



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO

**RESPUESTA AL IDA-FLAG COMO QUIMIOTERAPIA DE
RESCATE PARA LEUCEMIAS AGUDAS EN RECAIDA CLÍNICA
ONCOSALUD 2015-2021**

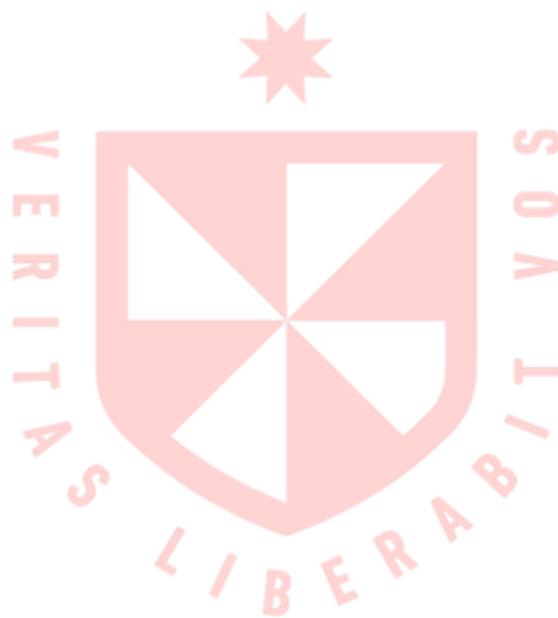
**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

**PRESENTADO POR
MARIANO FRANCISCO LÓPEZ PEREYRA**

**ASESOR
GUILLERMO LUIS GÓMEZ GUIZADO**

LIMA- PERÚ

2023



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**RESPUESTA AL IDA-FLAG COMO QUIMIOTERAPIA DE RESCATE
PARA LEUCEMIAS AGUDAS EN RECAIDA**

CLÍNICA ONCOSALUD 2015-2021

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

**PRESENTADO POR
MARIANO FRANCISCO LÓPEZ PEREYRA**

**ASESOR
MTRO. GUILLERMO LUIS GÓMEZ GUIZADO**

LIMA, PERÚ

2023

NOMBRE DEL TRABAJO	AUTOR
RESPUESTA AL IDA-FLAG COMO QUIMIOTERAPIA DE RESCATE PARA LEUCEMIAS AGUDAS EN RECAIDA EN CLINICA ONCO	MARIANO FRANCISCO LÓPEZ PEREYRA

RECUENTO DE PALABRAS	RECUENTO DE CARACTERES
4364 Words	24885 Characters

RECUENTO DE PÁGINAS	TAMAÑO DEL ARCHIVO
24 Pages	188.1KB

FECHA DE ENTREGA	FECHA DEL INFORME
May 18, 2022 4:40 PM GMT-5	May 18, 2022 4:41 PM GMT-5

● **12% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos

- 12% Base de datos de Internet
- 2% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de Crossref
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● **Excluir del Reporte de Similitud**

- Base de datos de trabajos entregados
- Material bibliográfico
- Material citado
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)



MTRO. GUILLERMO LUIS GÓMEZ GUIZADO

ÍNDICE

	Págs
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	3
1.3.1 Objetivo general	3
1.3.2 Objetivos específicos	3
1.4 Justificación	3
1.4.1 Importancia	3
1.4.2 Viabilidad y factibilidad	4
1.5 Limitaciones	4
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	5
2.1 Antecedentes	5
2.2 Bases teóricas	10
2.3 Definición de términos básicos	14
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	16
3.1 Hipótesis	16
3.2 Variables y su definición operacional	16
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	19
4.1 Diseño metodológico	19
4.2 Diseño muestral	19
4.3 Técnicas de recolección de datos	20
4.4 Procesamiento y análisis de datos	21
4.5 Aspectos éticos	21

CRONOGRAMA	22
PRESUPUESTO	23
FUENTES DE INFORMACIÓN	24
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	31
2. Instrumento de recolección de datos	33

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

Las enfermedades oncológicas son un problema de salud pública demostrado por sus tasas, tanto de incidencia como de mortalidad. Ocupan el tercer lugar de muerte en países Latinoamericanos. En Perú, se evidenció una incidencia en aumento durante las últimas décadas (1).

Las leucemias abarcan un gran porcentaje de neoplasias hematológicas caracterizándose por su baja incidencia y alta tasa de mortalidad. En el 2017, en Estado Unidos, un estimado de 21 380 personas fueron diagnosticadas con leucemia mieloide aguda y 10 590 pacientes fallecieron a causa de dicha enfermedad (2, 3).

En Latinoamérica, la incidencia de leucemia en población adulta, durante 2018, fue 7.8 por cada 100 000 habitantes en varones y 5.4 por cada 100 000 habitantes en mujeres. Mientras que la mortalidad fue 5,6 por cada 100 000 habitantes en varones y 4 por cada 100 000 habitantes en mujeres. En Perú, en población adulta, son la decimoquinta causa de cáncer, presentándose en 8.8 por cada 100 000 habitantes. En el año 2018, sobre población adulta, la incidencia fue 9.6 por cada 100 000 habitantes en varones y 8.1 por cada 100 000 habitantes en mujeres, siendo la mortalidad 7 por cada 100 000 habitantes en varones y 6,2 por cada 100 000 mujeres (1, 4).

Dentro de las incidencias, se reporta que, en Lima Metropolitana, durante los años 2010-2012 se presentaron 1604 nuevos casos de leucemia, con tasa de incidencia de 6,0 casos por 100.000 habitantes. Representan el 2,6% de todas las neoplasias malignas, ubicándose en la undécima causa de muerte por enfermedades oncológicas, con una tasa de mortalidad de 3,9 por 100.000 habitantes. Es de mayor frecuencia en hombres y se reporta un riesgo acumulado para desarrollar esta enfermedad con el paso de los años (1, 5).

Las leucemias agudas son una enfermedad hematológica maligna, heterogénea y de rápida progresión, caracterizada por la expansión clonal de blastos mieloides o linfoblastos en sangre periférica, médula ósea, y otros tejidos. La forma más común en adultos y con mayor mortalidad anual es este tipo de leucemia (2, 6).

La leucemia mieloide aguda presenta una edad media para el diagnóstico de 67 años, con 54% de pacientes diagnosticados de 65 años a más, mientras que en la leucemia linfoblástica aguda la incidencia es más variada. Por ejemplo, en Europa es 1,28 por 100 000 habitantes, siendo más común en población joven. Se han establecido como factores de riesgo asociados el benceno, los petroquímicos, pesticidas y radiación ionizante (7, 8).

El objetivo del tratamiento oncológico es la remisión completa, siendo la respuesta en la leucemia linfoblástica aguda del 60% al 90%, mientras que en pacientes con leucemia mieloide aguda del 50 al 80%. Aun así, las tasas de supervivencia global, libre de enfermedad y remisión a los 5 años son de 30% en leucemia linfoblástica aguda y 40% en leucemia mieloide aguda, habiendo recaído la proporción restante (3).

Un grupo de ellos no responde a inducción o consolidación, experimentando recaída. En estos casos, las opciones de tratamiento son limitadas como quimioterapia de rescate seguida de trasplante alogénico que presenta los mejores resultados. Se consideran recaídas tardías a aquellas que se presentan a más de 12 meses de la remisión completa. Utilizar el mismo esquema de tratamiento inicial, en caso de haber sido exitoso, es una opción, pero depende de diversos factores como duración de primera remisión, edad, y posibilidad de trasplante alógeno (9).

El esquema IDA-FLAG es un esquema establecido para pacientes con leucemia de alto riesgo, siendo bien tolerado y que ofrece una oportunidad para conseguir remisión de enfermedad (10).

En Perú el esquema IDA-FLAG ha sido utilizado en el tratamiento de rescate para ambos grupos de leucemias agudas, sin embargo, no hay estudios respecto a la respuesta en nuestra población.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es la respuesta al IDA-FLAG como tratamiento de rescate para leucemias agudas en recaída en Clínica Oncosalud en el periodo 2015-2021?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Establecer la respuesta al IDA-FLAG como quimioterapia de rescate para leucemias agudas en recaída en Clínica Oncosalud periodo 2015-2021.

1.3.2 Objetivos específicos

Valorar qué tipo de leucemia es la que presenta mejor respuesta en tratamiento de recaída con IDA-FLAG en Clínica Oncosalud periodo 2015-2021.

Determinar el tiempo libre de enfermedad en paciente con recaídas de leucemias agudas tratados con IDA-FLAG en Clínica Oncosalud periodo 2015-2021.

Determinar la presencia de blastos en médula ósea en pacientes con recaídas de leucemias agudas tratados con IDA-FLAG en Clínica Oncosalud periodo 2015-2021.

1.4 Justificación

1.4.1 Importancia

En pacientes con leucemia mieloide aguda aptos a terapia intensa luego de la recaída, el tratamiento del IDA-FLAG es una oportunidad de remisión completa.

La presente investigación es un estudio relevante, pues la recaída en leucemias agudas se presenta con frecuencia, prolongando la estancia hospitalaria y aumentando la mortalidad en esta población.

La respuesta al tratamiento del IDA-FALG se ha venido estudiando con buenos resultados al mismo, en embargo, aún no se tienen datos al respecto en nuestro medio lo que la hace necesaria.

1.4.2 Viabilidad y Factibilidad

El presente estudio es viable, pues la institución donde se tomará la muestra es una institución dedicada a la investigación y cuenta con un comité de ética para la autorización del desarrollo del proyecto ya que es una recolección de datos indirecta, no interfiere ni participa en el tratamiento de los pacientes.

Así mismo es factible ya que al ser recolección de datos indirectos no requiere grandes presupuestos y se cuenta con el recurso humano necesario para el mismo.

1.5 Limitaciones

La posible dificultad por presentarse será el número de pacientes que han recibido el esquema en estudio: IDA-FLAG para tratamiento de recaída. Se ampliará los años de búsqueda para tener una muestra aceptable y no afectar la potencia.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Luego del tratamiento inicial, un gran porcentaje de paciente presenta recaída con un muy pobre pronóstico. Se debe evaluar la capacidad del paciente para la tolerabilidad del tratamiento de rescate. Además, la elección del tratamiento oncológico con mayor probabilidad de éxito y menor toxicidad e identificar quiénes serían posibles candidatos a trasplante de células hematopoyéticas (11).

El esquema IDA-FLAG es un esquema de rescate y alta intensidad, bien tolerado, que permite una remisión completa en pacientes con recaída de leucemias aguda. Este esquema establece la duración de la remisión, supervivencia global y tiempo libre de evento. El uso de un segundo régimen no evidencia ventaja sobre el esquema conservador y la duración de la primera remisión fue el principal factor de riesgo (12).

Además, no se han establecido diferencias en la remisión según edad, sexo o tipo de leucemia. El seguimiento se realizó hasta la muerte del paciente, el abandono del tratamiento o cinco años como máximo, siendo la mediana de supervivencia global de 5,83 meses y la supervivencia libre de evento 2.63 meses (13).

Montillo et al, elaboraron en 1998 un estudio retrospectivo de 38 paciente con refractariedad de Leucemia mieloide aguda. Los pacientes fueron sometidos a terapia de rescate con esquema FLAG, obteniendo un 55% de respuesta completa. Las complicaciones principales reportadas fueron de tipo hematológicas, sangrados, mucositis e infecciones, siendo la más agresiva por hongos, ocasionando 10% de decesos. Del total de población en estudio, 11 pacientes llegaron a trasplante medular. En conclusión, la terapia de rescate FLAG es efectiva y bien tolerada. (14)

Jackson et al, diseñaron en 2001 un estudio retrospectivo multicéntrico, con una población de 83 pacientes. El objetivo primario fue determinar la sobrevida global con tratamiento con FLAG en paciente con Leucemia mieloide aguda en recaída, la cual fue de 81%., con una media de sobrevida de 1.4 años. Se catalogó como un esquema bien tolerado, presentando como principal efecto adverso neutropenia. (15)

De la Rubia et al, investigaron, en 2002, una población de 45 pacientes neoplasias mieloides de alto riesgo, de los cuales 32 eran leucemia mieloide aguda. El 53% alcanzó la respuesta completa y el 40% una sobrevida a los 12 meses de seguimiento. Mientras que las toxicidades no hematológicas más frecuentes fueron la mucositis e infecciones, principalmente la de vía respiratoria. (16)

Pastore et al. publicaron en 2003, un estudio retrospectivo sobre la respuesta al tratamiento con IDA-FLAG en pacientes con leucemia mieloide refractaria. El grupo en estudio constó de 46 pacientes y se evidenció un 52.1% de remisión completa, la cual se mantuvo por 13 meses solo en 10 afectados del total de grupo en estudio. Se catalogó como un tratamiento bien tolerado, siendo el principal efecto secundario la fiebre. Esta última se presentó en un 86.6% de la población estudiada, de los cuales solo 26% presentó una infección severa (17).

Specchia et al, realizaron en 2006 un estudio retrospectivo sobre Leucemia linfoblástica aguda en tratamiento con IDA-FLAG. De la población de 23 pacientes, 39% alcanzó respuesta completa. Además, evidenciaron toxicidades hematológicas (neutropenia, plaquetopenia) y fiebre en 78%, con evidencia de infección solo en cinco pacientes. Dentro de las toxicidades no hematológicas, se evidenció mucositis (78%) y hepatotoxicidad (48%), ambas con evoluciones favorables. Se alcanzó sobrevida libre de progresión y sobrevida global de 9 meses y 6 meses respectivamente (18).

Montesinos et al. desarrollaron en 2007 un estudio retrospectivo sobre respuesta a tratamiento IDA-FLAG en una población de 158 pacientes. Se alcanzó respuesta completa en 53%, los cuales fueron llevados a trasplante. A causa de los efectos adversos, 15% de la población del estudio falleció. La sobrevida global a los 5 años fue de 36% y la sobrevida libre de progresión a 5 años fue de 11%, llegando a 35% en el grupo que recibió trasplante alogénico posterior a la respuesta. (19)

Domínguez et al. efectuaron en 2011, un estudio retrospectivo sobre la respuesta al tratamiento IDA-FLAG en una población de 12 pacientes con leucemias agudas, siendo 11 Mieloides y solo 1 linfoblásticas. Solo el 50% de los casos alcanzó remisión

completa, presentando un intervalo libre de progresión de 24.38 semanas, con una sobrevida global de 8.4 semanas. La toxicidad fue bien tolerada, presentándose con mayor frecuencia Neutropenia. (20)

Enciso et al, diseñaron en 2014, un estudio en un centro, retrospectivo, en una población de 64 pacientes, con leucemias agudas refractarias a tratamiento. Administraron esquema IDA-FLAG para determinar la supervivencia global y libre de evento. 58% del total de pacientes alcanzó la remisión completa, sin encontrar diferencias entre los tipos de leucemias (linfoblástica o mieloide), con una mediana de supervivencia de 5.83 meses. Los principales efectos adversos reportados fueron de tipo hematológico, principalmente neutropenia, que se presentó en aproximadamente 40% de pacientes (21).

Bergua et al. realizaron en 2016, un estudio retrospectivo en pacientes diagnosticados con leucemia mieloide aguda refractaria. Analizaron a 259 pacientes. La remisión completa se dio en 51% de los mismos, mientras que la media de sobrevida global, fue de 0.7 años, con una sobrevida global a los 5 años de 22%. Se evidenció mejor respuesta en aquellos pacientes que previamente habían tenido trasplante alogénico. No se reportó toxicidad significativa, aunque solo 37% fueron adultos mayores (22).

Delia et al. publicaron en 2017 un estudio retrospectivo de 108 pacientes con leucemia mieloide aguda refractaria, la tasa de respuesta fue de 44% y una sobrevida global de 66%. Los hallazgos del estudio indican que la terapia con IDA-FLAG es la mejor opción de quimioterapia para llevar al paciente a posterior trasplante alogénico (23).

Westhus et al. diseñaron en 2018 un estudio retrospectivo en 132 paciente con diagnóstico de leucemia mieloide aguda refractaria. Recibieron tratamiento de rescate con IDA-FLAG, alcanzando respuesta completa en 56% y una media de sobrevida global a los 15 meses de 95%. La mortalidad a los 60 días fue de 16%, con efectos adversos grado 2. El estudio concluyó que el tratamiento de rescate con IDA-FLAG era efectivo para paciente con Leucemia mieloide aguda refractaria (24).

Farooq et al, investigaron en 2018, mediante un estudio multicéntrico y retrospectivo, una población de 76 pacientes, de los cuales trataron a 27 con esquema IDA-FLAG. Alcanzando remisión completa en 31.6%, llevando a 21% a trasplante de médula ósea. Las toxicidades principales halladas fueron similares a las del resto de estudios, como neutropenia, Plaquetopenia, diarreas, náuseas, mucositis e infecciones (25).

Shargian-Alon et al, efectuaron en 2018 un estudio en un solo centro, retrospectivo en 27 pacientes, de los cuales 24 tenían diagnóstico de Leucemia mieloide aguda y 3 Leucemia linfoblástica aguda, con enfermedad refractaria/recaída. Administraron como terapia de rescate IDA-FLAG. La media sobrevida global al año de seguimiento fue de 206 días. Al año de seguimiento, 33% de pacientes habían fallecido por recaídas y 26% por complicaciones secundarias a procesos infecciosos. (26)

Silva et al. elaboraron en 2019 un estudio retrospectivo de 60 pacientes con leucemia mieloide aguda en relapso, evidenciando una respuesta completa de 48.3%, alcanzando una media de seguimiento de 48 meses. Reportaron como principal reacción adversa las hematológicas (27).

Budaeva et al, desarrollaron en 2019 un estudio en una población de 54 pacientes con Leucemia mieloide aguda refractaria. Se administró tratamiento de rescate con IDA-FLAG, logrando una remisión completa en 77.8% de los pacientes. Además, se considera al número de Blastos en médula ósea en el día 14-16 como un factor pronóstico, si este es <10 % se encuentra asociado con una mayor sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad (28).

Melhem et al., en 2020, investigaron el tratamiento con IDA-FLAG como terapia de rescate en pacientes con leucemia mieloide aguda refractaria. El estudio retrospectivo se realizó con una población de 304 pacientes, los cuales presentaron remisión posterior a solo un curso de tratamiento en 74% de casos y una sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad de 54% y 49%, respectivamente (29).

Reid et al. publicaron en 2021 un estudio retrospectivo sobre uso de IDA-FLAG en paciente con leucemia de fenotipo mixto, con una población de 7 pacientes, de los cuales un 87.5% (6 pacientes) contaba con citogenética desfavorable/compleja. Se encontró remisión completa en el total de pacientes del estudio, pudiendo realizarse trasplante alogénico. Durante la inducción, no se reportaron complicaciones severas o fallecimientos. Además, el tiempo de estancia hospitalaria no fue prolongado, siendo la principal complicación secundaria la pancitopenia (30).

Tenold et al, diseñaron en 2021 un estudio retrospectivo, en un solo centro, que incluyó 42 pacientes con Leucemia mieloide aguda. 62% con enfermedad refractaria y 32% con relapso. Se alcanzó remisión completa en 47.6%, con una sobrevida global de 10 meses y una sobrevida libre de relapso de 12 meses. El estudio confirmó el rol del tratamiento IDA-FLAG como terapia de rescate. Los efectos adversos evidenciados fueron similares a estudios previos, principalmente pancitopenia. (31)

Boulligny et al, elaboraron en 2021 un estudio respectivo, en un solo centro, con un grupo de 28 pacientes menores de 65 años, con diagnóstico de leucemia mieloide aguda refractaria. Tratados con IDA-FLAG vs Venetoclax. Del total de pacientes, 9 recibieron terapia con IDA-FLAG. Se evidenció una respuesta completa en 55.6%, llegando a trasplante alogénico y alcanzando un seguimiento de 14.1 meses. Del grupo que recibió Venetoclax solo 10.5% alcanzó la respuesta completa. El estudio concluyó que el tratamiento con IDA-FLAG ofrece un mayor porcentaje de respuesta completa y mayor sobrevida en comparación con Venetoclax. (32)

Russell et al, publicaron en 2022 un estudio randomizado en pacientes con Leucemia mieloide aguda refractaria. La población del estudio fue de 94 pacientes y se administró IDA-FLAG o Daunorubicina/Clofarabina (DCI); evidenciando una respuesta completa en 74% del total y llegando 57% de estos a trasplante autólogo, sin diferencia entre brazos. La sobrevida global también fue similar entre ambos grupos: DCI 21% e IDA-FLAG 22%. Se concluye que IDA-FLAG continúa siendo una buena terapia de rescate (32).

2.2 Bases teóricas

Leucemias

Las leucemias son enfermedades oncológicas cuyo diagnóstico se orienta mediante un conteo anormal en células sanguíneas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera > 20% de identificación de blastos, por morfología, en médula ósea o sangre periférica para considerar el diagnóstico de leucemia aguda. El aspirado de médula ósea y la histología son mandatorios para establecer diagnóstico. La citomorfología es un método rápido de identificación, teniendo como factor en contra ser operador dependiente (7).

La citometría de flujo permite diferenciar la leucemia linfoblástica aguda de la leucemia mieloide aguda. Además, se utiliza la citogenética, la cual permite evaluar los cromosomas en metafase para establecer el cariotipo. En caso de que el cariotipo sea complejo y difícil de descifrar, se utiliza Hibridación de fluorescencia in situ (FISH), permitiendo identificar subtipos de mejor o peor pronóstico (17).

Respecto a la leucemia mieloide aguda, estudios genéticos han determinado alteraciones genéticas en nueve diferentes clases funcionales, estando algunas mutaciones más asociadas entre ellas que otras. El Red Europea de leucemias (ELN), definen tres grupos de riesgo en base a anomalías genéticas. Mientras que el Grupo Europeo para la Caracterización de Leucemias (EGIL) clasifica a las leucemias linfoblásticas agudas según su inmunofenotipo, la clasificación de la OMS del 2016 la divide en subtipos genéticos, siendo de mayor importancia BCR-ABL positivo y Philadelphia like ALL, por tener una terapia específica (7, 34).

La leucemia mieloide aguda es habitualmente una enfermedad de adultos mayores, la edad media de diagnóstico es aproximadamente 65 años. La incidencia es de 10-15 / 100 000 habitantes, mientras que en pacientes con presentación de enfermedad en edades <60 años la incidencia es 2-3 / 100 000 habitantes. Se presentan alteraciones genéticas como t 8: 21 / RUNX1-RUNX1T1.

Por citometría de flujo se evidencia la expresión CD34, CD117, CD33, CD13 y HLA-DR (35).

En la primera línea de tratamiento, la mayoría de los esquemas presentan 1 a 2 ciclos de inducción. El esquema de inducción estándar en leucemia mieloide aguda es "3 + 7", compuesto por Citarabina 100-200mg/m² y Daunorrubicina 60-90mg/m². Los pacientes con una adecuada respuesta reciben esquema de consolidación con 2-4 ciclos de Citarabina altas dosis (ARA-C HD) (36).

El trasplante de células hematopoyéticas alogénicas de donantes relacionados o no relacionados es el tratamiento más eficaz contra la leucemia mieloide aguda. Está indicada en pacientes de intermedio y alto riesgo, pero se encuentra determinado por decisiones del afectado, estado de la enfermedad y factores de riesgo del donante. La condición mieloablativa reduce la posibilidad de relapso, pero incrementa la toxicidad. El pronóstico en relapso continúa siendo pobre, siendo el trasplante curativo en un mínimo porcentaje. Muchos pacientes no obtienen una respuesta completa ante una segunda inducción. No existiendo un esquema estándar de rescate (36).

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad oncológica ocasionada por la alteración de las células precursoras del sistema linfático, que ocasiona un aumento de células inmaduras y afecta a linfocitos B y T. Se define como una infiltración de médula ósea con >25% células linfoblásticas, pudiendo comprometer otros órganos (tejido linfático y no linfático). El inmunofenotipo los subdivide en B y T, siendo en el 75% de casos precursor B. Cada fenotipo se encuentra asociado con distintas alteraciones citogenéticas y moleculares, siendo la alteración t 9: 22 la más frecuente, presentándose en 25-50% de casos. Se diagnostica mediante aspirado de médula ósea y estudio de citomorfología, citometría e Inmunohistoquímica y se identifica tratamiento dirigido hacia alteraciones CD19, CD20, CD22, CD33, CD52 y BCR-ABL (7,37).

Los síntomas son inespecíficos, en casos de LLA células T se puede asociar con tumores mediastinales y las LLA células B pueden presentar compromiso de otros órganos. La edad es un importante factor pronóstico dentro de los subgrupos de LLA, el pronóstico es pobre en pacientes con mala respuesta al tratamiento. Se consigue respuesta completa con remisión hematológica <5% blastos y respuesta molecular completa con <0.01% blastos. La respuesta al tratamiento es más favorable en niños y pacientes jóvenes, los adultos mayores presentan una incidencia mayor de mortalidad (34,37).

Recaída de Leucemias

Las drogas esenciales en el tratamiento de LLA son vincristina, asparaginasa, metotrexate, mercaptopurina y corticoides. Se debe asociar con terapia intratecal con Citarabina y Metotrexate. En caso de terapia target en el tratamiento se utiliza un inhibidor de tirosin quinasa en BCR-ABL +, como el Imatinib. El relapso es considerado una emergencia. Para manejo óptimo se debe considerar el compromiso extramedular, subtipo, potenciales target, duración de la remisión previa y tratamiento recibido. Los relapsos tienen un mal pronóstico, obteniendo respuesta en un 40% de casos y con una supervivencia de aproximadamente 6 meses. Con el tratamiento se debe buscar una mínima enfermedad residual y plantear la posibilidad de trasplante. Si el relapso es temprano, durante el tratamiento, el pronóstico es más desfavorable (10).

Regímenes en recaídas por leucemia: IDA-FLAG

Para la leucemia aguda resistente o recidivante inicialmente se usaron regímenes con fludarabina en combinación con citarabina. En los siguientes años, se agregó a dicho esquema los factores estimulantes de colonias, conduciendo a la creación del esquema FLAG. La Idarubicina se combinó con Fludarabina + Citarabina con o sin factor estimulante de colonias resultando el esquema IDA-FLAG, hasta lograr favorables resultados con toxicidades aceptables (16, 38).

En gran parte de las leucemias mieloides, así como en las leucemias linfoblásticas, la resistencia al tratamiento se relaciona con diversos genes, asociando aproximadamente 100 genes al fallo de tratamientos. El riesgo de recaídas en paciente con remisión completa es de 45-50% (7).

A pesar de las tasas de remisión, la supervivencia libre de enfermedad y global a largo plazo siguen siendo desfavorables. A 5 años, el 65-70% de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda y 50-60% de los pacientes con leucemia mieloide aguda se encuentran en recaída, contando con opciones limitadas de tratamiento (10).

Esta terapia de rescate se considera en pacientes jóvenes y hemodinámicamente estables, posterior trasplante alogénico, por contar con una adecuada supervivencia global. Aun así, la supervivencia a 5 años es menor al 10% (12).

Es útil la combinación de fármacos debido a la resistencia en la clona tumoral. La citarabina (1-B-D-arabinofuranosilcitosina o ARA-C), es un agente efectivo durante inducción y tratamiento de rescate. Al ingresar a la célula es convertido en su forma activa ARA-CTP por enzimas, siendo la más importante la Deoxicitidin monofosfato kinasa. El ARA-C es convertido a su forma activa, el ARA-C-5-trifosfato, y se durante la fase S del ciclo celular se une al ADN ocasionando citotoxicidad (37).

Un análogo nucleósido de las purinas, la fludarabina, incrementa la concentración intracelular del ARA-CTP, la cual es transportada y fosforilada a su forma activa fludarabina-5- trifosfato (F-ara-ATP) por la misma vía que la citarabina. Al ser estimulada su citotoxicidad por el factor estimulante de colonias., incrementa el porcentaje de células en fase S del ciclo celular, lo que las hace más susceptibles la apoptosis (34).

Las toxicidades más frecuentes reportadas por el uso de este esquema son de tipo hematológicas, principalmente neutropenia y trombocitopenia (38).

Al ser un esquema que ocasiona toxicidad hematológica prolongada, principalmente neutropenias profundas; los pacientes permanecen en aislamiento invertido por periodos prolongados y reciben factores estimulantes de colonias. Además, transfusión de hemoderivados (39)

Otras toxicidades reportadas son las gastrointestinales, como diarreas, náuseas, vómitos y mucositis. También se evidenciaron cuadros infecciosos como neumonía, infecciones cutáneas y de partes blandas (40).

Se considera que la terapia estándar de salvataje continúa siendo la quimioterapia de alta intensidad, la cual debe ser administrada en pacientes que se encuentren en buen estado clínico (41).

En conclusión, IDA-FLAG es una terapia de alta eficacia y baja toxicidad, útil en casos de leucemia refractaria, especialmente en aquellos pacientes que son candidatos a trasplante autólogo (42).

2.3 Definición de términos básicos

Leucemia: Neoplasia originada en las células progenitoras sanguíneas. Se clasifica según el tipo de célula sanguínea que afecta, pudiendo ser Mieloide o Linfoblástica, además aguda o crónica (7).

Leucemia mieloide aguda: Enfermedad oncológica de la línea mieloide de las células sanguíneas, de rápida progresión, siendo el diagnóstico por medio del estudio de sangre periférica y médula ósea. Más común en población adulta mayor. (2)

Leucemia linfoblástica aguda: Enfermedad oncológica de la línea linfoblástica de las células sanguíneas, de rápida progresión, siendo el diagnóstico por medio del estudio de sangre periférica y médula ósea. Más común en población joven. (3)

Terapia de inducción: Tratamiento con quimioterapia cuyo objetivo es lograr remisión, lo que significa no encontrar células leucémicas. Dura aproximadamente un mes (2, 3)

Terapia consolidación: Fase siguiente del tratamiento oncológico para las leucemias, posterior al tratamiento de Inducción. Se usa dosis intensa de quimioterapia en corto periodo de tiempo. El tratamiento puede durar meses. (2, 3)

Terapia de rescate: Tratamiento en pacientes que no han logrado respuesta completa o tienen una respuesta molecular inadecuada tras el tratamiento de inducción. (2, 3)

Refractario o recaída: Resistencia al tratamiento oncológico, que causa falla ocasionando que no haya respuesta al mismo. Provoca aumento de mortalidad. Pacientes que no responden a 2 ciclos de inducción son considerados refractarios, con presencia de más de 25% de blastos en médula ósea, mediante aspirado o biopsia, después de remisión. (2, 3)

IDA – FLAG: Esquema de tratamiento oncológico, usado en casos de recaída de leucemias agudas. Compuesto por los siguientes fármacos: Idarubicina 10mg/m² día EV 1-3, Fludarabina 30mg/m² día EV 1-5, Citarabina 2g/m² día EV 1-5, FEC 300ug día 6 a más (6).

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Hipótesis

El tratamiento IDA-FLAG ofrece mayor tiempo libre de enfermedad para los pacientes con diagnóstico de leucemias agudas en recaída.

3.2 Variables y su definición operacional

Variable	Definición	Tipo por naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Edad al diagnóstico	Edad del paciente al momento del diagnóstico oncológico en años.	Cuantitativa	Años cumplidos	Razón	Número de años cumplidos	Historia clínica
Sexo	Características biológicas y fisiológicas	Cualitativa	Clasificación según documento de identidad	Nominal	Hombre Mujer	Historia clínica
Lugar de nacimiento	Zona geográfica donde nació la persona	Cualitativa	Nombre del departament o de nacimiento	Nominal	Nombre propio del departamento	Historia clínica
Procedencia	Zona geográfica donde reside la persona	Cualitativa	Nombre del departament o donde reside	Nominal	Nombre propio del departamento	Historia clínica
Ocupación	Actividad laboral que desempeña la persona	Cualitativa	Nombre del oficio o profesión que desempeña	Nominal	Nombre propio de la profesión u oficio.	Historia clínica
Comorbilidades	Presencia de 1 o más enfermedades no oncológicas en la persona	Cualitativa	Historia de diagnóstico médico de enfermedades no oncológicas	Nominal	HTA DM Hipotiroideo Otros	Historia clínica
Sintomatología previa al diagnóstico	Síntomas presentados antes del diagnóstico oncológico	Cualitativa	Síntomas presentados por el paciente antes del diagnóstico oncológico	Nominal	Fiebre Palidez Sangrado Otros	Historia clínica
Fecha de diagnóstico	Día en el cual se realizó el diagnóstico oncológico	Cuantitativa	Fecha	Razón	dd/mm/aa	Historia clínica

Tipo de Leucemia	Neoplasia originada de células progenitoras	Cualitativa	Tipo de leucemia que presenta el paciente al diagnóstico	Nominal	Leucemia mieloide aguda Leucemia mieloide crónica Leucemia linfoblástica aguda Leucemia linfoblástica crónica	Historia clínica
Citometría de flujo	Análisis de los tipos de leucemia por Reacción en cadena de polimerasas	Cuantitativa	Porcentaje (%)	Razón	Valor porcentual	Historia clínica
Tipo de tratamiento de inducción	Tratamiento de quimioterapia cuyo objetivo es lograr remisión	Cualitativa	Conjunto de fármacos oncológicos brindados bajo un protocolo	Nominal	PETHEMA ECOG 2	Historia clínica
Número de cursos de quimioterapia de inducción	Número de tratamientos de quimioterapia recibidos	Cuantitativa	Conjunto de fármacos oncológicos brindados por cursos	Ordinal	1 2 3 4	Historia clínica
Dosis de quimioterapia de inducción	Cantidad de fármaco administrado, calculado por miligramos	Cuantitativa	Miligramos	Razón	número en miligramos	Historia clínica
Tiempo de recaída	Intervalo de tiempo entre respuesta a inducción y reaparición de enfermedad	Cuantitativa	Años	Razón	Número de meses	Historia clínica
Fecha de inicio de IDA FLAG	Día en que inició tratamiento con esquema IDA-FLAG	Cuantitativa	Fecha	Razón	dd/mm/aa	Historia clínica
Respuesta al tratamiento en el día 14	Análisis de la enfermedad en el día 14 del tratamiento	Cuantitativa	Porcentaje	Razón	Valor porcentual	Historia clínica
Respuesta al tratamiento en el día 28	Análisis de la enfermedad en el día 28 del tratamiento	Cuantitativa	Porcentaje	Razón	Valor porcentual	Historia clínica
Respuesta al tratamiento	Presencia de células leucémicas en porcentaje	Cuantitativa	Blastos en Médula ósea	Razón	Valor porcentual	Historia clínica
Efectos adversos de tratamiento de rescate	Signos y síntomas no deseados como	Cualitativa	Conjunto de signos y síntomas	Nominal	Gástrico Intestinales Neurológicos Respiratorios	Historia clínica

	resultado de quimioterapia				Otros	
Complicaciones de tratamiento de rescate	Efectos posteriores al tratamiento, no deseados	Cualitativa	Conjunto de signos y síntomas	Nominal	Sepsis Neutropenia Neumonía Otros	Historia clínica
Sobrevida global	Intervalo de tiempo de sobrevida desde el diagnóstico hasta el fallecimiento	Cuantitativa	Tiempo de vida desde fecha del diagnóstico	Razón	Tiempo tota en años	Historia clínica
Sobrevida libre de la enfermedad	Intervalo de tiempo de vida sin evidencia de enfermedad	Cuantitativa	Tiempo de vida sin enfermedad oncológica	Razón	Número de años	Historia clínica
Trasplante de médula ósea	Técnica de tratamiento con células hematopoyéticas progenitoras	Cuantitativa	Técnica de tratamiento con células hematopoyéticas progenitoras	Intervalo	Sí No	Historia clínica
Estado actual del paciente	Calidad de vida de paciente bajo escala	Cuantitativa	Escala análoga visual (ECOG)	Ordinal	0 Independiente 1 Síntomas leves 2 > 50% independiente 3 < 50% independiente 4 Postrado 5 Fallecido	Historia clínica

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Diseño metodológico

Es un estudio cuantitativo de tipo observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Corresponde a todos los pacientes captados con leucemias aguda en Clínica Oncosalud, durante el periodo 2015 - 2021

Población de estudio

Todos aquellos pacientes con leucemia aguda que han presentado recaída o refractariedad luego de un primer tratamiento de inducción durante el periodo 2015-2021, en Clínica Oncosalud.

Tamaño de la muestra

El total de pacientes con leucemia aguda que han presentado recaída o refractariedad luego de un primer tratamiento de inducción y que hayan recibido tratamiento de rescate con el esquema Ida-FLAG durante el periodo 2015-2021. Se registra en promedio 15 casos por año, con un total aproximado de 105 pacientes durante el periodo mencionado.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

Paciente varón de mujer mayor o igual a 18 años con diagnóstico de leucemia aguda que hayan recibido como tratamiento de recaída el esquema IDA-FLAG entre enero 2015 hasta diciembre 2021.

Documento de historia clínica con datos suficientes para completar recolección de datos.

Historia Clínica que contenga datos sobre diagnóstico hemato-patológico

Criterios de exclusión:

Pacientes con recaída que hayan recibido otro esquema que no sea IDA-FLAG.

4.3 Técnicas de recolección de datos

La obtención de datos será a través de la revisión de historias clínicas.

Instrumentos de recolección y medición de variables

El instrumento por utilizar será la base de datos de la institución en mención, con recolección de las variables de interés en un formato en Excel para posterior proceso de los mismos.

Los datos necesarios en la recolección han sido elaborados según los objetivos del trabajo y se encuentran en el Anexo 2.

La revisión de las historias clínicas en el sistema de datos de la clínica, para la selección de los casos, se llevará en 3 procesos:

- La identificación de paciente con leucemias aguda con recaída con tratamiento IDA-FLAG
- La búsqueda de los datos en las historias clínica
- Recolección de los datos con el instrumento de trabajo (anexo 2)

La variable Citometría de flujo se categorizará como: Respuesta inmunológica si es $< 0.01\%$, Respuesta morfológica completa si es de 0.01% a 5% y Falla de tratamiento si es $>5\%$. La misma categorización se utilizará para Respuesta al tratamiento en el día 14, Respuesta al tratamiento en el día 28 y Respuesta al tratamiento.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Se llenará base de datos otorgada por Oncosalud donde se encuentren los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y exclusión previamente expuestos.

La obtención de datos se realizará de manera indirecta por los datos registrados en las historias clínicas, siendo recopilados en el instrumento. Anexo 2.

Para el análisis descriptivo se aplicará frecuencia absoluta y relativa, con intervalo de confianza al 95% para las variables cualitativas, y se aplicará medidas de resumen, especialmente promedio, con sus desviaciones estándar, para las variables cuantitativas. Para determinar asociación entre variables cualitativas se aplicará la prueba de χ^2 y para las variables cuantitativas prueba t Student, si presentan distribución normal, o la prueba de U de Mann Whitney, si presentan distribución no normal. La normalidad se evaluará con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para el análisis de datos se usará Epi Info 7.

4.5 Aspectos éticos

En el presente estudio se realizará la revisión de historias clínicas, la que no representa ninguna violación de información personal siempre y cuando no se revelen los datos personales. No es necesario la aplicación del consentimiento informado de los participantes de la investigación.

Se solicitará permiso a la institución para la obtención de los datos en el periodo de enero 2015 a diciembre 2021.

CRONOGRAMA

FASES/MESES	2021									2022			
	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Set	Oct	Nov	Dic	Mar	Abr	May	
Redacción final del proyecto de Investigación	X	X											
Recolección de Datos			X	X	X	X							
Procesamiento de análisis de datos							X						
Elaboración del Informe								X					
Corrección del trabajo de investigación									X				
Aprobación del trabajo de Investigación										X			
Publicación del artículo científico											X	X	

PRESUPUESTO

CONCEPTO	Monto estimado en soles
Material de escritorio	200.00
Empastado de tesis	300.00
Transcripción al inglés	400.00
Logística	400.00
TOTAL	1300.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y Mortalidad 2010 – 2012. [Internet] [Consultado el 10 febrero 2019]. Disponible en: <http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf>
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Myeloide Leukemia. Version 1.2022. [Internet] [Consultado el 24 abril 2022]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml_blocks.pdf
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 1. 2022. [Internet] [Consultado el 24 abril 2022]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all_blocks.pdf
4. World Health Organization. Internation Agency of Research on Cancer. Cáncer today. [Internet] [Consultado el domingo 10 febrero]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/online>
5. Yébenes M, Serrano J, Martínez C. Factores pronósticos clínico-biológicos en pacientes con leucemia aguda mieloblástica en recaída. El Sevier. 2016; 147(5): 185–191. doi: 10.1016/j.medcli.2016.05.015
6. Enciso L, Carreño J et al. Tratamiento de rescate de leucemia aguda refractaria o en recaída con el régimen IDA-FLAG: Experiencia en la rutina de los servicios. Revista Colombiana de Cancerología. 2014; 18 (2): 53 – 61. doi: 10.1016/j.rccan.2014.04.001

7. Vallová V, Ghielmini M. et al. Leukaemia and Myeloma Essentials for Clinicians. [Internet] ESMO. 2019, [Consultado el 20 abril 2022]. Disponible en: <https://oncologypro.esmo.org/education-library/essentials-for-clinicians/leukaemia-and-myeloma>
8. D. Hoelzer, R. Bassan, Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016; 27 (5): 69 – 82 doi: 10.1093/annonc/mdw025.
9. Juliusson G, Hough R. Leukemia. *Prog Tumor Res*. 2016; 43: 87-100. doi: 10.1159/000447076
10. Castro S, Ronceros L, Vega S. Sobrevida global y libre de enfermedad en una cohorte peruana de pacientes con leucemia linfoblástica aguda. *Revista Peruana Medicina Exp Salud Publica*. 2018; 35 (3): 416-424. doi: 10.17843/rpmesp.2018.353.2947
11. Foncuberta MC, Cranco S. Tratamiento de la leucemia mieloide aguda recaída y/o refractaria Servicio de Hematología y Trasplante Hematopoyético Instituto Médico Especializado Alexander Fleming. *HEMATOLOGÍA*. 2017 (2): 166-176
12. Ramos C, Olarte I, Santoyo A. Factores pronósticos de remisión en pacientes con leucemia linfoblástica aguda posterior a primera recaída. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2016; 20 (4): 159 – 166. doi: 10.1016/j.rccan.2016.11.001
13. Ivarado-Ibarra M, Tapia-Enríquez AL. Eficacia y seguridad de dos esquemas de quimioterapia de rescate administrados a pacientes con recaída de leucemia linfoblástica aguda. *Rev Hematol Mex*. 2015;16(4):271-280.

14. Montillo M, Mirto S, Petti MC. Fludarabine, cytarabine, and G-CSF (FLAG) for the treatment of poor risk acute myeloid leukemia. *Am J Hematol.* 1998 Jun;58(2):105-9. doi: 10.1002/(sici)1096-8652(199806)58:2<105: aid-ajh3>3.0.co;2-w. PMID: 9625576.
15. Jackson G, Taylor P. 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 Jan;112(1):127-37. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.02551. x. PMID: 11167793.
16. de la Rubia J, Regadera A, Martín G. FLAG-IDA regimen (fludarabine, cytarabine, idarubicin and G-CSF) in the treatment of patients with high-risk myeloid malignancies. *Leuk Res.* 2002 Aug;26(8):725-30. doi: 10.1016/s0145-2126(02)00003-6. PMID: 12191567.
17. Pastore D., Specchia G. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed acute myeloid leukemia: single-center experience. *Ann Hematol.* 2003 Apr; 82 (4): 231-5. doi: 10.1007/s00277-003-0624-2. Epub 2003 Mar 15. PMID: 12707726.
18. G. Specchia. D. Pastore. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed adult acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol* (2005) 84: 792–795 DOI 10.1007/s00277-005-1090-9
19. Pau Montesinos MD, Javier de la Rubia PHD. FLAG-IDA Regimen (Fludarabine, Cytarabine, Idarubicin and G-CSF) in the Treatment of Patients with High-Risk Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *Blood* (2007) 110 (11): 2866. Doi: 10.1182/blood.V110.11.2866.2866
20. Domínguez, J Rodríguez, T.Garrido. Efectividad y seguridad del régimen FLAG-IDA en leucemias agudas resistentes o recidivantes. *El Sevier.* 2012; 36 (4): 261-267. doi: 10.1016/j.farma.2011.05.002

21. Enciso, Leonardo. Tratamiento de rescate de leucemia aguda refractaria o en recaída con el régimen IDA-FLAG: experiencia en la rutina de los servicios. *Rev. Colombiana cancerología*. 2014, 18 (2): 53-61. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.rccan.2014.04.001>.
22. Bergua JM, Montesinos P, Martínez-Cuadrón D; PETHEMA group. A prognostic model for survival after salvage treatment with FLAG-Ida +/- gemtuzumab-ozogamicine in adult patients with refractory/relapsed acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2016 Sep;174(5):700-10. doi: 10.1111/bjh.14107. Epub 2016 Apr 26. PMID: 27118319.
23. Delia M, Pastore D, Carluccio P, Pasciolla C, Ricco A, Rossi AR, Casieri P, Mestice A, Albano F, Specchia G, FLAG-Ida regimen as bridge therapy to allotransplant in refractory/relapsed AML patients, *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* (2017), doi: 10.1016/j.clml.2017.06.002.
24. Westhus J, Noppeney R, Dührsen U, Hanoun M. FLAG salvage therapy combined with idarubicin in relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2019 Apr;60(4):1014-1022. doi: 10.1080/10428194.2018.1508670. Epub 2018 Oct 2. PMID: 30277107
25. Farooq MU, Mushtaq F, Farooq A, Khan DH, Mir MA. FLAG vs FLAG-IDA: outcomes in relapsed/refractory acute leukemias. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019; 83 (6): 1191-1193. doi: 10.1007/s00280-019-03792-8.
26. Liat Shargian-Alon, Ofir Wolach; Sequential Treatment with FLAG-IDA Salvage Chemotherapy Followed By Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed/Refractory Acute Leukemia. *Blood* 2018; 132 (Supplement 1): 5788. doi: 10.1182/blood-2018-99-117301

27. Wellington F Silva, MD, Lidiane Inês Da Rosa, MD. Retrospective Comparison between MEC and FLAG-Ida Regimens for Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia in Adults. *Blood*. (2019) 134 (Supplement_1): 1354. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-127202>
28. Budaeva IG, Ovsyannikova EG, Goryunova EN, et al. Prediction of FLAG ± Ida Regimen Efficacy in Patients with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Clinical oncohematology*. 2019;12(3):289-96
29. Melhem M Solh, Scott R. Solomon, Lawrence E. Morris, Xu Zhang, H. Kent Holland, Asad Bashey, Improved Post remission survival of non- favorable risk Acute Myelogenous Leukemia (AML) patients following initial remission induction therapy with FLAG+/-Idarubicin versus 3 + 7 (Anthracycline + Cytarabine), *Leukemia Research*, Volume 93, 2020,106318, ISSN 0145-2126, <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2020.106318>
30. Justin H. Reid, Anthony J. Perissinotti. Hybrid chemotherapy regimen (FLAG-IDA-vincristine-prednisone) for acute leukemia with mixed-phenotype blasts. *El Sevier*. 2021; 103 :106539. doi: 10.1016/j.leukres.2021.106539
31. Matthew E. Tenold, Benjamin N. Retrospective Analysis of Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia Treated with FLAG at a Comprehensive Cancer Center. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2021. (7): Volume 21: 611-618, doi: 10.1016/j.clml.2021.02.007.
32. Russell NH, Hills RK. A randomised comparison of FLAG-Ida versus daunorubicin combined with clofarabine in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: Results from the UK NCRI AML17 trial. *Br J Haematol*. 2022 Apr 6. doi: 10.1111/bjh.18195. Epub ahead of print. PMID: 35388465.

33. Ian M. Bouligny, Keri R. Maher; Differential Outcomes of Salvage with FLAG-IDA and Venetoclax-Based Regimens in Relapsed and Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 4424. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-153690>
34. Aldoss I, Marcucci G. More options for older patients with acute myeloid leukemia: venetoclax in combination with low dose cytarabine. *Chin Clin Oncol*. 2019 Oct;8(S1): S25. doi: 10.21037/cco.2019.09.03. PMID: 31684734.
35. Lancet JE, Uy GL, Newell LF, et al. CPX-351 versus 7+ 3 cytarabine and daunorubicin chemotherapy in older adults with newly diagnosed high-risk or secondary acute myeloid leukaemia: 5-year results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Haematol*. 2021;8(7): 481-491.
36. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *New Engl J Med*. 2017;377(5):454-464.
37. Stefan Faderl, Susan O'Brien. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood journal*. 2010; 116 (5): 1165 – 1176. doi: 10.1002/cnfr.24862
38. Deeren D. FLAG-Ida is back in. *Leuk Res*. 2020 Aug; 95: 106400. doi: 10.1016/j.leukres.2020.106400. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32518052.
39. Clavio M, Gatto S, Beltrami G, Cerri R, Carrara P, Pierri I, Canepa L, Miglino M, Balleari E, Masoudi B, Damasio E, Ghio R, Sessarego M, Gobbi M. First line therapy with fludarabine combinations in 42 patients with either post myelodysplastic syndrome or therapy related acute myeloid leukaemia. *Leuk Lymphoma*. 2001 Jan;40(3-4):305-13. doi: 10.3109/10428190109057929. PMID: 11426552.

40. DiNardo CD, Lachowicz CA, Takahashi K. Venetoclax combined with FLAG-IDA induction and consolidation in newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Am J Hematol.* 2022 May 18. doi: 10.1002/ajh.26601. Epub ahead of print. PMID: 35583199.
41. Koenig K, Mims A. Relapsed or primary refractory AML: moving past MEC and FLAG-ida. *Curr Opin Hematol.* 2020 Mar;27(2):108-114. doi: 10.1097/MOH.0000000000000561. PMID: 31904664; PMCID: PMC7015186.
42. Yavuz S, Paydas S, Disel U, Sahin B. IDA-FLAG regimen for the therapy of primary refractory and relapse acute leukemia: a single-center experience. *Am J Ther.* 2006 Sep-Oct;13(5):389-93. doi: 10.1097/01.mjt.0000181690.21601.09. PMID: 16988532

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

PROBLEMA A INVESTIGAR	OBJETIVOS	HIPOTESIS	TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO	POBLACIÓN DE ESTUDIO	MÉTODO
¿Cuál es la respuesta al IDA-FLAG como quimioterapia de rescate para Leucemias agudas en recaída en Clínica Oncosalud en el periodo 2015-2021	<p>OBJETIVO GENERAL:</p> <p>Conocer la respuesta al IDA-FLAG como quimioterapia de rescate para Leucemias agudas en recaída en Clínica Oncosalud en el periodo 2015-2021</p> <p>OBJETIVOS ESPECÍFICOS:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Valorar qué tipo de leucemia es la que presenta mejor respuesta en tratamiento de recaída con IDA-FLAG en Clínica Oncosalud en el periodo 2015-2021. -Determinar el tiempo libre de enfermedad en paciente con recaídas de leucemias agudas tratados con IDA-FLAG en Clínica Oncosalud en el periodo 2015-2021. -Determinar la presencia de 	<p>Existe respuesta al IDA-FLAG como quimioterapia de rescate para Leucemias agudas en recaída en Clínica Oncosalud en el periodo 2015-2021</p> <ul style="list-style-type: none"> -El tratamiento con quimioterapia IDA-FLAG podría tener buena respuesta en rescate para Leucemias agudas en recaída. -El tiempo libre de enfermedad con quimioterapia Esquema IDA-FLAG podría ser mayor a 12 meses. -La presencia de blastos en médula ósea es nula en pacientes con recaídas de Leucemias agudas tratados con IDA-FLAG 	cuantitativo de tipo observacional, analítico, de tipo cohortes históricas y longitudinal retrospectivo.	Pacientes con Leucemias agudas en recaída, tratados con IDA-FLAG en Clínica Oncosalud en el periodo 2015-2021	Recolección de información en forma retrospectiva

	blastos en médula ósea en pacientes con recaídas de leucemias agudas tratados con IDA-FLAG en Clínica Oncosalud en el periodo 2015-2021.				
--	--	--	--	--	--

2. Instrumento de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

DATOS GENERALES:

ID: _____

Sexo: M_F_____

Edad al diagnóstico: _____

ANTECEDENTES:

Lugar de Nacimiento: _____ (años) Procedencia: _____ (años)

Ocupación(es): _____ (años)

Comorbilidades: _____

HISTORIA DE NEOPLASIA:

Sintomatología previa al diagnóstico: _____

Fecha de diagnóstico: _____

Tipo de leucemia: Mieloide: _____ Linfoblástica: _____

Citometría de flujo: SI _____ NO _____ Diagnóstico: _____

Tratamiento de inducción 1: _____

Número de cursos de QT de inducción: _____ Dosis: _____

Tiempo de recaída: _____ Fecha de inicio de IDA-FLAG: _____

Respuesta al tratamiento, día 14: SP / AMO _____

Respuesta al tratamiento día 28: SP / AMO _____

Respuesta al tratamiento: SP / AMO _____

Efectos adversos presentados durante IDA-FLAG: (nombrarlos) _____

Complicaciones de tratamiento de rescate: _____

Sobrevida global: _____

Sobrevida libre de enfermedad: _____

Sometido a trasplante: Si: _____ NO: _____ NO determinado: _____

Estado actual del paciente: Vivo: _____ Fallecido: _____