el DLBCL, las tasas de infección por VEB oscilan entre 30-40% en los tipos centroblasticos y entre 90 – 100% en los tipos inmunoblásticos; los otros tipos histológicos menos frecuentes como el Linfoma Plasmablastico cuenta con tasas de infección del 50%, mientras que en el Linfoma Primario de SNC, o el Linfoma de Efusión Primaria tienen tasas de infección por VEB de 90 a 100% (18).

Hacen falta más estudios que, en el contexto de Linfoma No Hodgkin asociado a VIH, demuestren que la coinfección por VEB influye negativamente en la sobrevida global de estos pacientes.

En nuestro contexto, el cáncer y la infección por VIH continúan siendo un problema de salud pública a pesar de los esfuerzos del Estado, debido a que hay muchos factores involucrados en el éxito de sus estrategias. Por otro lado, tenemos una tasa elevada de neoplasias linfoproliferativas relacionadas a infección por VEB, y habiendo observado que nuestros pacientes con diagnóstico de Linfoma asociado a VIH no logran en su mayoría, una buena respuesta a los tratamientos estándares, nace la pregunta: ¿La coinfección por VEB impacta significativamente en la sobrevida de nuestros pacientes diagnosticados de Linfoma No Hodgkin asociado a VIH?

He aquí la necesidad de elaborar un estudio que nos permita obtener estadísticas que reflejen nuestra realidad y el comportamiento de esta entidad en nuestra población, así como conocer la frecuencia de la coinfección con VEB y si, la sobrevida global de nuestros pacientes se ve afectada o no por dicha coinfección. Los resultados nos permitirán obtener un perfil epidemiológico, clínico y patológico local, y autoevaluar nuestro proceder terapéutico.

OBJETIVOS:

Objetivo principal:

- Determinar la sobrevida global de los pacientes diagnosticados de Linfoma No Hodgkin asociado a VIH en el Hospital Nacional Cayetano Heredia entre los años 2013 – 2018, estratificándolos según la coinfección por VEB.

Objetivos secundarios:

- Determinar la frecuencia de la coinfección por VEB en pacientes con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin asociado a VIH diagnosticados en el Hospital Nacional Cayetano Heredia entre los años 2013 – 2018.
- Describir las características clínico-patológicas de los pacientes con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin asociado a VIH diagnosticados en el Hospital Nacional Cayetano Heredia entre los años 2013 – 2018.

MATERIAL Y MÉTODO:

- a. Diseño del Estudio: Observacional, analítico y retrospectivo.
- b. Población: Pacientes con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin asociado a VIH diagnosticados y tratados en el Hospital Cayetano Heredia desde el 2013 al 2018.
 - Criterios de Inclusión:
 - Pacientes con edad ≥ 18 años.
 - Diagnóstico histológico de Linfoma No Hodgkin con inmunohistoquímica (IHQ) revisada en INEN.
 - Confirmación del diagnóstico de VIH por Western Blot.
 - Estudio de Carga viral de VIH y CD4 al momento del diagnóstico de Linfoma No Hodgkin (se considerará a pacientes con valores de CD4 y CV con fecha no mayor a un mes antes o después de la fecha de patología confirmatoria).
 - Haber recibido tratamiento completo para Linfoma No Hodgkin en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, y que hayan continuado seguimiento por Oncología e Infectología por al menos un año.
 - Criterios de Exclusión:
 - No haber recibido tratamiento para el LNH en el Hospital Nacional Cayetano Heredia.
 - Pacientes que no cuenten con tejido disponible para estudio de Epstein Barr por IHQ.
- c. Muestra: Se estudiará a toda la población indicada.
- d. Definición operacional de variables:

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Escala de medición	Indicadores	Instrumento de medición
Infección VEB	Hallazgo de proteínas de expresión del VEB en las células del tumor.	Independiente Cualitativa	Nominal	VEB+ VEB-	Registro en marcadores de IHQ – INEN.
Sobrevida Global	Período después del tratamiento exitoso hasta el fallecimiento.	Cuantitativa Dependiente	Intervalo	Nro. De meses	Registro en historia clínica y búsqueda en el Registro Nacional de Identificación y Estado Civil.
Edad	Cantidad de años cumplidos.	Cuantitativa Covariable	Intervalo	<26 años 26-50 años >50 años	Registro en historia clínica
Sexo	Características, fenotipo y genotipo, que diferencian al organismo masculino del femenino.	Cualitativa Covariable	Nominal	Femenino Masculino	Registro en historia clínica
Conteo CD4	Número de linfocitos T CD4, que representan el estado del sistema inmune en pacientes portadores del VIH,	Cuantitativa Covariable	Intervalo	<200 ≥200	Registro en historia clínica, y búsqueda en NETLAB.
Carga Viral (VIH)	Número de copias de ARN del VIH por milímetro de sangre.	Cuantitativa Covariable	Intervalo	Indetectable <100000 copias ≥100000 copias	Registro en historia clínica, y búsqueda en NETLAB.
Subtipo Histológico	Clasificación de Linfoma No Hodgkin dada por método inmunohistoquímico	Cualitativa Covariable	Nominal	LDCBG Burkitt Plasma- blástico Otros	Registro en historia clínica del informe anatómo- patológico. Reporte Inmunohistoquímica INEN.
Síntomas B	Fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso. Cualquiera presente se considera positivo.	Cualitativa Covariable	Nominal	Sí No	Registro en historia clínica.

DHL	Marcador de necrosis tisular. Su elevación predice pronóstico en LNH	Cuantitativa Covariable	Nominal	Normal Elevada	Registro en historia clínica
Estadio Clínico	Período después del tratamiento exitoso en el que no hay aparición de los síntomas o efectos de la enfermedad.	Cualitativa Covariable	Ordinal	I II III IV	Registro en historia clínica.
Uso de Rituximab	Inclusión de Rituximab en tratamiento empleado	Cualitativa Covariable	Nominal	Sí No	Registro en historia clínica
Quimioterapia (QT)	Esquema de QT usada como tratamiento	Cualitativa Covariable	Nominal	DAEPOCH CHOP ICE ESHAP Otros	Registro en Unidad de Quimioterapia e Historia Clínica

e. Procedimientos y técnicas:

- Se solicitará los registros de historias clínicas al departamento de Estadística. Dichas historias clínicas se usarán como fuente de recolección de datos.
- Se procederá con la recolección de datos según el instrumento de recolección diseñado (Anexo 1) el cual incluye las siguientes variables: Lugar de nacimiento y procedencia, edad y sexo, fecha del diagnóstico de Infección por VIH, adherencia al TARGA, Conteo CD4 y Carga Viral (VIH) a la fecha del diagnóstico oncológico, presencia de síntomas B, valor de DHL, diagnóstico oncológico por inmunohistoquímica, coinfección VEB (diagnóstico por IHQ), carga viral VEB (de ser caso de coinfección), estadiaje (Ann Arbor), tratamiento (1era, 2da, 3era línea de tratamiento según sea el caso), uso de rituximab y sobrevida global.

f. Aspectos éticos del estudio:

El estudio no tiene ningún riesgo físico ni psicológico, ya que los datos serán obtenidos a partir de la historia clínica y muestras de patología de forma anónima, manteniéndose confidenciales los datos de identidad de los pacientes.

g. Plan de análisis:

Todos los datos y resultados obtenidos serán introducidos en una hoja de cálculo del programa Microsoft Office Excel.

Se realizará el análisis descriptivo de las características clínico-patológicas y se diseñarán curvas de supervivencia con el método de Kaplan-Meier. El paquete estadístico utilizado para el análisis de datos fue SPSS 19.0 (IBM).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Fink VI, Shepherd BE, Cesar C, Krolewiecki A, Wehbe F, Cortés CP, et al. Cancer in HIV-Infected Persons from the Caribbean, Central and South America [Internet]. Vol. 56, JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2011. p. 467–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/qai.0b013e31820bb1c3>
2. Dirección General de Epidemiología. DGE: Boletín Epidemiológico VIH/SIDA por año” [Internet] diciembre 2016. Disponible en: www.dge.gob.pe
3. McGuire S. World Cancer Report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015 [Internet]. Vol. 7, Advances in Nutrition. 2016. p. 418–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.3945/an.116.012211>
4. Gupta G. Myelodysplastic syndromes/neoplasms: recent classification system based on World Health Organization Classification of Tumors – International Agency for Research on Cancer for Hematopoietic and Lymphoid Tissues [Internet]. Journal of Blood Medicine. 2010. p. 171. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/jbm.s12257>
5. Vishnu P, Aboulafia DM. AIDS-Related Non-Hodgkin’s Lymphoma in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. Adv Hematol. 2012 Feb 6; 2012:485943.
6. Mayor, AM., Gómez, MA., Ríos-Olivares, E., & Hunter-Mellado, RF. AIDS-defining neoplasm prevalence in a cohort of HIV-infected patients, before and after highly active antiretroviral therapy. Journal of Ethnicity and Disease. 2008 Spring; 18(2 0 2): S2–189-94. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3546505/pdf/nihms-425729.pdf>
7. Abayomi EA, Somers A, Grewal R, Sissolak G, Bassa F, Maartens D, et al. Impact of the HIV epidemic and Anti-Retroviral Treatment policy on lymphoma incidence and subtypes seen in the Western Cape of South Africa, 2002–2009: Preliminary findings of the Tygerberg Lymphoma Study Group [Internet]. Vol. 44, Transfusion and Apheresis Science. 2011. p. 161–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transci.2011.01.007>
8. Ramaswami R, Chia G, Pria AD, Pinato DJ, Parker K, Nelson M, et al. Evolution of HIV-Associated Lymphoma Over 3 Decades [Internet]. Vol. 72, JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2016. p. 177–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/qai.0000000000000946>
9. Gopal S, Patel MR, Yanik EL, Cole SR, Achenbach CJ, Napravnik S, et al. Temporal Trends in Presentation and Survival for HIV-Associated Lymphoma in the Antiretroviral Therapy Era [Internet]. Vol. 105, JNCI Journal of the National Cancer Institute. 2013. p. 1221–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djt158>
10. Ota Y, Hishima T, Mochizuki M, Kodama Y, Moritani S, Oyaizu N, et al. Classification of AIDS-related lymphoma cases between 1987 and 2012 in Japan based on the WHO classification of lymphomas, fourth edition [Internet]. Vol. 3, Cancer Medicine. 2014. p. 143–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/cam4.178>
11. Engels EA, Pfeiffer RM, Landgren O, Moore RD. Immunologic and virologic predictors of AIDS-related non-hodgkin lymphoma in the highly active antiretroviral therapy era. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010 May 1;54(1):78–84.
12. Cuéllar LE, Miranda LM, Biminchumo C, Rosales R et al. Human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome–related cancer in the pre- and post-highly active antiretroviral therapy era in a national cancer center of a resource-limited country: 1988 to 2007 [Abstract] Journal of Clinical Oncology 27 Disponible en: [10.1200/jco.2009.27.15_suppl.e20550](http://dx.doi.org/10.1200/jco.2009.27.15_suppl.e20550)
13. Matsuda S, Suzuki R, Inoue M, Seki R, Nagafuji K, Miyoshi H, et al. Clinical and Prognostic Significance of Epstein-Barr Virus in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Blood [Internet].

2016 Dec 2;128(22):108 LP – 108. Available from:
<http://www.bloodjournal.org/content/128/22/108.abstract>

14. Ding, M. & Gao, J. & Liu, X. & Li, Y. & Fang, X. & Zhou, X. & Wang, X. Clinicopathological characteristics and prognostic analysis of Epstein-Barr virus-positive lymphoma: A meta-analysis. [Internet]. 2016. 9. 11429-11438. Available from: www.researchgate.net/publication/305378249
15. Beltran BE, Morales D, Quiñones P, Carrasco A, Cotrina E, Saez AI. Age related Epstein Barr virus associated B cell lymphoproliferative disorder in Peru [Internet]. Vol. 26, Journal of Clinical Oncology. 2008. p. 19514–19514. Available from: http://dx.doi.org/10.1200/jco.2008.26.15_suppl.19514
16. Beltran BE, Quiñones P, Morales D, Malaga JM, Chavez JC, Sotomayor EM, et al. Response and survival benefit with chemoimmunotherapy in Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma [Internet]. Vol. 36, Hematological Oncology. 2018. p. 93–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/hon.2449>
17. Carbone A, Vaccher E, Ghossein A, Pantanowitz L, Abayomi A, de Paoli P, et al. Diagnosis and management of lymphomas and other cancers in HIV-infected patients [Internet]. Vol. 11, Nature Reviews Clinical Oncology. 2014. p. 223–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.31>
18. Bibas M, Antinori A. EBV and HIV-Related Lymphoma [Internet]. Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases. 2009. Available from: <http://dx.doi.org/10.4084/mjhid.2009.032>

PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA:

RECURSOS	UNIDAD DE MEDIDA	NÚMERO	COSTO UNITARIO (S/.)	TOTAL
Recursos humanos				
Asesor	Personas	1	-	-
Investigador principal	Personas	1	-	-
Recursos materiales perecibles:				
Lapiceros	Unidad	10	0.5	5
Tinta negra para impresora	Unidad	1	20	20
Tinta color para impresora	Unidad	1	60	60
Papel bond	Unidad	½ millar	15	15
Gastos de luz (al mes)	Mensual	4	30	120
Servicios				
Internet (x cada mes)	Mes	4	50	200
TOTAL				420

ACTIVIDADES	2018					2019
	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SETIEMBRE	OCTUBRE	
Elaboración del protocolo	X					
Identificación del problema	X					
Análisis y planteamiento del problema	X					
Formulación del problema	X					
Marco teórico	X	X				
Objetivos e hipótesis		X				
VARIABLES Y OPERACIONALIZACIÓN		X				
Metodología		X				
Tipo de estudio		X				
Población y muestra		X				
Plan de recolección de datos			X			
Plan de tabulación			X			
Plan de análisis			X			
Presentación de proyecto				X		
Plan de recolección de datos			X	X	X	
Recolección de datos				X	X	
Control de calidad de los datos					X	
Elaboración de la base de datos					X	
Digitación de datos					X	
Elaboración de los resultados						X
Análisis de la información						X
Preparación del informe preliminar						X
Preparación del informe definitivo						X
Presentación final						X
Publicación						X
Difusión						X