



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARIA DE SALUD
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE
DIVISION DE MEDICINA

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE MITOXANTRONA ASOCIADA AL
ESQUEMA FLAG EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA EN
RECAIDA O REFRACTARIOS**

TESIS

DE POSGRADO PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA

PRESENTA:

DRA. ALINKA SOCORRO GARCÍA CAMACHO

ASESOR DE TESIS:

DRA. MARTHA ALVARADO IBARRA

JEFE DE SERVICIO DE HEMATOLOGIA CENTRO MEDICO 20 DE NOVIEMBRE



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX

NOVIEMBRE 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

FIRMAS DE AUTORIZACION

DR. JOSUE MORA PEREZ

JEFE DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA

DRA. MARTHA ALVARADO IBARRA

TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO DE HEMATOLOGIA UNAM

DRA. MARTHA ALVARADO IBARRA

ASESOR DE TESIS

NUMERO DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: 113.2016

DEDICATORIAS:

AGRACEDIMIENTOS:

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	06
1.1 Antecedentes.....	07
1.2 Marco Teórico.....	14
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
3. HIPOTESIS	21
4. OBJETIVOS	22
5. MATERIAL Y MÉTODOS	23
5.1 Diseño de la investigación y tipo de estudio.....	23
5.2 Población objetivo.....	24
5.3 Criterios de Selección.....	24
6. CONSIDERACIONES ÉTICAS	26
7. RESULTADOS	27
8. DISCUSIÓN	36
9. CONCLUSIONES	39
10. LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES	41
11. BIBLIOGRAFÍA	42
12. ANEXOS	44

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE MITOXANTRONA ASOCIADA AL ESQUEMA
FLAG EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA EN RECAIDA O
REFRACTARIOS.**

1. INTRODUCCION

La leucemia aguda se compone de un grupo de neoplasias hematopoyéticas relativamente bien definidos que involucran células precursoras comprometidas con la línea mieloide o linfoide de desarrollo celular, caracterizada por una proliferación clonal de precursores mieloides o linfoides con una capacidad reducida para diferenciarse en elementos celulares más maduras. Como resultado, hay una acumulación de blastos o formas inmaduras en la médula ósea, sangre periférica, y ocasionalmente en otros tejidos, con una reducción variable en la producción de células normales rojas, plaquetas y granulocitos maduros. Aproximadamente del 20 a 30 % de los pacientes adultos jóvenes y 50 % de los pacientes adultos mayores con LA recién diagnosticada fallarán para alcanzar un CR con quimioterapia de inducción intensiva debido a la resistencia a los fármacos o la muerte. Además, un porcentaje de los pacientes que inicialmente presentaron una respuesta, recaerán. (1)

Enfermedad refractaria la quimioterapia de inducción ha fallado para erradicar todas las células de leucemia detectables (menos de 5 por ciento) blastos de la médula ósea y la sangre, con la subsiguiente restauración de la hematopoyesis normal. Otra definición de refractariedad es la que requiere dos ciclos de terapia de inducción para alcanzar una primera RC.

La terapia que ofrece la mejor oportunidad de curar a un paciente con recaída o refractario de LA es un trasplante de células hematopoyéticas alogénicas. Los mejores resultados parecen ser con regímenes preparatorios mieloablativos administrados después de lograr una remisión completa. Sin embargo los pacientes que previamente alcanzaron un RC que duró más de seis meses tienen una probabilidad superior al 50 por ciento de la consecución de una segunda CR con quimioterapia adicional. Por el contrario, los pacientes con enfermedad refractaria inicialmente y aquellos con una RC inicial que dura menos de seis meses, el 20 por ciento o menos alcanzará una segunda RC con quimioterapia. La fludarabina, citarabina, además de G-CSF ha informado de tasas de remisión completa de 45 a 55 por ciento en pacientes con refractario o recidivante primaria LA. Estudios incluidos los adultos mayores han informado leve toxicidad no hematológica, mucositis más comúnmente incluido. La mediana de supervivencia fue > 16 meses para aquellos con recaída tardía (es decir, > 6 meses después de suspender la quimioterapia), pero fue sólo tres meses para los que tienen una recaída temprana o enfermedad refractaria. (2,3).

ANTECEDENTES

Los análogos de nucleósidos de purina, fludarabina, cladribina y 20-desoxicofurcina representan un grupo de agentes citotóxicos con alta actividad linfoides neoplasias. Estos tres agentes comparten similares estructura y algún mecanismo de acción, tales como la inducción de la apoptosis. En los recientes años, varias investigaciones han revelado que estos agentes también son activos en la leucemia mieloide aguda. La interacción sinérgica entre FA con citarabina se ha demostrado en estudios preclínicos y clínicos. PNA mejorar la célula la concentración de trifosfato de que es metabolito activo de citarabina. (4,5,6) Los análogos de las purinas tienen un efecto primario sobre la síntesis de ADN, ya que actúa en

forma activa sobre la división celular, a través de la incorporación y la interferencia con ADN polimerasas y ribonucleósido reductasa, y la inhibición de la primasa de ADN ligasa. (7)

En el tratamiento de las neoplasias malignas linfoides, la fludarabina se administra a una dosis de 25 mg / m² / día en un 30 min infusión o inyección en bolo intravenoso durante 3-5 días y los cursos se repiten cada 3-5 semanas, la biodisponibilidad FA oral es de aproximadamente 50%. La conclusión de los estudios recientes es que una dosis oral de aproximadamente 40-50 mg / m² / día proporcionaría exposición equivalente sistémica a 25 mg / m² / día administrados rutinariamente vía intravenosa. Durante muchos años FA se han estudiado principalmente en pacientes con neoplasias linfoproliferativas. Sin embargo hay estudios que indican que este agente también es citotóxico para las células procedentes de linajes mieloides, causando mielosupresión con trombocitopenia, anemia, neutropenia y monocitopenia como principales efectos adversos. (6,7)

Los estudios in vitro han demostrado que los análogos de purinas son capaces inducir la diferenciación mieloide y monocitoide de células en leucemia aguda. Varios in vitro y en estudios in vivo han mostrado una sinergia entre PNA y otros agentes quimioterapéuticos en las leucemias mieloides, especialmente con Ara-C. La citarabina es el fármaco más activo en el tratamiento de AML. Este medicamento debe estar fosforilado a su forma Ara-CTP para actuar como agente citotóxico. Por otra parte, la acumulación celular y la retención de Ara-CTP se ha correlacionado con manifestaciones de citotoxicidad y el resultado clínico. La administración previa de FA aumento captación celular de Ara-C y la acumulación de Ara-CTP. (8,9). Gandhi et al. fue el primero en demostrar que la infusión de FA antes la aplicación

de Ara-C aumenta la acumulación de Ara-CTP 2 veces más en los blastos circulantes de pacientes con AML. La fludarabina utilizada como agente único tiene cierta actividad en pacientes con LMA. (10) Warrel et al, trato a 25 pacientes con leucemia aguda en recaída o refractario donde incluyendo 21 con LMA, 3 con LLA y 1 con leucemia bifenotípica, con fludarabina en forma única. Diecisiete pacientes recibieron dosis menor $125 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{día}$ durante 5 días y nueve fueron tratados con dosis de $150 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{día}$ durante 5 días o $125 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{día}$ durante 7 días. Ninguno de los pacientes que recibida FA a dosis inferiores a $125 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{día}$ logró remisión. Tres de los nueve pacientes tratados con dosis más altas murieron antes del día 10. Sin embargo, los cuatro pacientes (tres con LMA y uno con LLA) lograron RC. (11)

En un segundo estudio realizado por fueron incluidos 70 pacientes para recibir fludarabina, al menos 5 que recibieron dosis de $0,96 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{día}$ durante 5-7 días lograron CR. Sin embargo, en el 40% de los pacientes tratados con dosis más altas de FA sufrieron neurotoxicidad grave con cambios mentales, ceguera, coma y la muerte. Los estudios han demostrado que la FA en dosis más altas utilizadas como un agente único demostró cierta actividad en la LMA pero toxicidad grave.(12)

La fludarabina demostró actividad sinérgica útil, con Ara-C in vitro e in vivo. Este agente es capaz de modular el metabolismo de Ara-C y aumentar la acumulación de Ara-CTP en células de leucemia. El efecto potencial de FA además de Ara-C en células para evitar resistencia a múltiples fármacos también se ha demostrado, la combinación de FA fue dado

por primera vez en Centro de Cáncer MD Anderson en una dosis de 30 mg / m² una vez al día durante cinco dosis y Ara-C a 0,5 g / m² / h durante 2-6 horas al día por seis dosis. La tasa de CR con este régimen fue 21/59 (36%) y mediana duración CR 39 semanas. (13)

En un estudio fase I, realizado en niños con LMA por el Grupo Infantil de cáncer, se logró una remisión completa en cuatro de los nueve pacientes. Un estudio similar en adultos con LMA ha sido publicado por Vidarsson, con diagnóstico de leucemia mieloide aguda de mal pronóstico o recaída (36 pacientes), leucemia linfoblástica aguda (LAL) (7 pacientes) y leucemia bifenotípica (2 pacientes). La RC se observó en 20 (44%) pacientes y la remisión parcial en cinco pacientes (11%), dando un total de respuesta de 56% similar tanto para AML y ALL. La mediana de duración de la remisión fue de 4,7 meses. Tres pacientes tuvieron toxicidad cerebelar transitoria y ocho toxicidades pulmonares, de los cuales dos murieron de insuficiencia respiratoria aguda. Estudios in vitro han demostrado que factores de crecimiento hematopoyéticos pueden hacer que previamente, las células leucémicas latentes sean más sensibles a los fármacos citotóxicos. (14)

Los factores de crecimiento hematopoyéticos también mejoran significativamente la incorporación de Ara-C en el ADN. Basado en esta evidencia, Estey y compañeros desarrollaron una quimioterapia llamada FLAG, que consta de FA, Ara-C y G-CSF. Desde su descripción original del régimen FLAG ha sido utilizado en un gran número de centros para la LMA en recaída o refractario y pobre pronóstico incluso en LMA secundaria, con tasas de RC de entre 30 hasta 81%. (15,16) Estos resultados parecen ser mejores que los obtenidos con otros esquemas de salvamento incluyendo dosis alta o intermedia de Ara-C.

Sin Embargo mejores resultados han sido obtenidos en pacientes con recaída con remisiones iniciales más largas (0,1 años) que en los pacientes refractarios. Jackson et al., reportó la tasa CR del 81% con supervivencia a un año del 67%. En pacientes con LMA en recaída temprana o con enfermedad refractaria la RC sólo se logró en 13 de 44 pacientes (30%). (17)

Montillo et al. También encontró que los esquemas con FLAG son altamente efectivos en LMA en recaída con un CR 60%. En contraste, se obtuvieron resultados pobres en pacientes resistentes a la primera inducción y los pacientes con características citogenéticas adversas al momento del diagnóstico. (18)

Otro trabajo donde se determinó la eficacia de los factores estimulantes de granulocitos se observó que los pacientes tratados con FA + Ara-C sin G-CSF, tenían una tasa menor de CR aproximadamente del 53%, vs 63%, pero la diferencia no fue significativa, El objetivo de la adición de G-CSF a FA / Ara-C es para acortar el duración de la neutropenia con la consiguiente reducción en el número y gravedad de las infecciones. Sin embargo, en este estudio no muestra ninguna diferencia en la incidencia de infección entre ambos grupos. Por otra parte, estos resultados han sido influenciados por el uso salas de flujo de aire laminar (19)

La razón para la adición de una antraciclina, especialmente idarrubicina o mitoxantrona, al régimen de FLAG proviene de hipótesis de que la adición de estos agentes puede resultar en

un mayor sinergismo contra la leucemia. La selección de IDA se basa en la observaciones que este antraciclina es menos susceptible a resistencia a múltiples fármacos, es también probablemente menos cardiotoxica, factor de relevancia si se considera que la mayoría de los pacientes con recaída o enfermedad refractaria están multitratados. El fundamento para la administración de alta dosis de MIT proviene de los estudios in vitro que han demostrando curva dosis-respuesta en el ensayo clonogénico con células leucémicas. (20,21, 22)

En un estudio fase II, se combinó IDA CON FLAG obteniendo altas tasas de remisión morfológica y citogenética en pacientes con leucemia mieloide aguda refractaria o en recaída, este régimen fue capaz de inducir RC en 52% (30/57) de los pacientes tratados después del primer ciclo, indicando una alta actividad antileucémica. El protocolo FLAG-IDA parece ser especialmente eficaz en la inducción de la remisión en pacientes con LMA ya que se observo una tasa de RC de 52 a 80%, sin embargo, el tiempo de la restauración de la hematopoyesis parece ser más largo y las infecciones más graves con las administración de esta quimioterapia. (23,24,25,26)

Clavio et al., comparo en un estudio no aleatorizado, la eficacia y la toxicidad de la FLAG más mitoxantrona en 51 pacientes con LMA de alto riesgo. En total, 30 pacientes (59%) alcanzaron RC y 6 (11%) RP. En el grupo de pacientes con LMA el 31% logró CR, sin embargo, la toxicidad del régimen fue pronunciado y el 50% de los pacientes falleció. (27)

En un estudio realizado en 2003 donde evaluaron la eficacia y toxicidad de esquema FLAG más alguna antraciclina (idarrubicina o mitoxantrona) en pacientes con leucemia mieloide aguda, encontraron una remisión completa de 52,1% y 6,6% murieron durante la terapia de reinducción: 2 debido a hemorragia cerebral y 1 por fungemia (*Cándida tropicalis*). La fiebre > 38,5 ° C se observó en 86,9%, 27% tenían fiebre de origen desconocido y 13% infecciones documentadas; 67,3% desarrollaron mucositis y 30,4% tenían toxicidad hepática grado II de la OMS transitoria. Concluyendo que es quema FLAG-IDA es un bien tolerado y es régimen eficaz en recaída/ refractaria en pacientes con leucemia mieloide aguda. (28)

Para el año de 2005 G. Specchia y colaboradores estudiaron la eficacia y seguridad de dicho FLAG-IDA pero en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en recaída o refractarios, encontrando que el 39,1% alcanzaron una remisión completa después de la terapia de rescate, mientras que 56,5% pacientes eran refractarios, y un paciente murió debido a infección. En los pacientes que alcanzan la remisión, la mediana del tiempo para alcanzar el recuento absoluto de neutrófilos más de $0,5 \times 10^9 / l$ y $1 \times 10^9 / l$ fue de 20 (rango 16-25) y 24 (rango 20 a 28) días a partir del inicio de la quimioterapia, respectivamente. Niveles de plaquetas de más de $20 \times 10^9 / l$ y $100 \times 10^9 / l$ se lograron en un tiempo medio de 23 (rango 19- 25) y 33 (rango 28-39) días, respectivamente. Fiebre más a 38,5 ° C 78,2%. Los efectos secundarios no hematológicos, consistieron en mucositis hasta el 78%, la toxicidad hepática transitoria en 43,4%. La mediana de supervivencia global fue de 4,5 (rango 1-38) meses, la supervivencia libre de enfermedad fue de 6 (7-38) meses. (29)

JUSTIFICACION

El esquema original de FLAG incluye idarrubicina sin embargo por cuestiones administrativas, por el momento no contamos con dicho fármaco, motivo por el cual tenemos de administrar Mitoxantrona, ante este hecho queremos estimar la tasa de remisión completa, con el uso de MIT+ FLAG. Además en el servicio de Hematología Adultos del Centro Médico 20 de Noviembre existen protocolos para leucemias agudas en recaída o falla terapéutica, creemos es conveniente demostrar la eficacia de esquema FLAG más mitoxantrona para poder ingresarlo a los protocolos del servicio como alternativa terapéutica para los pacientes que se encuentren en esta circunstancia. Ya que este esquema se aplica con poca frecuencia en nuestro país, no solo en nuestro instituto, por lo que consideramos que se puede reproducir en los hospitales de segundo nivel como alternativa de tratamiento.

OBJETIVOS

- Conocer la tasa de remisión completa en pacientes con leucemia aguda en falla terapéutica o primera recaída con el uso de FLAG más Mitoxantrona en pacientes con leucemia aguda refractaria o en recaída.
- Conocer los efectos secundario No Hematológicos de FLAG-MITO
- Conocer la sobrevida global
- Conocer la sobrevida libre de evento
- Conocer la sobrevida libre de enfermedad
- Conocer la tasa de respuesta en leucemia linfoblástica aguda
- Conocer la tasa de respuesta en leucemia aguda mieloide

- Identificar en que día presentan recuperación hematológica posterior a quimioterapia
- Cuantificar uso de hemoderivados durante quimioterapia
- Identificar factores que impacten en recuperación hematológica
 - Conocer la mortalidad asociada a esquema FLAG-MITO

5.- MATERIAL Y METODOS

Estudio retrospectivo, prolectivo, experimental, longitudinal, unicentrico, una sola rama.

Para llevar a cabo este trabajo se realizarán los siguientes pasos:

1.- Acudirá a consulta externa de hematología y se solicitara a enfermera en turno, las hojas de seguimiento de todos los pacientes con leucemia aguda.

2. Solo se tomaran las hojas de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión arriba mencionados.

3.-Se vaciará en la hoja de cálculo de Excel los siguientes datos en caso de recaída:

a) Iniciales, edad, sexo, tiempo de diagnóstico, quimioterapia previamente recibida, fecha de diagnóstico de recaída, cuenta de blastos al momento de diagnóstico de recaída. Cuenta de blastos al día 28 para valorar respuesta.

b) Se revisara el expediente de cada paciente para valorar, si la quimioterapia se aplicó en forma y tiempo, así como determinar sin existió alguna complicación o efecto adverso. También del mismo expediente se valorar número de hemoderivados utilizados durante y después de dicho esquema.

4.- En Caso de tratarse de Falla a inducción se realizará lo siguiente

a) Solicitara expediente clínico de paciente al servicio de archivo clínico y se tomaran fecha de toma de medula ósea donde se realiza diagnóstico de falla a tratamiento, así como iniciales, edad, sexo, tipo de leucemia, factores pronósticos, fecha de aplicación de quimioterapia, cuenta de medula ósea del día 28. Así como número de hemoderivado utilizados.

5.- En ambos casos se revisara expediente electrónico y manual para tomar los siguientes datos: a) biometría hemática previo a inicio, durante y posterior de quimioterapia, para valorar toxicidad hematológica del mismo

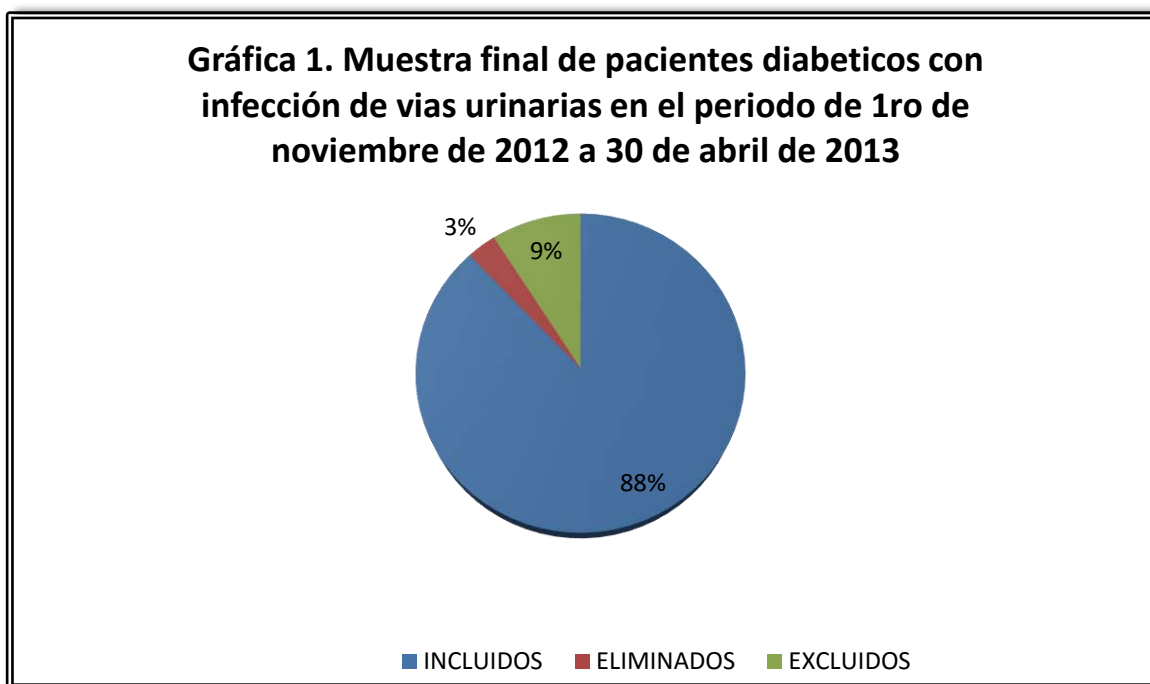
ASPECTOS ETICOS

El presente estudio se llevará a cabo de acuerdo a los principios éticos enunciados en la Declaración de Helsinki y que tienen consistencia en las Buenas Prácticas Clínicas y los requerimientos regulatorios nacionales, locales e institucionales aplicables a ello. Además de ajustarse a los lineamientos establecidos por la Secretaría de Salud y del CMN 20 de Noviembre en materia de investigación clínica. No se requiere consentimiento informado debido a que la información se obtendrá de manera retrolectiva del expediente clínico y no se tendrá acceso a los pacientes. En este sentido, 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 esta parte del estudio trata de un estudio que contempla investigación documental retrolectiva.

7.- RESULTADOS

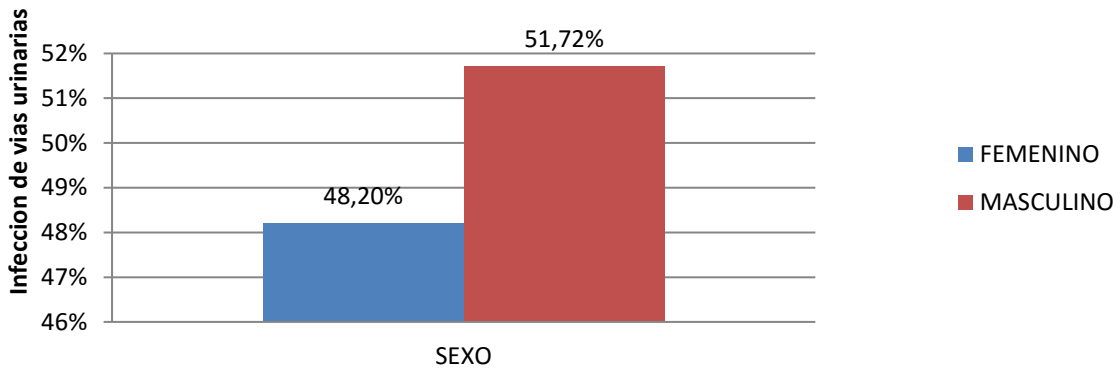
Se realizó la búsqueda de pacientes en el servicio de medicina interna donde se encontró a 99 con diagnóstico de infección de vías urinarias, de los cuales se eliminaron a 3

pacientes por no ser diabéticos, 7 pacientes fueron se excluyeron por padecer otro proceso infeccioso, otro se excluyo por solicitar su alta voluntaria y un por defunción (gráfica 1). Teniendo como muestra final de 87 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.



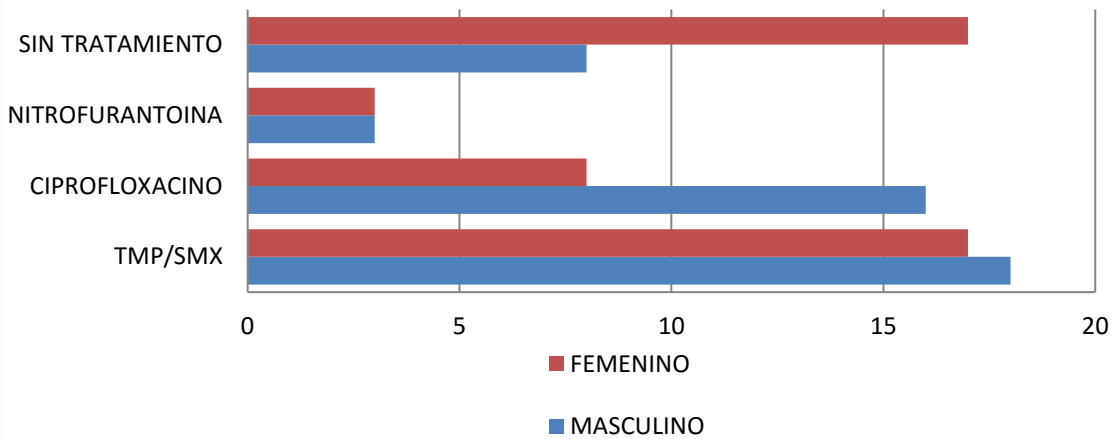
La edad promedio de este estudio fue de 58.82 años, teniendo como edad máxima 83 años y mínima 24 años, el sexo masculino predomino con el 51.7% de la población (n=45) y el femenino con el 48.2% (n=42). (Gráfica 2) Los pacientes tenían un promedio de haber sido diagnosticados como diabéticos 9.39 años. La comorbilidad que más acompañó a estos pacientes fue la hipertensión arterial hasta un 56%, seguido de EPOC en un 9%, y en caso de los hombres hiperplasia de próstata el 18%, sin otra patología 35%.

Gráfica 2. Infección de vías urinarias en diabeticos en el servicio de Medicina Intena.



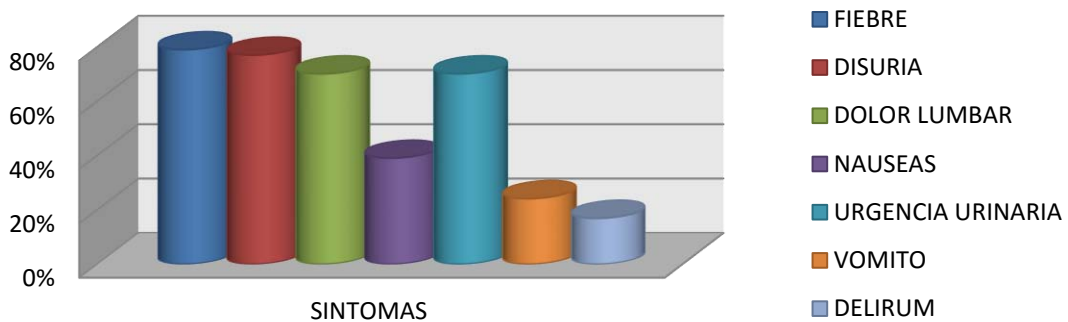
Se observó que el tratamiento previo a la primera valoración hospitalaria destaco el trimetroprim con sulfametoxazol ya que fue el más utilizado con una dosis de 400/80mg sin mejoría de los síntomas con un 40.22 % (n: 35), seguido de ciprofloxacino 250mg vía oral cada 12 horas con el 27.5% (n: 24) y finalmente la nitrofurantoína 100mg cada 6 hrs con un 6.7% (n: 6), sin un tratamiento previo 25.2 % (n: 22). Gráfica 3

Gráfica 3. TRATAMIENTO PREVIO SEGÚN SEXO EN DIABETICOS CON INFECCION DE VIAS URINARIAS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA.

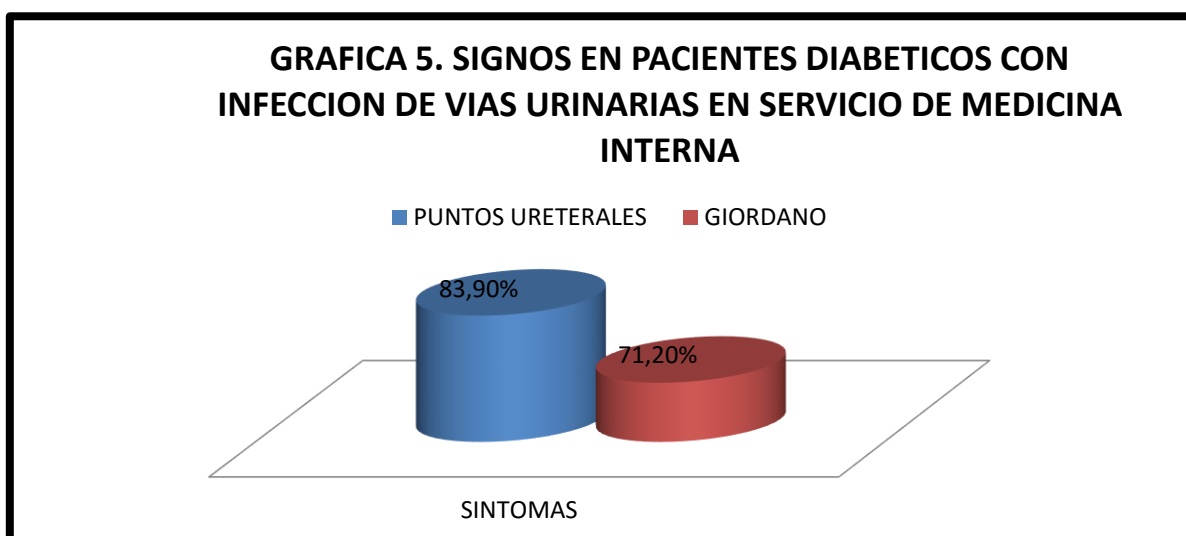


Dentro del cuadro clínico destaco que el síntoma más presentado por estos pacientes fue la fiebre con un 81.6% (n: 79.77), dolor lumbar 70.1 % (n:61), disuria 77% (n: 67), nauseas 39% (n:34), urgencia para la micción 70.114 % (n: 61), vomito 24.13% (n:21), delirium 16.09%. Gráfica 4

Gráfica 4. SINTOMAS EN PACIENTES DIABETICOS CON INFECCION DE VIAS URINARIAS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA.

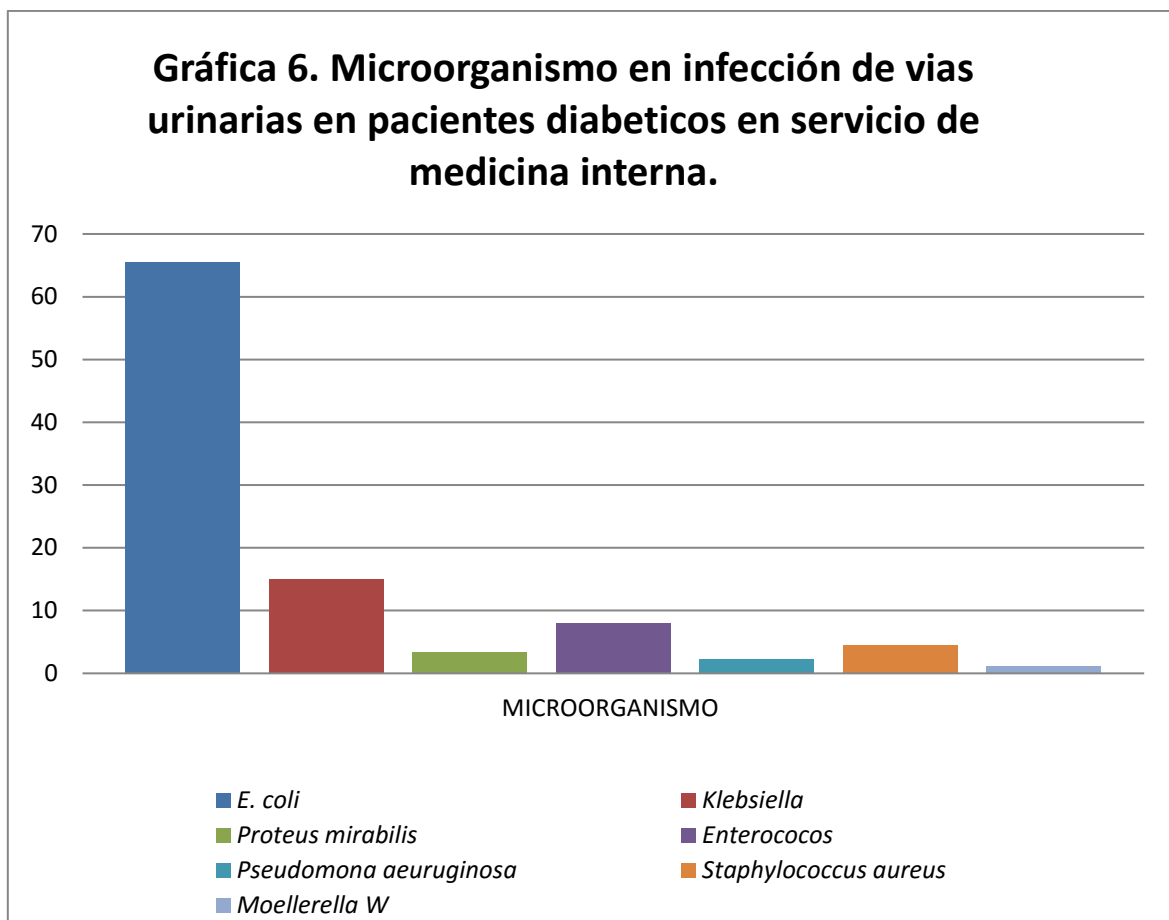


A la exploración física el hallazgo que con mayor frecuencia se encontró fueron los puntos ureterales positivos en un 83.90%, de los cuales el más común en nuestra población fue puntos superiores con 49.42%, seguido de medios 34.4% (n.30) y sin encontrar ninguno 16.09%, no se encontró ningún punto inferior positivo ya que no se encuentra en las notas que se haya realizado (Gráfica 5). Otro signo que prevaleció en estos pacientes fue Giordano presentándolo aproximadamente 62 pacientes (71.2%), siendo bilateral en la mayoría de los casos 43% (n:38), derecho 24.13% (n:21), izquierdo 3.4% (n:3). El 100% de los pacientes presento examen general de orina con nitritos positivo, así como leucocitos abundantes.



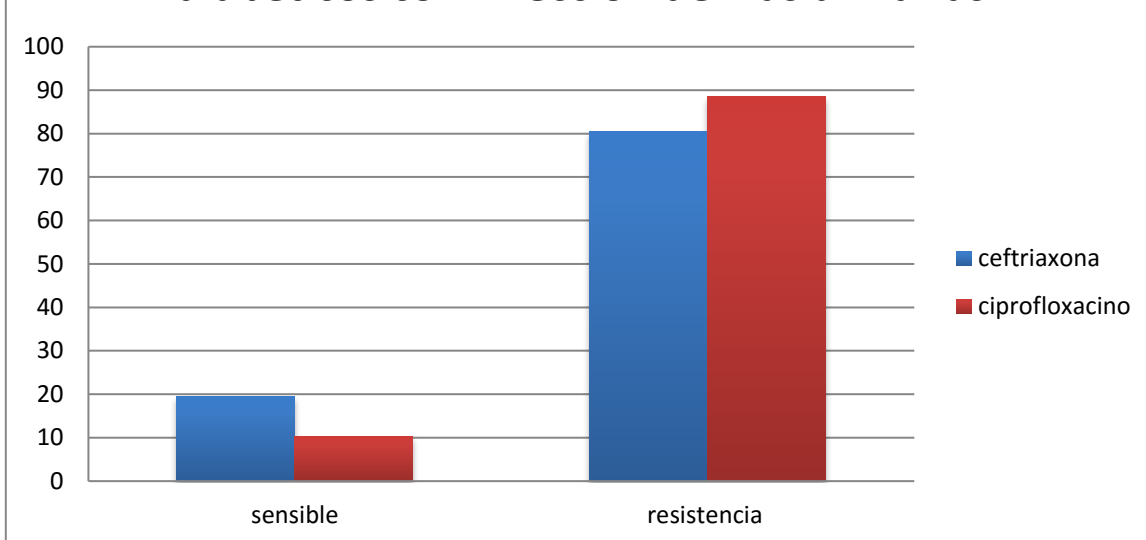
Ceftriaxona fue el antibiótico que más se indicó en diabéticos con infección de vías urinarias en el servicio de medicina interna aproximadamente 67.81% y el resto para ciprofloxacino 32%. Cabe señalar que ningún paciente se encontró con control de la diabetes mellitus teniendo como media de niveles de glucosa sérica 274.20mg/dl, con niveles máximos de 530 mg/dl y mínimos de 145 mg/dl.

A todos estos pacientes se les envió urocultivo resultado positivo en de los casos para *E. coli* 65.5% (n:57), 8.04 % (n:7) para enterococos , *Klebsiella* 14.94% (n:13), *Moellerella Wisconsensi* 1.14% (n:1), *Proteus mirabilis* 3.44% (n:3), *Pseudomonas aeruginosa* 2.29% (n:2), *Staphylococcus aureus* n:4 4.59%. Gráfica 6



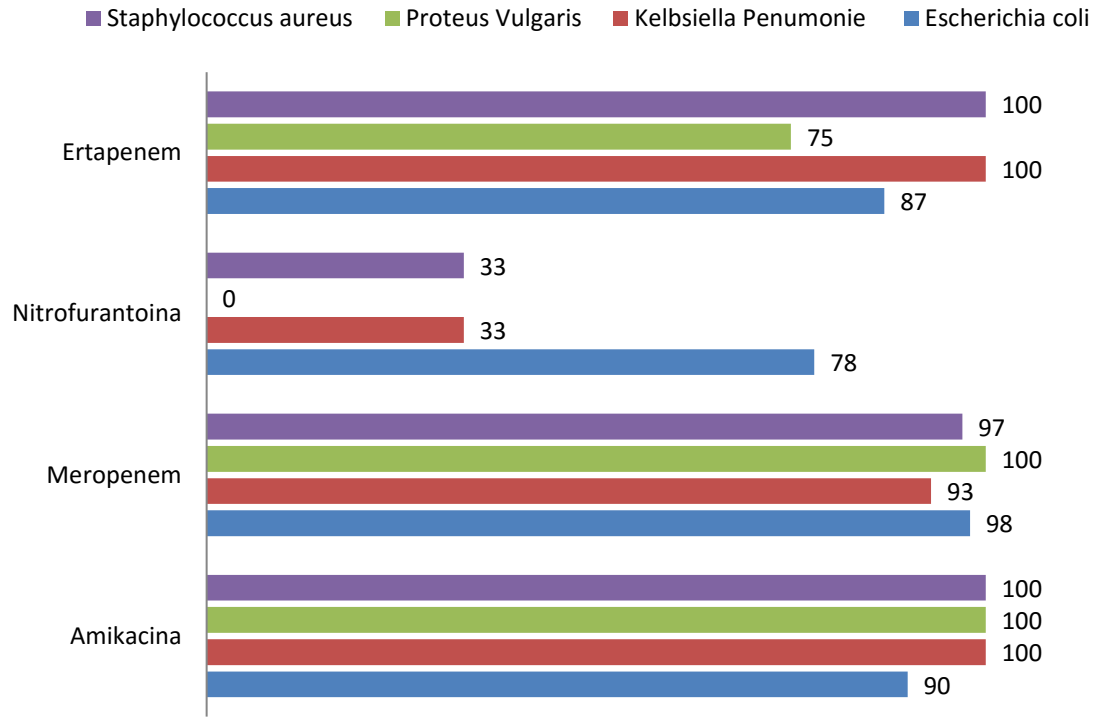
El objetivo principal de este estudio es valorar la eficacia de ceftriaxona y ciprofloxacino en pacientes diabéticos con infección de vías urinarias, sin embargo encontramos que nuestra población existe una alta resistencia a ciprofloxacino ya que solo el 10.34 % es sensible a este antibiótico el resto 88.50% (n:77) resistente, además la ceftriaxona presenta una resistencia 80.45% con muestra de 70 pacientes, cuenta con una sensibilidad de 19.54 %, (n:17). Gráfica 7

Gráfica 7. Antibiograma de pacientes diabeticos con infeccion de vias urinarias

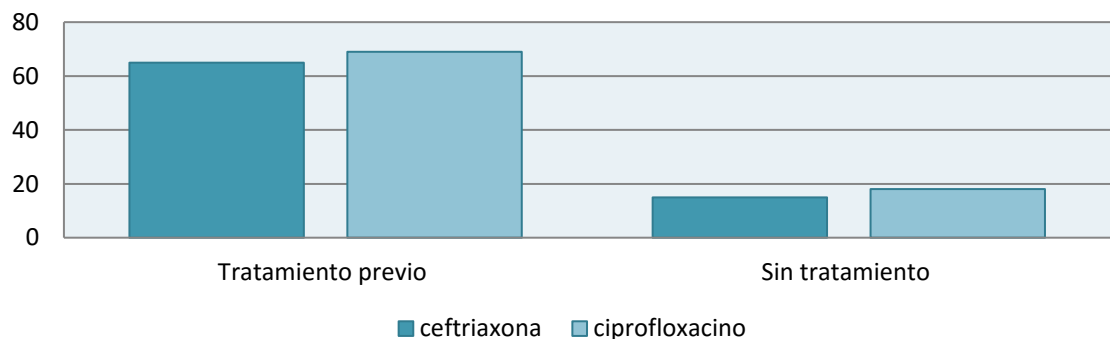


Dentro de los antibióticos sensibles que se pueden utilizar para tratar esta patología destaca la amikacina que fue sensible en 79.31% de los pacientes, en especial *Escherichia coli*, nitrofurantoína 65.5%, seguido de 68,96% para ertapenem, 67.81% para imipenem y 87.35% meropenem (gráfica 8). No se encontró diferencia en el tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus en relación a la resistencia de ceftriaxona y ciprofloxacino en infección de vías urinarias, además tampoco influyo la toma inicial de antibiótico ya que de los 65 pacientes que habían ingerido uno previo, el 80% presentó resistencia a ambos antibióticos comparado con los que no recibieron se encontró 68.18% eran resistentes. Gráfica 9

GRAFICA 8. SENSIBILIDAD POR MICROORGANISMO EN PACIENTES DIABETICOS CON INFECCIÓN DE VIAS URINARIAS.



Gráfica 9. Resistencia en pacientes diabeticos con tratamiento antibiotico previo a hospitalización.



De estos 87 pacientes con lo que contó el estudio se modificó tratamiento antibiótico según sensibilidad a 38 pacientes y de estos solo 17 se realizó interconsulta al servicio de infectología para valorar terapia antimicrobiana de mayor espectro, ya que la mayoría son sensibles a amikacina el cual se modificó en promedio al día 5 de haber ingresado el paciente a hospitalización. Cabe señalar que aunque la mayoría fue resistente a estos antibióticos clínicamente presentaron mejoría 56% de la población estudiada, con examen general de orina normal. Sin embargo del 100% de la muestra solo el 15% cuenta con un urocultivo de control, de los cuales solo un paciente presentaba aún *Escherichia coli* multiresistente.

8.- DISCUSIÓN

En este estudio se encontró que en el hospital Juárez de México en el servicio de medicina interna en pacientes diabéticos con infección de vías urinarias hay un ligero predominio en el sexo masculino con el 51.72% a diferencia de lo que reporta el panorama epidemiológico de las infecciones de vías urinarias en México en los años 2003-2008 donde se encontró que el sexo con mayor incidencia es el femenino 75.6% y el resto para los hombres con 24.4%. Sin embargo estudios realizados en nuestro país más recientes siguen reportando a sexo femenino con mayor incidencia de esta patología pero cuando se trata de pacientes diabéticos encontramos que disminuye el porcentaje del sexo femenino hasta un 60%.^(11, 12, 13, 14, 3,6).

En relación a la edad nuestro estudio arrojó que la media de edad fue de 58.8 años con lo que coincide con los demás estudios tanto nacionales como extranjeros como ejemplo el estudio que realizó la Dra. Aura Lucía Leal en 2012 donde más del 90% de su población fue mayor de 50 años. ^(13,10). Dentro de los síntomas principales en este mismo estudio se encontró que la disuria fue el más consignado por los pacientes hasta un 56% en contraste con mi estudio ya que dentro del cuadro clínico el síntoma más presentado fue la fiebre con un 81.6% seguido de dolor lumbar 70.1 % , disuria 77% , náuseas 39% y como dato adicional el delirium 16.09%, tomando en cuenta que el 100% de los pacientes que presentaron delirium eran mayores de 65 años.^(11,13)

En los estudios realizados hasta el momento se ha encontrado que el primer antibiótico recetado por médico general sigue siendo trimetoprim/sulfametoxazol a dosis de 400/80mg (40%) seguido de cefalosporinas de primera generación (46.7%), ampicilina 17.3% y

ciprofloxacino 250mg vía oral cada 12 horas 14.7%, dato muy similar a los hallazgos de este estudio donde se observó que el tratamiento previo a la hospitalización fue trimetoprim con sulfametoxazol hasta 40.22 %, seguido de ciprofloxacino con el 27.5% (n: 24) y finalmente la nitrofurantoína 100mg cada 6 hrs con un 6.7% (n: 6), sin un tratamiento previo 25.2 % (n: 22).

El estudio realizado por Inés Linares titulado Frequency and antimicrobial resistance patterns of bacteria implicated in community urinary tract infections: a ten year surveillance study, encontró que los agentes predominan en una infección de vías urinarias fueron sucesivamente Escherichia coli (64,5%), Staphylococcus aureus (6,0%), Proteus mirabilis (4,7%), Klebsiella spp (4,3%), Enterococcus faecalis (3,6%), Proteus vulgaris (2,7%), Pseudomonas aeruginosa (2,4%), Enterobacter spp (1,9%), Staphylococcus epidermidis (1,8%) y Providencia spp (1,7%), números similares a los encontrados en este estudio donde para E. coli 65.5% , 8.04 % para enterococos , Klebsiella 14.94%, Moellerella Wisconsensi 1.14%, Proteus mirabilis 3.44%, Pseudomonas aeruginosa 2.29%, Staphylococcus aureus 4.59%. Sin embargo cabe destacar que en este estudio se encontró que la incidencia de Klebsiella es alta en nuestro hospital en más del 100%. (1, 3, 4,15,16,)

Patricia D. Brown, en su estudio Prevalence and Predictors of Trimethoprim Sulfamethoxazole Resistance among Uropathogenic Escherichia coli Isolates in Michigan, marca como a través de los años existe un aumento en la resistencia a los antibióticos. Sin embargo numerosos estudios muestran como con el uso excesivo y el mal empleo de los mismos se va incrementando las resistencias a dichos fármacos. Por ejemplo el Dr. Hassan Momtaz publico en el 2013 en la revista Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials

un estudio realizado en Irán donde observo que la resistencia para *Escherichia coli* a la penicilina, sulfametoxazol, trimetoprim y cefalotina eran 100%, 30,89%, 16,26% y 20,32%, respectivamente. (16,17) Otro estudio en que se valoro la resistencia global a las fluoroquinolonas, reveló que la resistencia a la ciprofloxacino aumentó a 5,5% en 2004. Del mismo modo, uropatógenos estudiados entre los años 1996 y 2009 demostraron un aumento en la resistencia a las fluoroquinolonas. Las tasas de resistencia en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* aumentó de <2% en 1996 a $\geq 20\%$ en 2009, las tasas de resistencia de las fluoroquinolonas para *P. mirabilis* mantenido casi constante a lo largo de los años en ≤ 2 . (18) En infección del tracto urinario adquirida en la comunidad las fluoroquinolonas tienen rangos de resistencia de 2,2% a 69% de las cepas aisladas de pacientes. Dato nada parecido a que se encuentra en este estudio donde solo 3 pacientes del los 87 estudiados fueron sensibles a ciprofloxacino, es decir más del 95% son resistentes a esta fluoroquinolonas lo que difiere con otros países donde su mayor porcentaje de resistencia a este fármaco es del 20%. Dentro de los estudios realizados para valorar resistencia a antibióticos encontramos que el tipo cepas por ejemplo de *E. coli* son importantes para determinar la posible resistencia a los fármacos donde se ha observado que existen cepas albergaban el elevado número de virulencia y genes de resistencia a antibióticos tenían la alta capacidad de causar enfermedades que son resistentes a la mayoría de los antibióticos.(21,23)

CONCLUSIONES.

El objetivo principal de este trabajo fue determinar la eficacia ya sea de ciprofloxacino o ceftriaxona para combatir infección de vías urinarias en paciente diabético, sin embargo nos encontramos con alto índice de resistencia a estos antibióticos, tomando en cuenta que el síntoma principal en estos pacientes fue la fiebre debemos estar alertas ante la posible complicación de esta patología que pueda terminar en un absceso renal. Por lo que recomendamos de inicio en este tipo de pacientes utilizar amikacina, nitrofurantoína o carbapenémicos ya que fueron los antibióticos con mayor sensibilidad, sin embargo la media de diagnóstico de diabetes fue de 9.39 años por lo que hay que tomar en cuenta que posiblemente la función renal este dañada, porque previo a iniciar tratamiento hay que determinar depuración calculada de creatinina para no retardar el tratamiento que erradica esta infección. También recomendamos la toma inicial de urocultivo para poder modificar tratamiento en base a antibiograma y así evita mayor resistencia de antibióticos.

Además sería conveniente valorar las cepas de *Escherichia coli* para aportar mejor tratamiento a nuestros pacientes. Y así determinar cuál de estas es la más común en nuestro medio y si es sensible a los antibióticos encontrados en este estudio.

Si bien se encontró por urocultivo que ciprofloxacino y ceftriaxona no son antibióticos sensibles en pacientes diabéticos con infección de vías urinarias, clínicamente presentaron mejoría así como por examen general de orina a las 72 horas se encontró normal en casi el 60% de los 87 pacientes por lo que se debe de evaluar qué factores pudieron

condicionar estos altos índices de resistencia dentro del proceso desde la toma de muestra hasta su procesamiento en el laboratorio de microbiología.

Es importante mencionar que todos los pacientes presentaron un grado de descontrol glucémico, factor que impacta de manera directa para desarrollar infección de vías urinarias, así como para los signos y síntomas de nuestros pacientes ya que como se menciona en antecedentes estos pacientes pueden permanecer asintomáticos, con lo que incrementa el riesgo de complicaciones.

10.- LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES

Es importante tomar en cuenta que podría ser un sesgo la toma de los urocultivos ya que no se puede valorar la adecuada toma de la muestra de urocultivo, a pesar de que cuente con más de 100,00 unidades formadoras de colonias, por lo que se aconseja realizar un nuevo estudio donde se asegure la toma correcta del estudio.

También se recomienda a la toma de otros marcadores de inflamación como son VSG y PCR para correlacionar el proceso infeccioso, es decir valorar el descontrol metabólico, los síntomas que presenta el paciente, examen general de orina así como elevación de reactantes de fase aguda que nos hablen de un proceso que pudiera ser resistente a tratamiento antibiótico convencional.

Dentro de las limitaciones encontramos que no existe literatura que hable de la resistencia de ceftriaxona en caso de infección de vías urinarias en diabéticos, por lo no podemos valorar si nuestro alto índice de resistencia es lo esperado o rebasamos la cifras de otros centros.

11.- BIBLIOGRAFIA

1. Harrison, et all. PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA. McGrawHill-Interamericana, Estados Unidos, 2004, 1027-1039.
2. M. G. Gallardo Luna MG. et al. Resistencia a fármacos empleados en infección de vías urinarias en pacientes de primer contacto en una Unidad de Medicina Familiar del IMSS. ENF INF MICROBIOL 2008 28 (1): 13-18.
3. Ooi S-T, Frazee LA, Gardner WG Bacteriuria asintomática y diabetes mellitus. Management of asymptomatic bacteriuria in patients with Diabetes Mellitus. Ann Pharmacother 2004; 38: 490-3.
4. Juan Manuel López Carmona et al. Cistitis aguda en mujere con diabetes mellitus tipo 2. Comparación de tres esquemas antimicrobianos. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2007; 45 (5): 503-512
5. Juan Echevarría-Zarate^{1,2}, Elsa Sarmiento Aguilar⁴, Fernando Osoreo-Plenge. Infección del tracto urinario y manejo antibiótico. Acta Med Per. 23(1) 2006.
6. *Gómariz M, Vicente D., Pérez Trallero E.* Infecciones urinarias no complicadas. del Sistema Nacional de Salud Vol. 22–N.o 6- 1998
7. Carlos Pacheco Gahbler. Terapia antimicrobiana de las infecciones urinarias basada en evidencia. Uso apropiado de fluoroquinonas. Revista Mexicana de Urología. Vol. 64. (6). Nov-Dic 2004. 28-292.

8. M. C. Martín Muñoz, M. L. Valles Ugarte, E. Albarran Juan. Actualización sobre infecciones respiratorias, urinarias y de partes blandas en diabéticos tipo 2. MAYO 2002, 276.
9. Aida Barrios Casarrubias et al. Frecuencia de Infecciones de Vías Urinarias en Mujeres Diabéticas que Asisten a la Clínica Hospital ISSSTE de Chilpancingo, Guerrero. Ciencias Biomédicas y de la Salud, Julio 2008.
10. Sistema Nacional de vigilancia epidemiología. Panorama epidemiológico de las infecciones urinarias en México 2003-2008. *Sistema único de Información*. Vol. 26;2009;209-216.
11. Calderón E. et al. Diagnosis and treatment of urinary tract infections: a multidisciplinary approach for uncomplicated cases. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2013;70(1):3-10.
12. Rendón Medina M A. et al. Infecciones de vías urinarias. Patrón de resistencia in vitro de E. coli y E. coli ESBL a quinolonas, trimetoprima-sulfametoxazol y nitrofurantoína. *Med Int Mex* 2012;28(5):434-439.
13. Leal AL, et al. Emergencia de fenotipos resistentes a cefalosporinas de tercera generación en Enterobacteria-ceae causantes de infección del tracto urinario de inicio comunitario en hospitales de Colombia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012:01-06.
14. Hassan M. et al. Uropathogenic Escherihia coli in Iran: Serogroup distributions, virulence factors and antimicrobial resistance properties. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2013, 12:8

15. Marschall J. et al. Both Host and Pathogen Factors Predispose to *Escherichia coli* Urinary Source Bacteremia in Hospitalized Patients. *CID* 2012;54: 1690-1698
16. D. Brown P et al. Prevalence and Predictors of Trimethoprim-Sulfamethoxazole Resistance among Uropathogenic *Escherichia coli* Isolates in Michigan. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34:1061–6
17. Sanjee K . et al. Incidence of Antibiotic-Resistant *Escherichia coli* Bacteriuria According to Age and Location of Onset: A Population-Based Study From Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(8):753-758
18. Dalhoff Axel. Global Fluoroquinolone Resistance Epidemiology and Implications for Clinical Use. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*; 2012: 37 1340-1349.
19. Flores E.A. et al. Pruebas presuntivas del análisis de orina en el diagnóstico de infección en vías urinarias entre diabéticos tipo 2. *Salud Publica Mex* 2005;47:376-380.
20. Jessina C McGregor. Sex- and age-specific trends in antibiotic resistance patterns of *Escherichia coli* urinary isolates from outpatients; *BMC Family Practice* 2013, 14:25
21. Alvarez Barranco, Luis Carlos. Urinary tract infections in the Hospital Universidad del Norte. *Salud Uninorte. Barranquilla, Colombia.* 2007; 23 (1): 9-18.
22. Geurys Rojas, Julio Blanco y cols. Frecuencia de infección de vías urinarias en la comunidad de Catalina. *Rev. Med. Dom.* Enero 2004, Vol.64 (3), 55-56.

23. L. Blasco Loureiro. Infecciones del tracto urinario. Pautas de tratamiento empírico de la infección no complicada según los datos de sensibilidad antimicrobiana de un área de salud. *Farmacia de Atención Primaria*. 2006 • Volumen 4, n.º 1, 20-23
24. Peirano G, Costello M, Pitout JD. Molecular characteristics of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* from the Chicago area: high prevalence of ST131 producing CTX-M-15 in community hospitals. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36(1):19-23.
25. Zaoutis TE, Goyal M, Chu JH, et al. Risk factors for and outcomes of bloodstream infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in children. *Pediatrics*. 2005;115(4):942-949.
26. Al-Hasan MN, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Antimicrobial resistance trends of *Escherichia coli* bloodstream isolates: a population-based study, 1998-2007. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64(1):169-174.
27. Paschke AA, Zaoutis T, Conway PH, Xie D, Keren R. Previous antimicrobial exposure is associated with drug-resistant urinary tract infections in children. *Pediatrics*. 2010;125(4):664-672.
28. Gupta K, Sahm DF, Mayfield D, Stamm WE. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in women: a nationwide analysis. *Clin Infect Dis*. 2001;33(1):89-94.
29. Karlowsky JA, Kelly LJ, Thornsberry C, Jones ME, Sahm DF. Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of *Escherichia coli*

- from female outpatients in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(8):2540- 2545
30. Johnson JR, Menard M, Johnston B, Kuskowski MA, Nichol K, Zhanel GG. Epidemic clonal groups of *Escherichia coli* as a cause of antimicrobial-resistant urinary tract infections in Canada, 2002 to 2004. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(7): 2733-2739.
31. 1.- Rowe JM, Kim HT, Cassileth PA, et al. “Adult patients with acute myeloid leukemia who achieve complete remission after 1 or 2 cycles of induction have a similar prognosis: a report on 1980 patients registered to 6 studies conducted by the Eastern Cooperative Oncology Group”. *Cancer* 2010; 116:5012.
32. 2.-Montillo M, Mirto S, Petti MC, et al. “Fludarabine, cytarabine, and G-CSF (FLAG) for the treatment of poor risk acute myeloid leukemia”. *Am J Hematol* 1998; 58:105.
33. 3.-Jackson G, Taylor P, Smith GM, et al. “A multicentre, open, non-comparative phase II study of a combination of fludarabine phosphate, cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor in relapsed and refractory acute myeloid leukaemia and de novo refractory anaemia with excess of blasts in transformation”. *Br J Haematol* 2001; 112:127.
34. 4.- Adkins, J.C., Peters, D.H. and Markhan, A. “Fludarabine. An update of its pharmacology and use in the treatment of hematological malignancies”.. *Drugs* 1997;53, 1005–1037.
35. 5- Cortes, J., Kantarjian, H., Talpaz, M., O’Brien, S., Beran, M., Koller, C. and Keating, M. “Treatment of chronic myelogenous leukemia with nucleoside analogs deoxycoformycin and fludarabine”. 1997. *Leukemia* 11, 788–7

36. 6.- Robak, T. and Go'ra-Tybor, J. “Cladribine combined with mitoxantrone in the treatment of blastic phase of chronic myeloid leukemia, Neoplasma. 1997. 48, 203–207.
37. 7.- Gandhi, V. and Plunkett, W. (2001) “Combination strategies for purine nucleoside analogs”, In: Cheson, B.D., ed, Chronic Lymphoid Leukemias (Marcel Dekker, New York), pp. 195–208.
38. 8.- Robertson, L.E., Chubb, S., Meyn, R.F., Story, M., Ford, R., Hittelman, W.N. and Plunkett, W. 1993. “Induction of apoptotic cell death in chronic lymphocytic leukemia by 2-chloro-2- deoxyadenosine and 9-b-D-arabinosyl-2-fluoroadenine”, Blood 81, 143–150.
39. 9.- Zinzani, P.L., Tosi, P. and Visani, G. (1994) “Apoptosis induction with three nucleoside analogs on freshly isolated B-chronic lymphocytic leukemic cells”, American Journal of Hematology 47, 301–306.
40. 10.- Gandhi, V., Estey, E., Keating, M.J. and Plunkett, W. “Fludarabine potentiates metabolism of cytarabine in patients with acute myelogenous leukemia during therapy”, Journal of Clinical Oncology 11. 1993; 116–124.
- 41.
42. 11.- Warrell, Jr., R.P. and Berman, E. “Phase I and II study of fludarabine phosphate in leukemia: therapeutic efficacy with delayed central nervous system toxicity”, Journal of Clinical Oncology . 1986; 74079.
- 43.
44. 12.- Gandhi, V., Plunkett, W., Waller, S., Du, M., Ayres, M., Rodriguez, Jr., C.O., Ramakrishna, P., Rosner, G.L., Hodge, J.P., O'Brien, S. and Keating, M.J. (2001) “Evaluation of the combination of nelarabine and fludarabine in leukemias: clinical

- response, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in leukemia cells”, Journal of Clinical Oncology 19, 2142–2152.
- 45.
46. 13.-Gandhi, V. “Fludarabine for treatment of adult acute myelogenous leukemia”, Leukemia and Lymphoma 11. 1993. (Suppl. 2),7–13.14.- Vidarsson, B., Abonour, R., Williams, E.C., Woodson, R.D., Turman, N.J., Kim, K., Mosher, D.F., Wiersma, S.R. and Longo, W.L. “Fludarabine and cytarabine as sequential infusion regimen for treatment of adults with recurrent, refractory or poor prognosis acute leukemia”, Leukemia and Lymphoma 41, 2001; 321–331.
- 47.
48. 15. Te Boekhorst, P.A., Lowenberg, B. and Sonneveld, P. “Hematopoietic growth factor stimulation and cytarabine toxicity in vitro: effects in untreated and relapsed or primary refractory acute myeloid leukemia cells”, Leukemia 1994; 1480–1486.
- 49.
50. 16.- Visani, G., Tosi, P., Zinzani, P.L., Manfroi, S., Ottaviani, E., Testoni, N., Clavio, M., Cenacchi, A., Gamberi, B., Carrara, P., Gobbi, M. and Tura, S. “FLAG (Fludarabine þ High-dosecytarabine þ G-CSF): an effective and tolerable protocol for the treatment of poor risk acute myeloid leukemias”, Leukemia 1994; 1842–1846.
- 51.
52. 17.- Jackson, G., Taylor, P., Smith, G.M., Marcus, R., Smith, et al. “A multicentre, open, non-comparative phase II study of a combination of fludarabine phosphate, cytarabine and granulocyte colony—stimulating factor in relapsed and refractory acute myeloid leukemia and de novo refractory anaemia with excess of blasts in transformation”, British Journal of Hematology 200; 127–137.

- 53.
54. 18.- Montillo, M., Mirto, S., Petti, M.C., Latagliata, R., Magrin, S., Pinto, A., Zagonel, V., Mele, G., Tedeschi, A. and Ferrara, F. “Fludarabine, cytarabine and G-CSF (FLAG) for the treatment of poor risk acute myeloid leukemia”, American Journal of Hematology 1998, 105–109.
- 55.
56. 19.- Estey, E., Thall, P., Andreeff, M., Beran, M et al. “Use of granulocyte colony-stimulating factor before, during and after fludarabine”, Journal of Clinical Oncology 1994;, 671–678.
- 57.
58. 20.- De la Rubia, J., Regadera, A.J., Martin, G., et al. “FLAG-IDA regimen (fludarabine, cytarabine, idarubicin and G-CSF) in the treatment of patients with high-risk myeloid malignancies”, Leukemia Research 2002; 725–730.
- 59.
60. 21.- Ross, D.D., Doyle, L.A., Yang, W., Tong, Y. and Cornblatt, B. “Susceptibility of idarubicin, daunorubicin and their C-13 alcohol metabolites to transport—mediated multidrug resistance”, Biochemical Pharmacology 1994, 1673–1683.
- 61.
62. 22.- Muller, M.R., Lennartz, K., Boogen, C., Nowrousian, M.R., Rajewsky, M.A. and Seeber, S. “Cytotoxicity of adriamycin, idarubicin and vincristine in acute myeloid leukemia: chemosensitization by verapamil in relation to P-glycoprotein expression”, Annales of Hematology 1992, 206–212.
- 63.
- 64.

65. 23.-Fleischhack, G., Hasan, C., Graf, N., Mann, G. and Bode, U. “IDA-FLAG (idarubicin, fludarabine, cytarabine, G-CSF),an effective remission—induction therapy for poor prognosis AML of childhood prior to allogenic or autologues bone marrow transplantation: experiences of a phase II trial”, British Journal of Haematology 102, 647–655.
- 66.
67. 24.- Steinmetz, H.T., Schulz, A et al.. “Phase II trial or idarubicin, fludarabine, cytosine arabinoside and filigrastim (Ida-FLAG) for treatment of refractory, relapsed and secondary AML”, Annals of Hematology 1998, 418–425.
- 68.
69. 25.-Parker, J.E., Pagliuca, A., Mijovic, et al. “Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) in the treatment of poor-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia”, British Journal of Hematology; 939–944.
- 70.
71. 26.- Koller, C.A., Kantarjian, H.M., Feldman, E.J., O’Brien, S., Rios, M.B., Estey, E. and Keating, M. “A phase I–II trial of escalating doses of mitoxantrone with fixed doses of cytarabine plus fludarabine as salvage therapy for pateints with acute leukemia and the blastic phase of chronic myelogenous leukemia”, Cancer 1999; 2246–2251.
- 72.
73. 27.- Clavio, M., Carrara, P., Miglino, et al. High efficacy of fludarabine-containing therapy (FLAGFLANG) in poor risk acute myeloid leuekmia”, Haematologica 1994. , 513–520.
- 74.

75. 28.- D. Pastore · G. Specchia, et al.. “FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed acute myeloid leukemia: single-center experience”. Ann Hematol (2003) 82:231–235.

76.

77. 29.- G. Specchia . D. Pastore. et al. “FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed adult acute lymphoblastic leukemia”. Ann Hematol (2005) 84: 792–795

12.- ANEXOS