



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**EVALUACION DE LA SOBREVIDA DE LOS PACIENTES PEDIATRICOS CON
DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA AGUDA REFRACTARIA CON EL ESQUEMA DE
TRATAMIENTO IDA-FLAG EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE
PEDIATRIA**

P R E S E N T A

DRA. WENDY BOLIO PONTIGO

TUTOR:

DRA. GABRIELA JAZMIN FERNANDEZ CASTILLO

Medico Hematólogo Pediatra

Hospital General U.M.A.E. "Dr. Gaudencio González Garza" Centro Médico
Nacional "La Raza" Instituto Mexicano del Seguro Social

MEXICO, D.F. NOVIEMBRE 2014



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.

AUTORES

Nombre: Gabriela Jazmín Fernández Castillo
Categoría: Medico Hematólogo Pediatra
Adscripción: Hospital General U.M.A.E. "Dr. Gaudencio González Garza" Centro Médico Nacional "La Raza" Instituto Mexicano del Seguro Social
Matricula: 11581905
Cedula: 4111284
Domicilio: Jacarandas y Vallejo sin numero Colonia La Raza Delegación Azcapotzalco
Correo electrónico: gaby2573@hotmail.com
Celular. 55 41 90 65 77

Nombre: Wendy Bolio Pontigo
Categoría: Medico residente de tercer año de la especialidad de Pediatría Medica del Hospital General U.M.A.E. "Dr. Gaudencio González Garza" Centro Médico Nacional "La Raza" Instituto Mexicano del Seguro Social
Matricula: 98155682
Cedula: 6611693
Domicilio: José Anselmo clave 461 Interior 303 colonia Vallejo Poniente delegación Gustavo A. Madero CP 07790
Correo electrónico: wen.bolio@hotmail.com
Celular. 771 125 15 09

CO AUTOR

Nombre: Nora Nancy Nuñez Villegas
Categoría: Jefa del servicio de hematología pediátrica
Adscripción: Hospital General U.M.A.E. "Dr. Gaudencio González Garza" Centro Médico Nacional "La Raza" Instituto Mexicano del Seguro Social
Matricula: 10139735
Cedula: 2067601
Domicilio: Jacarandas y Vallejo sin numero Colonia La Raza Delegación Azcapotzalco
Correo electrónico: nanuvi_2401@hotmail.com
Celular: 55 35 70 09 00

AUTORIZACION

DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO
DIRECTORA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD
U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL
"DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" C.M.N. "LA RAZA"

DRA. LUZ ELENA BRAVO RIOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA
U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL
"DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" C.M.N. "LA RAZA"

DRA. GABRIELA JAZMIN FERNANDEZ CASTILLO
ASESOR DE TESIS
HEMATOLOGA PEDIATRA
U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL
"DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" C.M.N. "LA RAZA"

DRA. WENDY BOLIO PONTIGO
RESIDENTE DE 4 CUARTO AÑO DE PEDIATRIA MÉDICA
U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL
"DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" C.M.N. "LA RAZA"

Agradecimientos

A mis padres Jesús y Patricia por su apoyo y amor incondicional.

A mis hermanos Ivan y Fany por estar siempre conmigo.

A mis tías Judith, Hilda y Silvia por su cariño.

A mis amigos Laura, Diana, Rosa, Getbha, Ana , Katie, Saray, Kandy, Vergy, Ramiro, Yorch y Josué por apoyarme siempre, a pesar de la distancia y encontrar en ellos el lado divertido de la vida.

A mi compañero de trabajo y amigo Luis Rubén por hacer de la residencia algo más divertido y ayudarme todos los días, crecer conmigo.

A mi amiga Laura por haber estado conmigo en esta travesía y ayudarme en mis tareas.

A la Dra. Gabriela Fernández y a la Dra. Nancy Nuñez por su paciencia y apoyo para realizar esta tesis.



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA 24/07/2014

DR.(A). GABRIELA JAZMIN FERNANDEZ CASTILLO

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

EVALUACION DE LA SOBREVIDA DE LOS PACIENTES PEDIATRICOS CON DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA REFRACTARIA CON EL ESQUEMA DE TRATAMIENTO IDA-FLAG EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-3502-130

ATENTAMENTE

DR.(A). GUILLERMO CAREAGA REYNA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

ÍNDICE

Resumen.....	7
Marco teórico.....	8
Justificación.....	12
Pregunta de Investigación.....	13
Objetivo general.....	14
Objetivos específicos.....	14
Hipótesis.....	15
Tipo y diseño del estudio.....	16
Identificación de variables.....	17
Material y Métodos.....	20
Metodología.....	21
Criterios de inclusión.....	22
Criterios de no inclusión.....	22
Criterios de exclusión.....	22
Análisis estadístico.....	23
Recursos.....	24
Consideraciones éticas.....	25
Factibilidad del estudio	26
Carta de consentimiento informado.....	27
Resultados.....	28
Discusión.....	33
Conclusiones.....	34
Anexo.....	35
Hoja de recolección de datos.....	36
Bibliografía.....	38

RESUMEN

TITULO. Evaluación de la sobrevida en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda refractaria con el esquema de tratamiento IDA-FLAG en un Hospital de tercer nivel.

MARCO TEORICO. Las leucemias son procesos neoplásicos del tejido hematopoyético de origen clonal, que se caracterizan por la ausencia de la regulación fisiológica con anomalías de la proliferación de los leucocitos y mecanismos de apoptosis. La leucemia aguda es el padecimiento oncológico más común en pediatría; ocupa el séptimo lugar en cuanto a mortalidad en niños de uno a cuatro años de edad. Entre 75 y 80% de niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) presenta remisión continua y sobrevive al menos cinco años sin recaídas después del diagnóstico. Al inicio de la década de los 90's se desarrollaron regímenes que contenían fludarabina combinada con Ara-C para el tratamiento de la LA, síndromes mielodisplásicos (SMD) y casos de leucemias agudas resistentes o recidivantes. Fludarabina y Ara-C (FA) fueron utilizados por primera vez en 1991. En 1992 se añadieron al esquema FA el factor estimulante de colonias (G-CSF) resultando la combinación FLAG. El fármaco idarubicina se combinó con FA con o sin G-CSF. La utilización de estos regímenes (FLAG e IDA-FLAG) en leucemia mieloide aguda de mal pronóstico, SMD y LLA resistente y/o recidivante, ha logrado alentadores resultados con una toxicidad aceptable. En los pacientes que consiguen una remisión completa (RC), el riesgo de recaída es actualmente del 45-50%. En niños con LLA el periodo de tiempo libre de progresión y el índice de supervivencia global son del 80% con las estrategias de tratamiento actuales. Sin embargo, en las recaídas, la tasa de curación global es de solo el 35%. Los estudios señalan que el trasplante de progenitores hematopoyéticos de forma temprana, seguido de reinducción con quimioterapia, constituye una estrategia efectiva en pacientes de alto riesgo.

JUSTIFICACIÓN. La leucemia aguda es el padecimiento oncológico más común en pediatría. Las leucemias representan la primera causa de cáncer en la población pediátrica mexicana y a partir del año 2000 la segunda causa de muerte en este mismo grupo de edad lo cual lo vuelve un problema de salud pública. En el servicio de hematología pediátrica del Hospital General Centro Médico Nacional La Raza se implantó el uso del esquema IDA-FLAG en leucemias refractarias. Este estudio representa la primera evaluación sobre los resultados obtenidos con este protocolo desde su implantación en el servicio, de ahí la importancia, trascendencia y justificación del estudio.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN. ¿Cuál es la sobrevida de los pacientes pediátricos con leucemia aguda refractaria que reciben tratamiento con esquema IDA-FLAG en el servicio de hematología pediátrica del Hospital General Centro Médico Nacional La Raza en el período comprendido entre enero del 2012 a enero del 2014?

OBJETIVO GENERAL. Determinar la sobrevida de los pacientes pediátricos con diagnóstico leucemia aguda refractaria que recibieron el esquema de tratamiento IDA-FLA en el servicio de hematología pediátrica del Hospital General Centro Médico Nacional La Raza en el período comprendido entre enero del 2012 a enero del 2014.

HIPOTESIS. El protocolo de tratamiento IDA-FLAG incrementa la sobrevida de los pacientes pediátricos con leucemia aguda refractaria.

TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO. El presente es un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

IDENTIFICACIÓN DE VARIABLES. VARIABLES INDEPENDIENTES. Leucemia aguda refractaria. VARIABLE DEPENDIENTE. Sobrevida libre de enfermedad, remisión completa, morbilidad y mortalidad asociadas.

MATERIAL Y METODOS. Mediante el análisis de los expedientes clínicos y aplicación de la hoja de recolección de datos se obtuvieron las determinantes para la evaluación de la sobrevida de los pacientes pediátricos con leucemia aguda refractaria que hayan recibido el esquema de tratamiento IDA-FLAG con base al porcentaje de remisión completa, sobrevida libre de enfermedad, morbilidad y mortalidad asociadas.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Las variables cualitativas se midieron en frecuencia. Las variables cuantitativas se midieron en porcentajes. En cuanto a estadística descriptiva se utilizaron medidas de tendencia central (media, mediana, moda). Respecto al análisis de la sobrevida se utilizara el estimador de Kaplan-Meier, un estimador no paramétrico de la función de supervivencia.

RECURSOS. Humanos, lápices, hojas, plumas, borrador, expedientes clínicos, hojas de concentración de datos, computadora.

CONSIDERACIONES ETICAS. La realización del proyecto no implica problemas éticos ya que se trata de un estudio retrospectivo que tan solo requerirá el análisis del expediente clínico respetándose la confidencialidad de los pacientes. No se requiere carta de consentimiento informado.

FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO. Ya que los expedientes se encuentran disponibles en el archivo y que el resto de insumos requeridos pueden ser obtenidos, consideramos al estudio factible de realizarse.

CONCLUSIONES: En nuestra cohorte existe una mayor frecuencia de leucemia aguda refractaria en el sexo masculino. Se reporto remisión completa en 6 pacientes (66.66%). El 100% de los pacientes presento episodios de fiebre y neutropenia asociada a la quimioterapia, la mayor frecuencia y severidad se presento en el primer ciclo. La mortalidad fue del 88.88%. El intervalo libre de progresión para los pacientes que alcanzaron la RC fue de 16 semanas. El esquema de tratamiento IDA-FLAG presenta toxicidad aceptable y mejora la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con diagnóstico de leucemia refractaria.

MARCO TEORICO

Las leucemias son procesos neoplásicos del tejido hematopoyético de origen clonal, que se caracterizan por la ausencia de la regulación fisiológica con anomalías de la proliferación de los leucocitos y mecanismos de apoptosis. Se originan en la médula ósea y su evolución, sin tratamiento, es uniformemente fatal. En las leucemias agudas la población celular predominante está formada por células inmaduras (blastos), y en las crónicas, la celularidad presenta un mayor estadio madurativo. (Gretel, 2011)

La proliferación descontrolada blastos en la médula ósea, produce el desplazamiento de los precursores medulares normales y la invasión del resto de los órganos de la economía, este es el mecanismo principalmente responsable de los efectos devastadores de la enfermedad. (Ruiz, 2003)

La etiología de la leucemia aguda (LA) se desconoce. Es posible que la exposición a derivados del benceno y a radiaciones ionizantes desempeñe algún papel en la leucemogénesis (Ruiz, 2003). Los agentes que dañan el ADN como los medicamentos alquilantes pueden causar leucemia. Los padecimientos con inestabilidad cromosómica como en síndrome de Fanconi, pueden cursar con leucemia aguda. La prevalencia de LA en individuos con síndrome de Down es mayor que en la población en general. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el padecimiento maligno más frecuente de la población pediátrica (Coronel, 2005). Las leucemias linfoblásticas agudas comprenden el 5% de las leucemias en personas mayores de 40 años, pero son el subtipo más frecuente en pediatría, con una incidencia máxima entre los 2 y los 5 años (M. Pollan, 2013). La leucemia mieloide aguda (LMA) afecta más a los adultos, leucemia mieloide crónica (LMC) raramente se encuentra en pacientes jóvenes (Ruiz, 2003)

En países desarrollados, como Estados Unidos, las tendencias de mortalidad en la edad pediátrica por cáncer han descendido notablemente. La mortalidad temprana en LLA ocurre antes del inicio del tratamiento, o bien, durante el tratamiento de inducción a la remisión y se reporta en cifras muy bajas (1.6-4%) en países económicamente desarrollados. El diagnóstico temprano, la referencia oportuna a unidades de tercer nivel y los avances recientes en el tratamiento, han logrado incrementar la supervivencia de estos pacientes hasta en un 80% a 5 años en estos países (López, 2008). Se estima que en México las instituciones de atención pública atienden entre 80 y 90 % de los cánceres en México (Rendon, 2008).

La leucemia aguda es el padecimiento oncológico más común en pediatría; representa el 23% de los diagnósticos en niños menores de 15 años con cáncer, lo que ocurre con una frecuencia anual de 30 a 40 por millón. Se diagnostican aproximadamente 2,400 niños y adolescentes menores de 20 años con LLA cada año en Estados Unidos y esta cifra ha aumentado gradualmente en los últimos 25 años (Coronel, 2005). En Europa se diagnostican casi 40, 000 casos nuevos al año, con una incidencia cruda de 12 casos por cada 100, 000 varones y 9 casos

por cada 100, 000 mujeres. En México, la LLA ocupa el séptimo lugar en cuanto a mortalidad en niños de uno a cuatro años de edad, con una tasa de 3.2/100 000 habitantes, y en los niños de 5 a 14 años es la segunda causa de muerte, con una tasa de 2.7/100 000 habitantes. Datos disponibles reportan un incremento en estas tendencias, con una tasa de mortalidad de 2.66 x 100,000 niños para el año 2002(M. Pollan, 2013). Otro estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría, de 4,076 pacientes oncológicos estudiados entre 1980 a 1995, 1,427 tuvieron leucemia aguda; de ellos 1,169 fueron leucemia aguda linfoblástica (81.6%). El estudio señala que la frecuencia también va en aumento en la República Mexicana. Entre 75 y 80% de niños con LLA presenta remisión continua y sobrevive al menos cinco años sin recaídas después del diagnóstico (Coronel, 2005).

Un estudio realizado en Centro estatal de Cancerología de Durango, realizado en el año 2001 al 2003 reporta que la leucemia se presenta en un 24-25 % en la población pediátrica (Mejia, 2005). Otro estudio evaluó la incidencia de leucemias en El Salvador y los hospitales de la Ciudad de México 1996-2000, y se encontró que México tiene una de las más altas tasas de incidencia media anual en el mundo, de leucemia linfocítica aguda, con una prevalencia del 44.9 %. (Lares-Asseff, 2010)

En países desarrollados, la mayoría de las defunciones de pacientes con LLA ocurre en etapas subsecuentes del tratamiento inicial, por lo que los reportes del estudio de muerte temprana son limitados (López, 2008). Otros estudios indican que la mortalidad en pacientes con bajos recursos económicos y padecimientos oncológicos es mayor. Por ejemplo, la mortalidad infantil es mayor en los EE.UU. que en los países del norte de Europa y en Japón. Esto podría atribuirse a la heterogeneidad de la población de América del Norte (La Vecchia, 1998). Sin embargo, en México, país en vías de desarrollo, se han reportado cifras de mortalidad temprana en niños con LLA de hasta 18%, sugiriéndose una asociación de esta con factores nutricionales inadecuados, baja tolerancia a la quimioterapia mieloablativa y por consiguiente una sobrevida más corta (López, 2008).

Se puede efectuar una clasificación inmunológica, morfológica y citogenética de las leucemias agudas (Coronel, 2005). La clasificación morfológica las LA fue propuesta por un grupo de investigadores franceses, estadounidenses y británicos (FAB), para unificar los criterios morfológicos y correlacionarlos con el pronóstico de la enfermedad (Ruiz, 2003).

Los pacientes con leucemia aguda presenta síndrome hemorrágico, anémico o infiltrativo, asilados o en combinación. La expansión de la cavidad medular por la proliferación celular produce dolor óseo (Ruiz 2003).

Los niños con LLA por lo general reciben tratamiento según grupos de riesgo definidos por características clínicas y de laboratorio. La intensidad del tratamiento requerido para obtener resultados favorables varía mucho para cada grupo. Varios

indicadores clínicos y de laboratorio han demostrado tener valor pronóstico (Coronel, 2005).

Respuesta completa según criterios encontrados en la bibliografía, se define con los siguientes términos: respuesta completa (RC) en LA de alto riesgo y síndrome mielodisplásico: recuento de blastos < 5% en médula ósea de morfología normal, con citogénesis normal; RC en el caso de LMC con crisis de blastos: recuento de blastos < 5% y la pérdida de alguna nueva estructura (sin embargo, los análisis citogenéticos del paciente pueden permanecer Ph+ o BCR/ABL positivo en los análisis moleculares). Respuesta parcial (RP) recuento de blastos 5-15% y/o la persistencia de alguna alteración citogenética; enfermedad refractaria: recuento de blastos en médula ósea > 15%, reaparición de células leucémicas en cualquier compartimiento anatómico después de obtener una respuesta completa con el tratamiento de primera línea o células leucémicas resistente a la quimioterapia de primera línea o que dejan de responder al tratamiento (Sinana, 2006; Ching-Hon-Pui, 2012).

La supervivencia en niños con recaída LLA es muy inferior a diferencia de pacientes que no presentan recaída y ha cambiado poco con el tiempo a pesar de los esfuerzos en mejorar el tratamiento (Domínguez, 2011).

Dentro del grupo de oncología pediátrica, la recaída temprana a médula ósea se define como la recurrencia dentro de los primeros 36 meses después del diagnóstico inicial. El grupo Berlin-Frankfurt-Munster define la recaída temprana a médula ósea, como la que ocurre dentro de los primeros seis meses de finalizar el tratamiento de primera línea, recaída muy temprana a la que ocurre dentro de los primeros 18 meses desde del diagnóstico. Recaída tardía a médula ósea se define como la que ocurre después de 36 meses desde el diagnóstico inicial (Dominguez, 2011; Locatelli 2012).

La mayoría de todas las recaídas suceden durante el tratamiento o dentro de los primeros 2 años después de la finalización del tratamiento, aunque se ha reportado recaídas que ocurren incluso después de 10 años desde el diagnóstico (Locatelli, 2012).

Una variable adicional al pronóstico incluye en sitio de recaída e inmunofenotipo de la enfermedad. Se observan mejores resultados en niños con recaída extramedular aislada que en las recaídas que involucran médula ósea. Los sitios más comunes de recaída extramedular son sistema nervioso central y testículo (Ching-Hon-Pui, 2012).

La leucemia aguda resistente o recidivante ha sido siempre un reto para los hematólogos. Al inicio de la década de los 90's se desarrollaron regímenes que contenían fludarabina combinada con Ara-C para el tratamiento de las leucemias agudas, síndromes mielodisplásicos (SMD) y casos de leucemias agudas resistentes o recidivantes. Fludarabina y Ara-C (FA) fueron utilizados por primera vez en 1991. En 1992 se añadieron al esquema FA el factor estimulante de

colonias (G-CSF) resultando la combinación FLAG. El fármaco idarrubicina se combinó con FA con o sin G-CSF. La utilización de estos regímenes (FLAG e IDA-FLAG) en LMA de mal pronóstico, SMD y LLA resistente y/o recidivante, ha logrado alentadores resultados con una toxicidad aceptable. Sin embargo, la fludarabina no cuenta con este uso entre sus indicaciones aprobadas. El trifosfato de fludarabina, el metabolito activo de la fludarabina, inhibidores de la ribonucleótido reductasa y la acumulación intracelular del trifosfato de citarabina son factores que contribuyen a la eficacia de este régimen. Se ha encontrado una relación entre los niveles de trifosfato de citarabina intracelular y los índices de remisión de la enfermedad. La utilización de G-CSF previo a fludarabina aumenta el número de células en división, que son más vulnerables a Ara-C y mejora la incorporación del Ara-C al DNA. Idarrubicina se utiliza porque es menos susceptible a la multirresistencia en células leucémicas humanas comparado con otras antraciclina (Burns, 2012; Khalil, 2006).

En la mayoría de LMA, al igual que muchos casos de LLA, la resistencia a los tratamientos se relaciona con múltiples genes y rutas genéticas. Cerca de 100 genes han sido asociados a la falla en el tratamiento. En las leucemias agudas, al igual que en otras neoplasias hematológicas, las recaídas están asociadas con la aparición de clones de células resistentes. En los pacientes que consiguen una remisión completa (RC), el riesgo de recaída es actualmente del 45-50%. En niños con LLA el periodo de tiempo libre de progresión y el índice de supervivencia global son del 80% con las estrategias de tratamiento actuales. Sin embargo, en las recaídas, la tasa de curación global es de solo el 35%. Los pacientes que progresan tras la inducción inicial raramente o nunca se curan con quimioterapias posteriores. El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) ha supuesto la curación del 10-20% de estos pacientes. Protocolos terapéuticos como el IDA-FLAG se han postulado como regímenes de quimioterapia de inducción en caso de LMA secundarias o en presencia de cariotipo desfavorable con buenos resultados, aunque todavía están pendientes de comparar en estudios prospectivos con los esquemas clásicos (Burns, 2012).

El protocolo IDA-FLAG consiste en: 30 mg/m² de fludarabina y 2 g/m² de citarabina durante 4 días consecutivos (días 1 a 4), 10 mg/m² de idarrubicina 3 días consecutivos (día 1 a 3) y 300 g/m² de factor estimulante de colonias G-CSF del día 0 hasta el día 5 (Burns, 2012; Deane 1998).

Diversos estudios reportan intervalo libre de progresión para los pacientes que alcanzaron la RC de 24.38 semanas (6 meses). La mediana de la supervivencia global para los pacientes que alcanzan la RC es de 26 semanas (Dominguez, 2011; Burns, 2012).

Los estudios señalan que el TPH de forma temprana, seguido de reinducción con quimioterapia, constituye una estrategia efectiva en pacientes de alto riesgo (Betul, 2010).

JUSTIFICACIÓN

La leucemia aguda es el padecimiento oncológico más común en pediatría; representa el 23% de los diagnósticos en niños menores de 15 años con cáncer. En México, la LLA ocupa el séptimo lugar en cuanto a mortalidad en niños de uno a cuatro años de edad.

Las leucemias representan la primera causa de cáncer en la población pediátrica mexicana y a partir del año 2000 la segunda causa de muerte en este mismo grupo de edad lo cual lo vuelve un problema de salud pública.

En el servicio de hematología pediátrica del Hospital General Centro Médico Nacional La Raza se implantó el uso del esquema IDA-FLAG en leucemias refractarias.

Este estudio representa la primera evaluación sobre los resultados obtenidos con este protocolo desde su implantación en el servicio, de ahí la importancia, trascendencia y justificación del estudio. Con base en los resultados que se obtengan se plantearán las modificaciones necesarias que nos permitan brindar a los pacientes una opción terapéutica que redunde en mejorar el porcentaje de supervivencia libre de enfermedad, disminuir la morbilidad asociada al esquema de quimioterapia y evaluar en qué momento, una vez conseguida la remisión completa, es necesario realizar el trasplante de células de progenitores hematopoyéticas que es el tratamiento ideal en estos pacientes y con el cual se logran los mejores índices de supervivencia libre de enfermedad.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la sobrevida de los pacientes pediátricos con leucemia aguda refractaria que reciben tratamiento con esquema IDA-FLAG en el servicio de hematología pediátrica del Hospital General Centro Médico Nacional La Raza en el período comprendido entre enero del 2012 a enero del 2014?

OBJETIVO GENERAL

Determinar la sobrevida de los pacientes pediátricos con diagnóstico leucemia aguda refractaria que recibieron el esquema de tratamiento IDA-FLA en el servicio de hematología pediátrica del Hospital General Centro Médico Nacional La Raza en el período comprendido entre enero del 2012 a enero del 2014.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar el porcentaje de remisión completa en los pacientes pediátricos con leucemia aguda refractaria que recibieron el esquema de tratamiento IDA-FLAG.
2. Determinar la sobrevida libre de enfermedad en los pacientes pediátricos con leucemia aguda refractaria que recibieron el esquema de tratamiento IDA-FLAG.
3. Determinar la morbilidad asociada en los pacientes pediátricos con leucemia aguda refractaria que recibieron el esquema de tratamiento IDA-FLAG
4. Determinar el porcentaje de mortalidad asociada en los pacientes pediátricos con leucemia aguda refractaria que recibieron el esquema de tratamiento IDA- FLAG

HIPOTESIS

El protocolo de tratamiento IDA-FLAG incrementa la sobrevida de los pacientes pediátricos con leucemia aguda refractaria.

TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente es un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

IDENTIFICACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE

LEUCEMIA AGUDA REFRACTARIA O RESISTENTE

Definición conceptual: Una recaída aislada a medula ósea requiere la presencia de al menos 25% de células leucémicas linfoblásticas en el frotis de medula ósea, sin evidencia de leucemia extramedular. Las recaídas extramedulares se definen como aislada si es menor al 5% de blastos o como combinado si los blastos presentes en medula ósea son iguales o superiores al 5%. Reparación de células leucémicas en cualquier compartimiento anatómico después de obtener una respuesta completa con el tratamiento de primera línea o células leucémicas resistentes a la quimioterapia de primera línea o dejan de responder al tratamiento.

Definición operacional: Una recaída aislada a medula ósea requiere la presencia de al menos 25% de células leucémicas linfoblásticas en el frotis de medula ósea, sin evidencia de leucemia extramedular. Las recaídas extramedulares se definen como aislada si es menor al 5% de blastos o como combinado si los blastos presentes en medula ósea son iguales o superiores al 5%. Reparación de células leucémicas en cualquier compartimiento anatómico después de obtener una respuesta completa con el tratamiento de primera línea o células leucémicas resistentes a la quimioterapia de primera línea o dejan de responder al tratamiento.

Tipo de variable: cualitativa nominal

Indicador: 1= presenta / 2=ausente

VARIABLES DEPENDIENTES

SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD

Definición conceptual: Es el período de tiempo en el cual el paciente sobrevive sin cáncer detectable. Este término identifica a los pacientes con leucemia aguda que están en remisión completa contra aquellos que han tenido un episodio de recaída o progresión.

Definición operacional: Número de días que se consignan en el expediente clínico sin evidencia clínica, de laboratorio y/o estudios de imagen de actividad tumoral (sin blastos en sangre periférica, líquido cefalorraquídeo con reporte negativo a infiltración por linfoblastos, USG testicular u ovárico sin datos de actividad tumoral,

TAC de cráneo sin datos de infiltración tumoral, AMO con menos de 25% de linfoblastos, biopsia ovárica o testicular con reporte negativo para infiltración leucémica) que sean indicativos de enfermedad leucémica.

Tipo de variable: cuantitativa discreta

Indicador: semanas

REMISIÓN COMPLETA

Definición conceptual: Sangre periférica sin linfoblastos y médula ósea normocelular con menos de 5% de linfoblastos y con cuenta de neutrófilos absolutos mayor a 1000/mm³ y plaquetas mayores de 100, 000/mm³ y sin evidencia de leucemia extramedular.

Definición operacional: Sangre periférica sin linfoblastos y médula ósea normocelular con menos de 5% de linfoblastos y con cuenta de neutrófilos absolutos mayor a 1000/mm³ y plaquetas mayores de 100, 000/mm³ y sin evidencia de leucemia extramedular.

Tipo de variable: cuantitativa continúa

Indicador: porcentaje de blastos en medula ósea

MORBILIDAD

Definición conceptual: frecuencia en que se presenta una enfermedad en una población. Efectos adversos que causa un tratamiento.

Definición operacional: Son los efectos adversos del protocolo de tratamiento IDA-FLAG (mielosupresión, colitis neutropénica, choque hipovolémico, síndrome de lisis tumoral, sepsis, choque séptico) que se presentan en los pacientes pediátricos con leucemia en recaída.

Tipo de variable: cualitativa nominal

Indicador: 1 = presente / 2= ausente

MORTALIDAD

Definición conceptual: Término demográfico que designa un número de muertes en una población o tiempo determinado.

Definición operacional: Número de muertes de pacientes con leucemia en recaída que recibieron el protocolo de tratamiento IDA-FLAG y que son atribuibles a efectos adversos de la quimioterapia en el período comprendido de enero del 2102 a enero 2014.

Tipo de variable: cuantitativa discreta

Indicador: numero pacientes fallecidos

MATERIAL Y METODOS

Universo de trabajo. Estará integrado por todos los pacientes pediátricos con leucemia aguda refractaria de 1 a 15 años 11 meses de edad que hayan recibido el esquema de tratamiento IDA – FLAG en el servicio de Hematología pediátrica del hospital general Centro Médico Nacional La Raza en el período comprendido entre enero del 2012 a enero del 2014.

Mediante el análisis de los expedientes clínicos y aplicación de la hoja de recolección de datos se obtendrán las determinantes para la evaluación de la sobrevida de los pacientes pediátricos con leucemia aguda refractaria que hayan recibido el esquema de tratamiento IDA-FLAG con base al porcentaje de remisión completa, sobrevida libre de enfermedad, morbilidad y mortalidad asociadas.

METODOLOGÍA

1. Se revisara la libreta de registro de pacientes del servicio de hematología pediátrica del CMN La Raza y se obtendrá nombre y número de afiliación de los pacientes en los que se haya documentado recaída y se haya establecido tratamiento con el esquema IDA-FLAG.
2. Se revisaran los expedientes clínicos correspondientes en el archivo clínico.
3. Se registran los datos obtenidos en las hojas de concentración de datos.
4. Analizar los datos para determinar el porcentaje remisión completa lograda en pacientes pediátricos con leucemia aguda refractaria que recibieron el esquema de tratamiento IDA-FLAG.
5. Analizar los datos para determinar el tiempo de sobre vida libre de enfermedad lograda en pacientes pediátricos con leucemia aguda refractaria que recibieron el esquema de tratamiento IDA-FLAG.
6. Analizar los datos para determinar la mortalidad asociada en pacientes pediátricos con leucemia aguda refractaria que recibieron el esquema de manejo IDA-FLAG
7. Se realizan conclusiones del estudio para la presentación del mismo

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todos los pacientes pediátricos con leucemia aguda refractaria de 1 a 15 años 11 meses de edad que hayan recibido quimioterapia de acuerdo con el esquema de tratamiento IDA-FLAG, que cuenten con expediente clínico completo.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

Pacientes mayores de 16 años.

Pacientes menores de un año.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes que no cuenten con expediente clínico completo.

Pacientes que abandonen el tratamiento.

Pacientes que no reciban completo el tratamiento IDA-FLAG.

ANALISIS ESTADISTICO

Las variables cualitativas se medirán en frecuencia (meses)

Las variables cuantitativas se medirán en porcentajes.

Debido a que se trata de un estudio descriptivo observacional en cuanto a estadística descriptiva se utilizarán medidas de tendencia central (media, mediana, moda).

Respecto al análisis de la supervivencia se utilizará el estimador de Kaplan–Meyer, un estimador no paramétrico de la función de supervivencia.

RECURSOS

El estudio será sustentado en su totalidad por el investigador, por lo que no se requieren recursos fuera de la unidad ni apoyo externo

Equipo:

Lápices, hojas, plumas, borrador

Expedientes clínicos

Hojas de concentración de datos

Computadora

CONSIDERACIONES ETICAS

La realización del proyecto no implica problemas éticos ya que se trata de un estudio retrospectivo que tan solo requerirá el análisis del expediente clínico respetándose la confidencialidad de los pacientes. Ya que representa un riesgo menor al mínimo no se requiere carta de consentimiento informado.

FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO

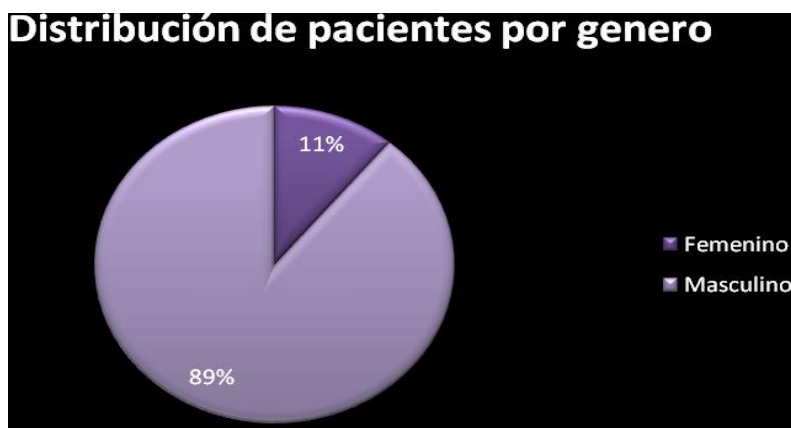
Ya que los expedientes se encuentran disponibles en el archivo y que el resto de insumos requeridos pueden ser obtenidos, consideramos al estudio factible de realizarse.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

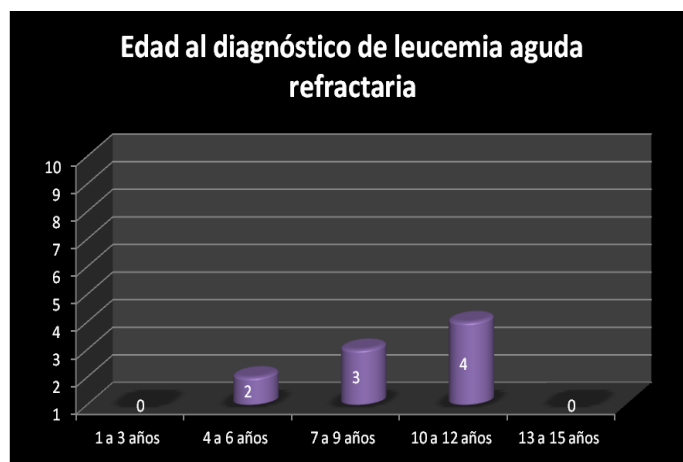
Debido a que este es un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo que solo requerirá del análisis del expediente clínico respetándose la confidencialidad de los pacientes no se requiere carta de consentimiento informado.

Resultados

En el servicio de hematología pediátrica del CMN La Raza, realizamos análisis de los expedientes de los pacientes con leucemia aguda refractaria que recibieron el protocolo de quimioterapia IDA- FLAG en el periodo comprendido entre enero de 2012 a enero 2014 conformando un total de 9 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión del protocolo de estudio. Dentro de las características de los pacientes estudiados encontramos que 8 correspondieron al género masculino (89%) y 1 al género femenino (11%). (Grafica 1)

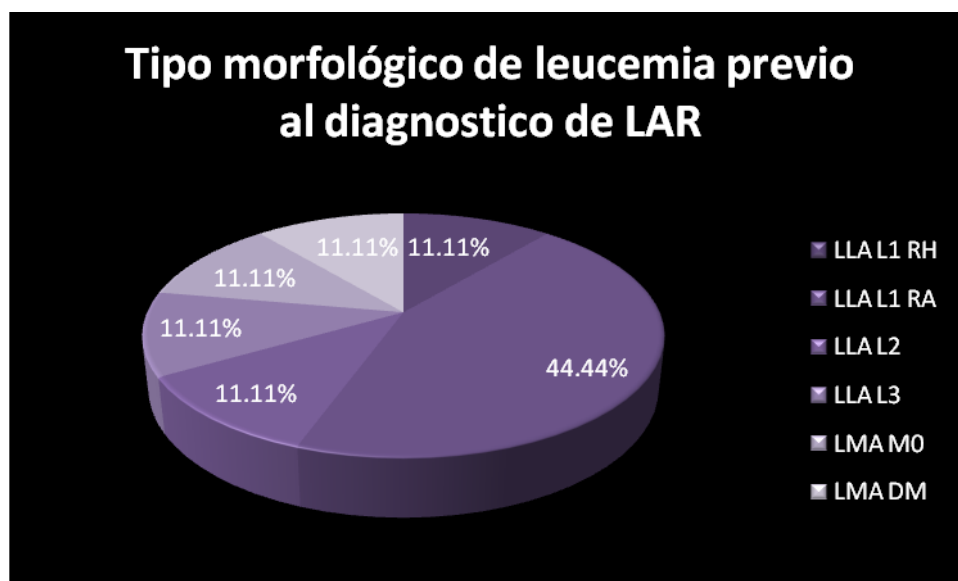


De acuerdo a los grupos etarios encontrados en la población de estudio la siguiente distribución: sin pacientes de 1 a 3 años, con dos pacientes de 4 a 6 años correspondiendo al 22.22%, de 7 a 9 años 3 (33.33%), 10 a 12 años 4 (44.44%) y de 13 a 15 años 0. (Grafica 2)

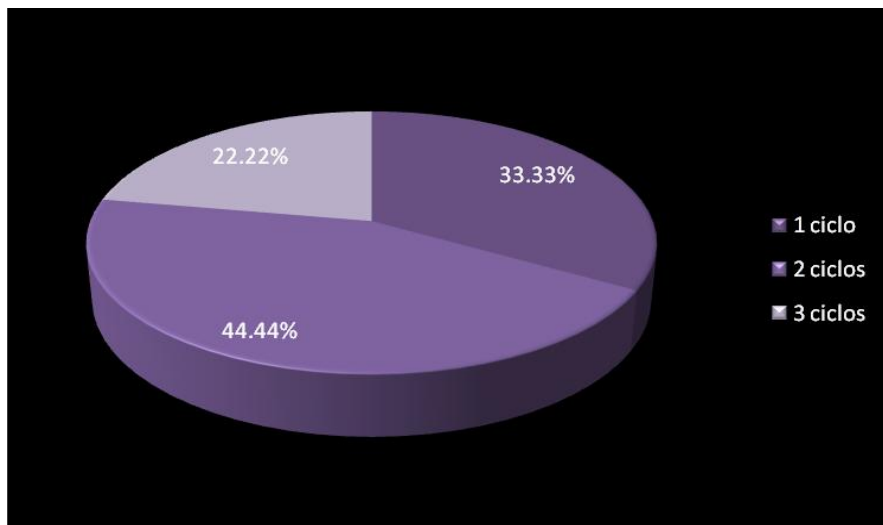


Al realizar la distribución por el tipo morfológico de leucemia previo al diagnóstico de leucemia aguda refractaria, se presentó la siguiente distribución (tabla 1, gráfica 3) :

Tabla 1. Tipo morfológico de leucemia previo al diagnóstico de leucemia aguda refractaria		
	No. Pacientes	Porcentaje
LLA L1 RH	1	11.11%
LLA L1 RA	4	44.4%
LLA L2	1	11.11%
LLA L3	1	11.11%
LMA M0	1	11.11%
LMA displasia multilinaje	1	11.11%



Solamente dos pacientes (22%) concluyeron los tres ciclos del protocolo IDA-FLAG, tres pacientes recibieron solo dos ciclos (33%) y tres unicamente un ciclo representando el 33% de la muestra. (Gráfica 4)



Morbilidad y mortalidad del protocolo IDA-FLAG

En el análisis de la morbilidad del protocolo IDA- FLAG, encontramos las siguientes complicaciones: durante el primer ciclo de quimioterapia el 100% de los pacientes cursaron con fiebre y neutropenia, en dos de ellos (22.2%) se realizó diagnóstico de sepsis, sin embargo no se presentó desarrollo en los hemocultivos. La aspergilosis pulmonar tuvo una frecuencia del 22% (2 pacientes) y se presentó colon neutropénico solo en 1 paciente representando el 11%.

En cuanto a la duración de los episodios de fiebre y neutropenia, se obtuvo una media de 16 días \pm 5.59 (mediana 18 días).

Dos de los pacientes fallecieron en actividad leucémica y uno secundario a sepsis abdominal.

Para el inicio del segundo ciclo sólo sobrevivieron el 66.6% (6 pacientes) cursando con las siguientes complicaciones: todos ellos cursaron con fiebre y neutropenia, un paciente desarrollo sepsis por pseudomonas multiresistente, tres pacientes (33.33%) presentaron aspergilosis pulmonar, dos pacientes (22.22%) presentaron mucositis de tercer grado.

Durante el segundo ciclo de quimioterapia la duración promedio de los episodios de fiebre y neutropenia fue de 19 días \pm 7.9 (mediana 19.5 días).

Una de las pacientes incluidas en el estudio fue referida a su HGZ para recibir TCPH, sin embargo desconocemos su estado actual, por lo que se tomo como sobrevida hasta el momento de su egreso.

Un paciente en remision completa inició esquema NYII y se encuentra en fase de mantenimiento en espera de TCPH al momento del reporte de este estudio. Un paciente fallece por actividad leucemica mientras que uno cursa con choque septico que condiciona su muerte.

Para el inicio del tercer ciclo solamente sobrevivian 2 pacientes (22.2%) del total, ambos cursaron con fiebre y neutropnia, uno de ellos fallecio en actividad leucemica mientras que el otro alcanzo remision completa y posteriormente presenta recaida a medula osea iniciando esquema de quimioterapia BFM 87 con mala respuesta falleciendo asimismo en actividad.

Efectividad del protocolo IDA-FLAG

La remisión completa se alcanzo en solo seis de los pacientes (66%)

En cuanto a la respuesta objetiva en el primer ciclo dos pacientes alcanzaron remisión completa (22.22%). En el segundo ciclo cuatro pacientes alcanzaron remisión completa (44.44%). En el tercer ciclo un paciente alcanzo remisión completa (11.11%).

El intervalo libre de progresión para los pacientes que alcanzaron la RC fue de 20.1 ± 10.5 semanas y para todos los pacientes en global fue de 18.64 ± 12.32 semanas.

La figura 1 muestra la curva de supervivencia de *Kaplan- Meier*, que relaciona la supervivencia acumulada y el intervalo libre de progresión en semanas.

Survival Analysis

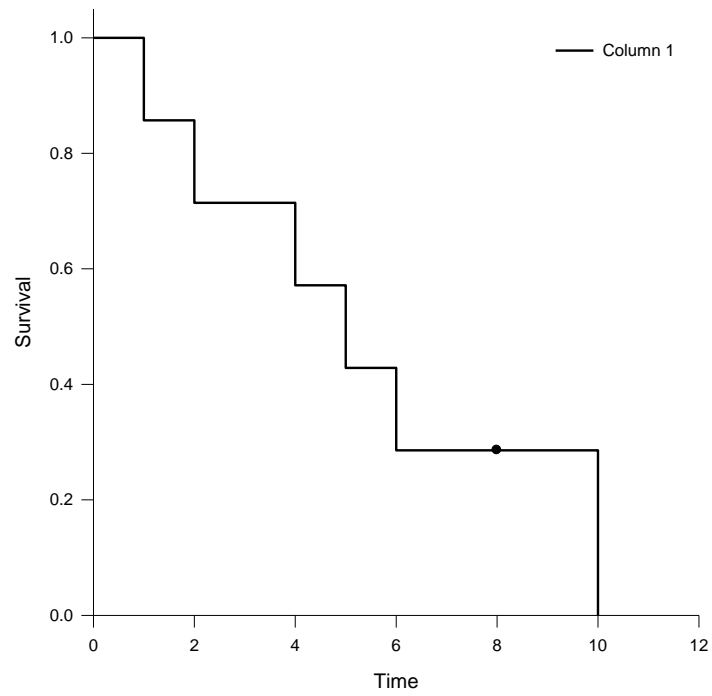


FIGURA 1

Se observa el momento en el que el paciente presenta mayor riesgo de que fallecer es al inicio del tratamiento, con un repunte de la mortalidad a los 8 meses.

Discusión

El tratamiento de las leucemias agudas refractarias es aún complicado. En la práctica médica habitual estos casos son tratados con regímenes de quimioterapia que contienen fludarabina consiguiendo buenos resultados. En la actualidad en nuestro hospital los pacientes con este diagnóstico son tratados con IDA-FLAG. En estudios con otros regímenes de quimioterapia para las mismas indicaciones, el índice de RC está en un rango de 31-74%. Nuestro resultado (44.44%) en cuanto a índice de RC es comparable al de estos estudios. Los índices de RC oscilan en un rango que va desde el 17.6% como valor más bajo en el estudio de Yalman et al. (2000) hasta el 87.5% como valor más elevado en el estudio de Deane et al. (1998) en Norfolk y Norwich Hospital UK. Nuestro resultado de un 44.44% de RC es un resultado intermedio. Se reportaron dos fallecimientos relacionados con el tratamiento representando un 22% de la muestra estudiada.

La mayoría de las complicaciones eran de tipo infeccioso reportándose en el 100% de los pacientes como morbilidad asociada al tratamiento fiebre y neutropenia, otra de las complicaciones más frecuentes en este estudio fue aspergilosis pulmonar en tres de los pacientes (33.33%).

Los estudios señalan que el trasplante de progenitores hematopoyéticos de forma temprana, seguido de re inducción con quimioterapia, constituye una estrategia efectiva en pacientes de alto riesgo. En este estudio un paciente fue sometido a TCPH, presentó recaída al día +46, el único paciente sobrevive al momento del reporte del estudio está en espera de recibir TCPH. En todos estos pacientes es probable que suceda una segunda remisión de la enfermedad, por lo que es importante tener en cuenta lo antes posible el tipo de HLA de los familiares. A la vista de los resultados obtenidos, el esquema de inducción FLAG-IDA utilizado para el tratamiento de pacientes con leucemias agudas refractarias puede considerarse un esquema efectivo que ofrece una oportunidad para optar al trasplante de progenitores hematopoyéticos. En cuanto a la seguridad, este régimen parece ser más mielotóxico comparado con otras opciones de quimioterapia convencional de inducción, sin embargo la toxicidad es aceptable ya que permite en la mayor parte de los pacientes recibir tratamiento adicional, incluyendo trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Conclusiones

- En nuestra cohorte existe una mayor frecuencia de leucemia aguda refractaria en el sexo masculino.
- Se reporto remisión completa en 6 pacientes (66.66%).
- El 100% de los pacientes presento episodios de fiebre y neutropenia asociada a la quimioterapia, la mayor frecuencia y severidad se presento en el primer ciclo.
- La mortalidad fue del 88.88%.
- El intervalo libre de progresión para los pacientes que alcanzaron la RC fue de 16 semanas.
- El esquema de tratamiento IDA-FLAG presenta toxicidad aceptable y mejora la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con diagnostico de leucemia refractaria.

ANEXO

IDA.FLAG

Para el tratamiento de LLA, LMA en recaída, refractaria, leucemia mieloide crónica con crisis de blastos y LMA de alto riesgo

Idealmente se usa en pacientes menores de 60 años

DIA	DROGA	DOSIS	VIA	FRECUENCIA
1-7 Después de acuerdo a situación clínica	G-CSF	Filgastrim 300 mcg	SC bolo	Una vez al día
2-6 (5 dosis)	Fludarabina	30mg/m2 en Solucion salina 0.9%	IV en 100-250ml de solución salina al 0.9% en 30 minutos	Una vez al día
2-6 (5 dosis)	Citarabina	200mg/m2 en Solucion salina al 0.9%	IV para 4 horas, iniciando exactamente 4 horas después de la infusión de fludarabina	Una vez al día
4-6 (3 dosis)	Idaunorubicina	8 mg/m2	IV para 5-10 minutos	Una vez al día, idealmente una ve al día antes de la citarabina y fludarabina, debido a su corta caducidad
2-8	Gotas oftálmicas con corticosteroides ejemplo Maxidex	Una gota	En cada ojo	Cada 4 horas, incrementar a dos gotas si se presenta dolor

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

HEMATOLOGIA PEDIATRICA

NOMBRE _____

NUMERO DE AFILIACION _____

EDAD _____ GENERO _____

DIAGNOSTICO INICIAL _____

FECHA DE DIAGNOSTICO _____

FECHA DE RECAIDA _____

TIPO DE RECAIDA _____

FECHA DE INICIO DE TRATAMIENTO IDA-FLAG _____

PRIMER CICLO

Complicaciones	Duración	Defunción	Germen aislado
Fiebre y neutropenia			
Sepsis			
Colon neutropenico			
Otras			

REMISION COMPLETA: SI NO

SEGUNDO CICLO

Complicaciones	Duración	Defunción	Causas
Fiebre y neutropenia			
Sepsis			
Colon neutropenico			
Otras			

REMISION COMPLETA: SI NO

TERCER CICLO

Complicaciones	Duración	Defunción	Causas
Fiebre y neutropenia			
Sepsis			
Colon neutropenico			
Otras			

REMISION COMPLETA: SI NO

Fecha de trasplante _____

Fecha de defunción _____

BIBLIOGRAFIA

1. BETUL TAVI, Selin Aytac, Yasemin Isık Balci. Fludarabine, cytarabine granulocyte colony-stimulating factor and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of children with poor-prognosis acute leukemia: The Hacettepe Experience. *Pediatric Hematology and Oncology*, vol. 27, num. 7, 2010, pag. 517–528
2. BURNS LINDA J., Joseph R., Mikhael, Breadford S. Schwartz, Mark A. Crowther. *Hematology 2012*. American Society of Hematology Education Program. December 2012 pag 129-134
3. CHING-HON-PUI. *Childhood leukemias*. Cambridge University. Editorial Cambridge. Third edition, 2012. Pag. 367-382, 42-428.
4. CORONEL MORAN ROCIO DEL CARMEN. Importancia del laboratorio en el diagnóstico y pronóstico de leucemia aguda linfoblástica de la infancia. *Acta Pediatría Mex* 2005 ;26 (3)129-36
5. DOMINGUEZ SENIN L, et al. Efectividad y seguridad del régimen FLAG-IDA en leucemias agudas resistente o recidivante. Servicio de hematología, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España. Elsevier. Mayo 2011.
6. GRETEL GONZALEZ GILART, Dorge Leyn Salmon Gainza, Nodalys Querol Betancourt. Niurbis Jiménez Portuondo y Marielia Sell Lluveras. Características clínico epidemiológicas de las leucemias en el niño *MEDISAN* 2011; 15(12):1714
7. KHALIL ULLAH Hashmi, Badshah Khan, Parvez Ahmed, Shahid Raza, Iftikhar Hussain, Ahsan Mahmood, Hamid Iqbal, Hamid Saeed Malik, Masood Anwar. FLAG-IDA in the treatment of Refractory/Relapsed Acute Leukaemias: Single Centre Study. Armed Forces Bone Marrow Transplant Centre and Combined Military Hospital*, Rawalpindi. Artículo original, 2008
8. LARES-ASSEFF ISMAEL; Fernando García-Hernández; Martha Sosa-Macías; Verónica Loer Castañeda; Carlos Galaviz-Hernández; MD. F. Antolín Carrete-Ramírez. Morbilidad y mortalidad por cáncer: experiencia del Centro Estatal de Cancerología de la SSA del Estado de Durango, México. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología* 2010; 48(3)229-241
9. LA VECCHIA C, Levi F, Lucchini F *et al*. Trends in childhood cancer mortality as indicators of the quality of medical care in the developed world. *Cancer* 1998;83 (10):2223-7.

10. LOCATELLI FRANCO, Martin Schrappe, Maria Ester Bernardo, et. al. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. bloodjournal.hematologylibrary.org/content. 2012, Pag 2807-2816
11. LOPEZ FACUNDO NA1, Talavera Pina JO2, Tejocote Romero. Mortalidad temprana en niños con leucemia linfoblástica aguda en un país en vías de desarrollo; factores asociados con el pronóstico. *GAMO* Vol. 7 Núm. 3, mayo – junio 2008. Pag 93-101.
12. M DEANE, M Koh, L Foronin, G Galactowicz, AV Hoffbrand, M Lawler, L Secker-Walker¹ and HG Prentice. FLAG-idarubicin and allogeneic stem cell transplantation for Ph-positive ALL beyond first remission. *Bone Marrow Transplantation*, (1998) 22, 1137–1143.
13. Mejía-Aranguré JM, Bonilla M, Lorenzana R, et al. Incidence of leukemias in children from El Salvador and Mexico City between 1996 and 2000: Populationbased data. *BMC Cancer* 2005;5(3):33-46
14. M. POLLAN SANTAMARIA, G. López-Abente Ortega, N. Aragonés Sanz, P. González Diego y A. Navas Acién. Incidencia y mortalidad por leucemias en España. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. 2013, Pag 313-316
15. RENDON-MACIAS MARIO ENRIQUE, Cintia Ramos-Becerril, Isabel Bernardez-Zapata, José Iglesias-Leboreiro. Epidemiología del cáncer en niños y adolescentes con atención médica privada (1995-2004). Hospital Español de México, Distrito Federal, México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2008; 46 (4): 353-360
16. RUIZ ARGUELLES G.J. Fundamentos de Hematología. Editorial Panamericana, tercera edición 2003. Pag 225
17. SINANA YAVUZ, Semra Paydas, Umut Disel, and Berksoy Sahin. IDA-FLAG Regimen for the Therapy of Primary Refractory and Relapse Acute Leukemia: A Single-Center Experience. *American Journal of Therapeutics* 13, 389–393 (2006)
18. VIRCHIS ANDRES, Mickey Koh, Peter Rankin, et. al. Fludarabine, cytosine arabinoside, granulocyte-colony stimulating factor with or without idarubicin in the treatment of high risk acute leukaemia or myelodysplastic syndromes. *British Journal of Haematology*, 2004, 124, 26–32