

11218  
7



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.  
SERVICIO DE HEMATOLOGÍA**

**“ L-CANAVANINA COMO TRATAMIENTO COADYUVANTE  
EN HEMOPATIAS MALIGNAS I: LEUCEMIAS AGUDAS  
LINFOBLÁSTICAS. ESTUDIO PILOTO “**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:**

**DE LA ESPECIALIDAD DE  
MÉDICO ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA.**

**PRESENTA**

**DRA. ALEJANDRA MARTÍNEZ ALVA.**

**DIRECTOR DE TESIS: DR. MARIO GUTIERREZ ROMERO  
ASESOR DE TESIS: DR. OCTAVIO AMANCIO CHASSIN**



**MÉXICO, D.F.**

**TESIS CON  
FALLA DE CALIFICACIÓN**

**ABRIL, 2003**

**A**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**"L-CANAVANINA COMO TRATAMIENTO COADYUVANTE EN  
HEMOPATÍAS MALIGNAS: I. LEUCEMIAS AGUDAS LINFOBLÁSTICAS.  
ESTUDIO PILOTO".**

Envío a la Dirección General de Bibliotecas  
INAM a difundir en formato electrónico el  
contenido de mi trabajo recién

NOMBRE: Alexandra  
Navarrete Alva

FECHA: 17/04/08

FIRMA: 

  
Dr. MARIO GUTIÉRREZ ROMERO  
TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGÍA  
DIRECTOR DE TESIS.

  
Dr. JUAN COLLAZO JALOMA  
JEFE DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA

SUBDIRECCIÓN  
DIVISIÓN

  
Dr. OCTAVIO AMANCIO CHASSIN.  
MÉDICO ADSCRITO A LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN.  
ASESOR DE TESIS.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

*A la Memoria de Mis PADRES.*  
*Porque su recuerdo ha sido el ángel guardián que me ha*  
*Guiado en el duro camino de la vida*  
*"LOS LLEVO EN EL CORAZON".*

*A mi HERMANO L. Antonio, esposa e hijos.*  
*Porque desde que faltaron nuestros padres siempre han estado ahí*  
*apoyándome en mis sueños, compartiendo mis alegrías y*  
*alentándome en mis derrotas.*  
*"GRACIAS, LOS QUIERO MUCHO"*

*A mi ESPOSO:*  
*Gracias por tu confianza y apoyo.*  
*Por tus palabras de aliento cuando me sentía derrotada*  
*comprendiendo y aceptando el sacrificar*  
*nuestro tiempo compartido durante estos 4 años*  
*para que yo pudiera lograr esta meta.*  
*" TE AMO"*

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

*A mis PROFESORES por compartirme su experiencia y  
Conocimientos los cuales han sido fundamentales  
En mi formación como especialista  
"SIEMPRE LOS RECORDARE".*

*A todos nuestros PACIENTES hematológicos  
Los que aún continúan en la lucha y los que ya no están con nosotros  
Por su fuerza para luchar por la vida, su coraje para  
enfrentar su enfermedad, su fe siempre firme en DIOS  
y su esperanza puesta en nosotros  
Porque ellos son los verdaderos autores de este trabajo.  
" ESPERO NO DEFRAUDARLOS "*

*A todos aquellos que hicieron posible este trabajo. A Lemy por brindarme su amistad.  
y al personal del Laboratorio de estudios especiales unidad 204 del Hospital General de México  
GRACIAS.*

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## ÍNDICE.

	<b>Pág.</b>
Resúmen .....	1
Introducción .....	3
Ciclo Celular .....	4
Clasificación de los Quimioterapicos .....	5
Tratamiento .....	9
L- canavanina como agente Antitumoral .....	14
Planteamiento del Problema y Justificación .....	18
Hipótesis .....	19
Objetivos .....	20
Material y Métodos .....	21
Resultados .....	26
Discusión y Conclusiones .....	29
Bibliografía .....	31
Tablas .....	35
Gráficas .....	38
Anexos .....	42

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESÚMEN.

La L- canavanina es un antimetabolito que compite con la L- arginina bloqueando sus funciones en la síntesis de precursores de DNA actuando como antimetabólico al detener la síntesis de proteínas en fase G1 a S del ciclo celular e induciendo apoptosis. También se ha demostrado que potencializa la acción de algunos fármacos antineoplásicos, así mismo se ha empleado como hipocolesteremiante sin encontrar efectos secundarios adversos solo meteorismo en algunos pacientes.

En pacientes con leucemia aguda linfoblástica en recaída existen pocos medicamentos que sean efectivos, accesibles, de bajo costo y con pocos efectos adversos

Se plantea la hipótesis de que si tiene efecto antimetabolito, induce apoptosis y potencializa algunos quimioterápicos al ser administrada a los pacientes con hemopatías malignas en este caso leucemias agudas linfoblásticas, puede actuar como terapia coadyuvante.

### OBJETIVOS.

Valorar si la L- canavanina es útil como agente terapéutico coadyuvante en el tratamiento de pacientes con Leucemia aguda linfoblástica.

Establecer la posología adecuada para obtener el efecto antineoplásico esperado. Corroborar si en el humano L- canavanina potencializa los efectos de los quimioterápicos, antraciclicos, antimetabólicos y antimetabolitos cuando son administrados como parte del tratamiento.

Identificar los efectos adversos a la administración de L- canavanina en pacientes con Leucemia aguda linfoblástica.

### MATERIAL Y METODOS.

Durante un periodo de un año se estudiaron pacientes con el diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica en recaída, a los cuales por aleatorización se les administró L- canavanina o Placebo a una dosis de 600 mg/m<sup>2</sup>, dividido en tres dosis al día durante 60 días. A los pacientes se les citaba cada 15 o 30 días a consulta para medir niveles séricos de L-canavanina, valorar respuesta clínica y de laboratorio con Biometría Hemática, Pruebas de Función hepática, Química sanguínea, colesterol y triglicéridos beta, así mismo se valoraban los efectos colaterales.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESULTADOS.

Se obtuvo una población de 21 pacientes con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica en recaída o que no estuvieran en remisión completa después del primer ciclo de quimioterapia. 10 pacientes estuvieron en el grupo de L- canavanina y 11 pacientes en el grupo que recibió placebo, solo un paciente fue morfológicamente L3 y estuvo incluido en el grupo placebo, el resto fue L2. Ambos grupos mejoraron su actividad física medida por la escala de ECOG y Karnofsky, los niveles sericos de L-canavanina logrados fueron los terapéuticamente requeridos en el grupo de L-canavanina, observándose una elevación a partir de la cuarta semana, alcanzando su pico máximo a partir de la octava semana. La respuesta clínica fue similar en ambos grupos, pero se demostró mejoría en los niveles plaquetarios, DHL, colesterol, triglicérido beta y ácido úrico en los pacientes incluidos en el grupo de L- canavanina. Solo 5 pacientes 4 del grupo de L-cav y 1 del grupo placebo presentaron efectos adversos los cuales consistieron en estreñimiento, distensión abdominal, meteorismo y flatulencia.

## CONCLUSIONES.

Los resultados de este estudio no fueron concluyentes ya que los niveles terapéuticos de L- canavanina requeridos se alcanzaron a partir de la octava semana, por lo que a partir de entonces se pueden lograr mejores resultados; pero se abre el campo para un estudio con una población más amplia y con un periodo de observación más largo no descartando que este medicamento puede ser una opción factible como coadyuvante en pacientes con leucemia aguda linfoblástica a largo plazo, ya que es un producto accesible, de bajo costo y con pocos efectos colaterales.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## INTRODUCCION.

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es una enfermedad neoplásica caracterizada por la proliferación incontrolada de células linfoides inmaduras que ha sido definida por la presencia de más de 30% de linfoblastos en la médula ósea y más de 5% en sangre periférica en el sistema de clasificación de la FAB. En la reciente clasificación de enfermedades neoplásicas del tejido hematopoyético y linfoide propuesta por la Organización Mundial de la Salud (WHO) una cuenta de blastos arriba de 20% es suficiente para el diagnóstico de leucemia aguda.

En el grupo de las leucemias agudas del adulto el 20% de los casos son leucemias linfoblásticas.

En los últimos 30 años una multitud de regímenes para LAL en el adulto han sido desarrollados, pero a pesar de obtener remisiones completas (RC) entre el 65-85%, las recaídas son frecuentes y la sobrevida libre de enfermedad (SLE) a 5 años es de alrededor del 20% y la mayoría de los pacientes adultos mueren como consecuencia de la enfermedad.

Los resultados con terapia de salvamento siguen siendo insatisfactorios, si bien la respuesta completa puede ser lograda en 40-60% de los casos la mediana de sobrevida libre de enfermedad es de solo 2 a 7.5 meses. Novedosos agentes y estrategias terapéuticas únicas en su género necesitan ser desarrolladas para alterar la historia natural de la enfermedad.<sup>1</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## CICLO CELULAR:

El ciclo celular es el periodo de tiempo y el conjunto de modificaciones que sufre una célula desde su formación por división de otra preexistente, hasta que se divide originando dos células hijas.<sup>2</sup> Las bases funcionales son: la copia precisa del DNA conocida como la fase "S" o replicación del DNA, y la segregación o duplicación de cromosomas que es la fase "M" o de Mitosis. Las preparatorias para la fase "S" es la G<sub>1</sub> y para la mitosis es la G<sub>2</sub>. En ambas se produce fosforilación de sustancias (Kinasas) necesarias para ser utilizadas en las respectivas fases. El término "G<sub>0</sub>" ha sido introducido para designar la fase de aquellas células que no están en ciclo, pero que son capaces de ser incorporadas al mismo entrando en fase "G<sub>1</sub>". un ciclo celular típico posee por tanto cuatro fases sucesivas G<sub>1</sub>, S, G<sub>2</sub>, M

El conocimiento de la cinética de replicación celular es un prerequisite para poder entender el crecimiento y maduración de los tejidos normales y neoplásicos, respuesta de los tejidos a los agentes citotóxicos y las estrategias terapéuticas de las enfermedades malignas, desde el punto de vista celular, la terapia antineoplásica se fundamenta en la acción de los citostáticos sobre las distintas fases del ciclo celular.<sup>3</sup>



TESIS CON  
FALLA

## CLASIFICACION DE LOS QUIMIOTERAPICOS.

La quimioterapia antitumoral se basa principalmente en la actividad antiproliferativa de determinados medicamentos. La acción de los principales agentes que se usan en el tratamiento de la LAL interfieren con la síntesis de DNA y RNA por mecanismo diferentes y de acuerdo al ciclo celular los medicamentos se clasifican en:

**1. - no ciclo dependientes** (los que actúan independientemente del momento biológico en que se encuentran las células)

**2. - ciclo dependientes** (que actúan en células que se encuentran en ciclo celular. De acuerdo con las acciones químicas, los diversos antineoplásicos se clasifican en <sup>3</sup>

**3. - específicos de fase:** actúan sobre una determinada fase del ciclo celular, la exposición prolongada al fármaco amplía su acción a un mayor número de células.

### I.- PRODUCTOS CICLO INDEPENDIENTES:

#### IA.- NITROUREAS.

- Carmustina.
- Lomustina.

#### IB.- MECCLORETAMINA.

### II.- PRODUCTOS CICLO DEPENDIENTES:

#### IIA.- AGENTES ALQUILANTES:

Se caracterizan por transformarse en compuestos fuertemente electro filios, reacción que causa la formación de uniones covalentes por alquilación de varios grupos nucleofílicos, como fosfatos, aminos, sulfhidrilos, hidroxilos, carboxilos e imidazoles. El efecto citotóxico se relaciona directamente con la alquilación del DNA a nivel de nitrógeno 7 de la guanina.

- |                  |                   |
|------------------|-------------------|
| - Cisplatino.    | - Clorometina.    |
| - Carboplatino.  | - Dacarbazina.    |
| - Ciclofosfamida | - Procarbazina.   |
| - Ifosfamida     | - Tiotepa.        |
| - Melfalán       | - Busulfan        |
| - Clorambucil.   | - Estreptozocina. |

TESIS CON  
 FALLA DE OPICEN

### II.B.- AGENTES INTERCALANTES:

Producen inhibición de la síntesis de DNA y RNA por intercalación entre pares de bases de DNA.

- Adriamicina
- Epirrubicina
- Pirarrubicina
- Mitoxantrona
- Actinomicina D
- Idarrubicina
- Daunorrubicina

### **III.- PRODUCTOS FASE DEPENDIENTES.**

#### III.A.- FASE S.

##### 1. - ANTIMETABOLITOS.

Incorporándose como falsos sustratos interfieren en la fase de síntesis del ciclo celular, algunos son análogos estructurales de moléculas esenciales para el crecimiento y replicación celular, esta propiedad les permite incorporarse al DNA y RNA transmitiendo mensajes falsos, otros antimetabolitos inhiben enzimas que no son necesarias para la síntesis de compuestos esenciales <sup>2</sup>

- Citarabina
- 5-Fluoracilo
- Metotrexato
- 6- Mecaptopurina
- 6. - Tioguanina.
- Hidroxiurea

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 2. - ANTIPOISOMERASAS.

Las topoisomerasas son enzimas que rompen bandas de DNA, el irinotecan y topotecan inhiben la actividad de la topoisomerasa I, el etoposido y Tenipósido inhiben la topoisomerasa II estas drogas son análogos semisintéticos de las epipodofilotoxinas forman un complejo estable por unión del DNA que interfieren con la replicación y transcripción del material genético.<sup>2</sup>

- Etoposido (VP-16)
- Tenipósido (VM26)
- Irinotecan
- Topotecan

## IIIB.- FASE G2.

### 1. - DERIVADOS DE LOS ANTIBIÓTICOS.

Se intercalan entre bases de DNA, producen roturas de las cadenas de DNA, forma radicales libres, tiene acción sobre membranas.

- Bleomicina
- Mitomicina C.

## IIIC.- FASE M

### 1. - ALCALOIDES DE LA VINCA.

Producen efecto citotóxico por unión a la tubulina, lo cual inhibe la formación de microtúbulos ocasionando detención de la metafase, también se ha visto que inhiben la síntesis de RNA.<sup>2</sup>

- Vinblastina
- Vincristina
- Videsina
- Vinorelbina
- Taxanos
- Paclitaxel

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### CORTICOESTEROIDES:

Tienen actividad antiinflamatoria, inmunosupresora, antineoplásica. Como agente antitumoral se une a receptores específicos dentro de la célula para formar un complejo esteroide-receptor, el cual se une a la cromatina nuclear alterando la síntesis de proteínas y RNAm dentro de la célula, inhibiendo de esta forma la progresión del ciclo celular.<sup>2</sup>

- Dexametasona
- Hidrocortisona
- Prednisona.

### ENZIMAS.

Ciertas células en particular aquellas de origen linfocítico, no tienen la capacidad de sintetizar el aminoácido asparagina, las células leucémicas dependen de la asparagina exógena para su supervivencia. La L-asparaginasa es una enzima derivada de bacterias que actúa en principio por inhibición de la síntesis de proteínas.<sup>1,2</sup> Hidroliza la asparagina en aspartato y amonio, la rápida depleción de asparagina resulta en muerte selectiva de células de leucemia aguda debido a que las células normales son capaces de sintetizar asparagina. Existen 3 presentaciones comerciales de asparaginasa, una presentación derivada de E.coli, una segunda preparación derivada de Erwinia carotovora para pacientes alérgicos a la asparaginasa derivada de E.coli, y una tercera forma, la asparaginasa pegilada la cual es derivada de E.coli y unida a polietileno glicol, tiene una vida media más larga que las otras dos formas y disminuye la probabilidad de inmunidad. La vida media de la asparaginasa derivada de E.coli es de 1.2 días, de Erwinia carotovora es de 0.7 días y de asparaginasa pegilada es de 5.7 días.<sup>1</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## TRATAMIENTO:

Los objetivos principales de los esquemas de tratamiento en pacientes con LAL son:

1. - Restauración rápida de la función medular normal con esquemas que incluyan múltiples drogas de toxicidad aceptable para evitar la aparición de subclonas resistentes.
2. - Tratamiento profiláctico a "santuarios" leucémicos.
- 3.- Tratamiento intensivo posremisión para eliminar enfermedad mínima residual no detectable incluyendo intensificación o consolidación y mantenimiento prolongado.

El objetivo principal de la quimioterapia de inducción a la remisión en leucemias agudas es alcanzar una reducción de la población de células neoplásicas de una población inicial de  $1 \times 10^{12}$  células, a niveles citológicamente no detectables de  $1 \times 10^9$  con una rápida restauración de la función medular. El tratamiento posremisión está dirigido a eliminar las células neoplásicas residuales que proliferan rápidamente y son responsables de las recaídas tempranas. La fase de mantenimiento es un periodo prolongado de tratamiento con dosis bajas de quimioterapia que varía de acuerdo a diferentes esquemas de 1-3 años. La profilaxis a SNC forma parte integral de todos los esquemas de tratamiento de LAL del adulto, e incluye radioterapia a cráneo, administración intratecal de MTX o triple droga y altas dosis de quimioterapia sistémica con ara-C ó MTX. <sup>2</sup>

En adultos la terapia con vincristina y Prednisona en la primera fase de tratamiento lleva a la remisión en 47% comparado con 83% con la adición de un antraciclíco. En el estudio 01/81 del grupo Alemán usaron prednisolona, vincristina, daunorrubicina y L-asparaginasa en la fase I, y Ciclofosfámid, citarabina y 6-Mercaptopurina en la fase II logrando una remisión completa en 74%.<sup>1,4</sup>

La intensificación pos inducción con metotrexate parenteral y leucovorin lleva a bajos índices de recaída medular y testicular. El grupo Alemán en el estudio 02/84 adiciona cuatro ciclos de consolidación con Tenipósido y citarabina en pacientes de alto riesgo y un pre tratamiento con vincristina y Prednisona como citorreductor para pacientes con una gran cuenta de leucocitos inicialmente o una gran masa tumoral <sup>1</sup>. Otras estrategias han demostrado beneficios incluyendo el uso de L-aspar semanal sin encontrar ventajas obvias. En 1970 se introduce una fase de consolidación que incluye pulsos de ciclofosfámid, citarabina y 6-MP.<sup>25</sup> La dosis diaria de 6-MP y metotrexate semanal con

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

terapia intratecal periódica es la terapia más común de mantenimiento, no se han demostrado ventajas incrementando la intensidad de 6-MP y metotrexate o la adición de citarabina o ciclofosfamida, los pulsos de vincristina y Prednisona pueden ser de utilidad en la prevención de recaídas pero no se ha demostrado un gran impacto en la sobrevida, la continuidad de la terapia de mantenimiento por 2-3 años en lo más usual <sup>4</sup>

La profilaxis a SNC forma parte integral de todos los esquemas de tratamiento de LAL en adultos, el uso rutinario de profilaxis a SNC a mejorado el pronostico de los pacientes a largo plazo y las recaídas en este sitio ocurren solo de 5-10% de los pacientes tratados con protocolos contemporáneos. Menos de 10% de los adultos con LLA tienen involucro a SNC al momento del diagnóstico, sin profilaxis a SNC aproximadamente de 50-75% de los pacientes eventualmente pueden recaer en SNC. Varios factores de riesgo han sido asociados con el desarrollo de leucemia en SNC, la edad es un factor importante ya que pacientes menores de 20 años tienen un alto riesgo de involucro de SNC, pacientes con inmunofenotipo B maduro, algunos otros factores como ácido úrico elevado, niveles altos de fibrinogeno, bilirrubina, creatinina, Fosfatasa alcalina, DHL elevada, involucro extramedular, niveles séricos de Beta-2 Microglobulina también han sido asociados con alto riesgo de Leucemia en SNC, así como la presencia del cromosoma Ph. Las medidas efectivas de profilaxis a SNC incluyen irradiación craneal o cráneo-espinal, quimioterapia intratecal y altas dosis de quimioterapia sistémica con agentes que cruzan la barrera hematoencefálica, La administración sistémica de altas dosis de metotrexate especialmente cuando es llevado en infusión continua logra niveles terapéuticos en Líquido cefalorraquídeo, la administración sistémica de dosis altas de Ara-C también logra niveles terapéuticos en LCR, la administración sistémica de L-aspar puede depletar la L-asparagina del LCR por tiempos prolongados, esteroides especialmente la dexametasona es cinco a seis veces más potente que Prednisona. La administración IV o la administración oral de bajas dosis en forma prolongada de etoposido también logra efectos terapéuticos en SNC, la administración IV de 6-MP no así la administración oral de la misma logra niveles adecuados en SNC. El metotrexate IT ha sido la droga tradicionalmente usada si bien citarabina y esteroides han sido agregados en varios estudios siendo igualmente efectivos como profilácticos

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



La principal causa de morbilidad y mortalidad relacionada con el tratamiento en pacientes con LLA es la infección causada en parte por la supresión medular por la terapia citotóxica, por lo tanto el grupo B de Cáncer y Leucemia (CALGB) designo un estudio 9111 para medir la efectividad del factor estimulante de colonias de granulocitos para reducir las complicaciones del tratamiento, encontrando que el tiempo medio para recobrar una cuenta de neutrofilos arriba de 1000/mcl en la fase de inducción a la remisión fue de 16 días en el grupo de FEC-G vs. 22 días para el grupo placebo, también aquellos pacientes que recibieron FEC-G tuvieron un alto índice de respuesta completa 87% vs. 77% y pocas muertes durante la inducción a la remisión 5% vs. 11% de aquellos que recibían placebo.<sup>1</sup>

Los cuidados de sostén durante el tratamiento de inducción a la remisión deben incluir rutinariamente la transfusión de glóbulos rojos y de plaquetas. Estudios randomizados han demostrado resultados similares para pacientes quienes reciben transfusión profiláctica de plaquetas a niveles de 10,000 que a niveles de 20,000.<sup>5</sup> En este tipo de pacientes también son de suma importancia las instrucciones de higiene personal, cuidados dentales, y reconocimiento de signos tempranos de infección son apropiados en todos los pacientes. Todos los pacientes deben permanecer en aislamiento y recibir profilaxis antimicrobiana consistente en nistatina oral y ciprofloxacina, antibióticos intravenosos de amplio espectro deben ser instalados prontamente en casos de fiebre mayor de 38.5°C durante la neutropenia.<sup>6</sup> Una variedad de anormalidades metabólicas se observan en pacientes con LLA, la hiperuricemia con frecuencia acompaña a la hiperleucocitosis en pacientes de reciente diagnóstico requiere inmediata y rigurosa hiperhidratación, alcalinización y la administración de alopurinol. La nutrición también es importante para este tipo de pacientes algunos estudios han sugerido que la malnutrición es un pronostico adverso, en la mayoría de los centros se no se puede llevar a cabo una adecuada nutrición parenteral debe considerarse una hiperalimentación intravenosa.<sup>6, 7, 8</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

La respuesta al tratamiento se evalúa siguiendo criterios internacionales bien establecidos como son:

**REMISION COMPLETA (RC):**

1. - Desaparición de los signos y datos clínicos de la enfermedad.
2. - Biometría Hemática (BH), con Hemoglobina (Hb) mayor a 10 g/dl, leucocitos más de  $1 \times 10^9 / L$ , plaquetas más de  $75 \times 10^9 / L$  sin presencia de blastos.
3. - Medula Ósea (MO) con menos del 5% de blastos y menos de 25% de linfocitos.

**REMISION PARCIAL (RP):**

1. - Mejoría clínica y de los datos de laboratorio a 50% del inicial.
2. - MO con 5-15% de blastos y 25-40% de linfocitos.

**NO REMISION (NR):**

1. - Aquellos que no cumplan el criterio anterior.

**RECAIDA:**

Pacientes que entraron en remisión un mínimo de 3 meses y después:

1. - Reinicio de datos clínicos de actividad.
2. - Hb menos de 10 g/dl, leucocitos con presencia de blastos y plaquetas menos de  $75 \times 10^9 / L$ .
3. - MO blastos más de 5%.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Los programas de quimioterapia con una sola droga para LLA en recaída o refractaria incluyen: Análogos de nucleosidos, antraciclicos, intercalantes no antraciclicos ( Ej. Mitoxantrona), antimetabolitos, antifolatos, epipodofilotoxinas , L-aspar, citarabina y otros.

Los programas de quimioterapia combinada usadas como salvamento, están usualmente determinadas por el régimen inicial de inducción, la duración de la primera remisión, las características de la enfermedad al momento de la recaída y la posibilidad de un donador alogénico compatible. Los componentes para reinducción a la remisión pueden ser agrupados de la siguiente manera:

1. - vincristina, esteroides y antraciclicos.
2. - asparaginasa usualmente con metotrexate
3. - esquemas que tienen como base citarabina
4. - combinaciones misceláneas

El índice de respuesta completa va de 0-73% dependiendo de la heterogeneidad de los grupos de estudio, variabilidad en las dosis y los agentes utilizados en los esquemas.<sup>1</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## L-CANAVANINA COMO AGENTE ANTITUMORAL

La L-cav (2-amino-4-(guanidinooxy)ácido butírico) es un aminoácido no proteico que actúa como antimetabolito antagonista de la L-arginina, se encuentra de manera generosa en la alfalfa, frijol de soya, ajo y cebolla.<sup>9,10</sup> es competitivo de la L-arginina con efecto antineoplásico esto se ha observado sobre todo en células de cultivo de Ca. de páncreas,<sup>11,12</sup> adenocarcinoma de pulmón,<sup>13</sup> melanoma, sarcoma uterino y leucemia.<sup>14</sup> En animales se ha ensayado este efecto en cáncer de colon inducido en ratas y en la leucemia murina L1210,<sup>15,16,17</sup> además en legumbres y semillas ofrece protección contra depredadores, también sirve como almacenamiento de nitrógeno en las semillas el cual puede ser rápidamente movilizado durante la germinación de las semillas esto requiere de una L-arginasa la cual puede aceptar la L-cav como sustrato.<sup>18</sup> El mecanismo de toxicidad de L-cav es mediada a través de la utilización de L-arginina.<sup>19</sup>

En el metabolismo celular normal la arginina es metabolizada por su enzima la arginasa y se transforma en ornitina la cual por medio de la ornitín-descarboxilasa dependiente del fosfato de piridoxal se transforma en poliaminas, las cuales tienen un papel muy importante en los procesos de crecimiento, multiplicación y diferenciación celular.

También induce la sintetasa para óxido nítrico que actúa en diferentes funciones como en la relajación de los vasos a través de la endotelina-1, funciones de fagocitosis en leucocitos neutrofilos, monocitos y agregación plaquetaria entre otras.<sup>20,21</sup>

Estas funciones son bloqueadas por la L-cav y algunos de sus efectos son a través de su potente metabolito la L-canavina (L-Can) (L-2-amino-4-(aminooxy) ácido butírico) que inactiva al fosfato de piridoxal e inhibe el crecimiento celular.<sup>22</sup> La L-can es tóxica a los monocitos por disrupción en la biosíntesis de poliaminas.<sup>23</sup> es un análogo estructural de L-ornitina y un poderoso antimetabolito el cual reacciona vigorosamente con el fosfato de piridoxal, la enzima no solo es capaz de inhibir la actividad aminotransferasa dependiente de ornitina, pero también funciona como un antagonista de lisina.<sup>18</sup> Tiene una demostrativa actividad antineoplásica contra un gran número de carcinomas en animales y líneas celulares, se ha visto en gran cantidad en alfalfa, en la planta joven el almacén apreciable va de 1.3-2.4% de la masa drenada.<sup>24</sup> Esta alusión de los mecanismos

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

biológicos asociados con los efectos de L-Cav y L-Can sobre la linfoproliferación puede ser de utilidad para maximizar sus efectos terapéuticos y minimizar los efectos tóxicos de estos novedosos agentes antineoplásicos.<sup>19</sup> La inhibición farmacológica de la producción de óxido nítrico ha sido recientemente propuesta como una interesante terapia coadyuvante en el tratamiento del shock séptico y la L-cav es un selectivo inhibidor de la óxido nítrico sintetasa.<sup>23</sup> En estudios con células de adenocarcinoma de pulmón se ha demostrado que la L-cav inhibe el crecimiento celular y detiene el ciclo celular en la fase G1, acompañándose de una incompleta fosforilación de la proteína del retinoblastoma (esta fosforilación es necesaria para que la célula prosiga de la fase G1 a la fase S) y subsecuentemente la expresión de una cinasa dependiente de ciclina la p21 / WAF1 lo que contribuye También a detener el ciclo en fase G1. Adicionalmente la L-cav induce la expresión de P53.<sup>13</sup> También en la línea celular de cáncer de colon humana HT-29 la L-cav administrada previamente demostró una marcada sensibilización a la radiación con rayos gamma.<sup>24</sup> También se ha observado que en cultivos celulares de sarcoma son tres veces más sensibles a los efectos citotóxicos de la doxorubicina, también son significativamente más sensibles a Cis-platino, 5-fluorocilo, mitoxantrona y bleomicina esto sugiere el rol de la L-canavanina como un agente quimiosensibilizador.<sup>21</sup> En la leucemia murina L 1210 la infusión de 20 mg/h de L-cav en 24 horas produjo una inhibición de 86% en la síntesis de DNA.<sup>15</sup>

En estudios con *Saccharomyces cerevisiae* se ha descubierto el gen Rheb, el cual es miembro de la superfamilia de las proteínas G a la cual pertenecen también el oncogen Ras el cual se ha relacionado con la producción de algunas neoplasias, entre ellas leucemias agudas y linfoma de Hodgkin. El gen Rheb es un gen mutado que hace a las levaduras hipersensibles al efecto de la L-cav.<sup>26, 27</sup>

La L-cav contenida en semillas de alfalfa ha sido utilizada en protocolos humanos como hipocolesteremiante encontrando flatulencia como el efecto colateral a corto plazo y administrado a largo plazo a dosis altas se han informado cuadros de pancitopenia con prueba de coombs positiva la cual retorna a lo normal al suspender la ingestión de las semillas de alfalfa.<sup>21</sup> También se tiene la observación casual de 3 pacientes diagnosticados con lupus eritematoso sistémico que había estado en remisión que

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ingirieron tabletas de alfalfa a dosis altas y por largo tiempo exacerbaron su enfermedad.<sup>28, 29</sup>

La enzima que cataliza la destoxicación de L-can, la canalina reductasa, tiene una masa de aproximadamente 167 kDa y esta compuesta de 82 dímeros de kDa, la enzima cataliza una reducción dependiente de NADPH, rompe L-canalina a L-homoserina y amoniaco.

L-cav, el guanidinooxy análogo de L-arginina es enormemente conocida su actividad como agente citotóxico en células procarióticas y eucarióticas, este aminoácido análogo es también un inhibidor de la producción de DNA y RNA viral, la L-cav es incorporada con facilidad dentro de las proteínas en lugar de la arginina, pero este análogo es generalmente degradado más rápidamente que su contraparte normal y exhibe una actividad enzimática reducida, recientes estudios con L-cav en cultivos celulares y en ratones leucémicos han indicado su potencial beneficio como un agente antitumoral, la extremadamente rápida inhibición de SV40 y la replicación celular de DNA causada por L-cav lleva a postular que la incorporación de L-cav afecta una o más proteínas que son requeridas en la síntesis continua para la replicación de DNA similarmente la reducción de la actividad o fidelidad de las enzimas involucradas en el proceso de reparación de DNA pudiera resultar de la incorporación de L-cav.<sup>25</sup>

Una importante base para las propiedades antimetabólicas de L-cav es la inhabilidad de la RNAt arginil sintetasa de canavanina para discriminar adecuadamente entre L-cav y L-arginina, esta limitación resulta en la incorporación errónea de canavanina dentro de las células que puede causar aberraciones estructurales y funcionales de las proteínas. su toxicidad puede resultar de la formación de proteínas aberrantes involucradas en la replicación de DNA y transcripción de síntesis de RNA entre otros mecanismos de efectos antitumorales. Takeda et al han establecido que la síntesis de poliaminas es reducida en ratas que se mantienen con una dieta rica en arginina, las poliaminas son importantes en la proliferación celular acelerada, la reducción en la síntesis de poliaminas puede atenuar el crecimiento celular, la canavanina compite en virtualmente todas las reacciones metabólicas en las cuales la arginina es sustrato, es posible que la L-cav pueda también impedir la síntesis de poliaminas.<sup>29</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

En este trabajo se trató de ver el efecto de la L-cav contenida en semillas de alfalfa administrada a dosis no tóxicas en pacientes adultos con LAL que tuvieran recaída de su enfermedad o que no hubieran integrado remisión completa en su primer ciclo de quimioterapia. La L-cav se dio conjuntamente con el tratamiento de quimioterapia que se tiene protocolizado.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.

La L-cav ha demostrado en estudios in Vitro y en animales, tener un efecto antineoplásico actuando como antimetabolito de la L-arginina. En los humanos se ha utilizado como hipocolesteremiante sin mostrar graves efectos secundarios. Por lo anterior consideramos que este aminoácido nos puede abrir un camino más para el tratamiento de algunas neoplasias malignas incluyendo las hematológicas.

En cáncer son pocos los medicamentos con que contamos que sean efectivos, accesibles, de bajo costo y con pocos efectos colaterales indeseables.

Este proyecto trató de demostrar si la L- cav funciona como terapéutica coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LAL, de ser así se ampliara su uso en otras hemopatías malignas, es un producto fácil de conseguir y barato lo que ayudaría a resolver el problema de costos en el tratamiento de los pacientes con cáncer.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



### **HIPÓTESIS.**

Si L-canavanina tiene efecto antineoplásico actuando como antimetabólico, induce apoptosis y potencializa los efectos de los quimioterápicos, entonces al ser administrada como medicación coadyuvante deberá mejorar la respuesta de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica al tratamiento ortodoxamente establecido.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### OBJETIVOS.

- 1.- Valorar si la L-cav fue útil como terapéutico en el tratamiento de pacientes con leucemia aguda linfoblástica.
2. - Establecer si la posología de L-cav que se administró es la adecuada para obtener el Efecto antineoplásico esperado en pacientes con leucemia aguda linfoblástica.
3. - Corroborar si en el humano L-cav potencializó los efectos de los quimioterápicos antracíclicos, antimetabólicos y antimetabolitos cuando fueron administrados como parte de su tratamiento.
4. - Identificar los efectos secundarios adversos a la administración de L-cav en pacientes con leucemia aguda linfoblástica.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## MATERIAL Y METODOS.

### DISEÑO EXPERIMENTAL.

Estudio en fase II abierto, comparativo, longitudinal y prospectivo. El estudio fue programado para un año .

### MUESTRA.

Se ingresaron 21 pacientes con diagnóstico de Leucemia aguda linfoblástica en cualquiera de sus variedades que cumplieran con los criterios de elegibilidad que se verán más adelante, y que aceptaron ingresar al estudio voluntariamente firmando la carta de consentimiento que se anexa (anexo 1). Se dividieron en 2 grupos:

**GRUPO DE ESTUDIO:** Pacientes con leucemia aguda linfoblástica que después de su primer tratamiento de inducción no entraron en remisión, tuvieron remisión parcial o estaban en recaída. Al mismo tiempo que recibieron el tratamiento que el protocolo habitual indicaba, recibieron L- cav. En forma de cápsulas de semillas de alfalfa que contenían 150 mg del producto de los cuales ingerían por vía oral a razón de 600 mg/m<sup>2</sup> diario dividido en tres tomas por 60 días. si se observó mejoría objetiva o subjetiva el tratamiento se prolongo por 30 días más. La dosis total era muy similar a la que se ha utilizado como hipocolesteremiante sin efectos secundarios serios a corto plazo ( 3 meses). El efecto de L- cav debió esperarse después de la primera semana de tratamiento.

**GRUPO CONTROL:** fueron pacientes diagnosticados con leucemia aguda linfoblástica con características similares al grupo anterior, solo que en lugar de L-cav recibieron placebo en forma de cápsulas idénticas a las del producto en estudio.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

1. - Pacientes adultos mayores de 18 años que voluntariamente aceptaron participar en el estudio (anexo 1).
2. - El diagnóstico debió estar documentado con: aspirado de medula ósea y/o biopsia y perfil inmunológico.
3. - Estado de funcionalidad del paciente ECOG con escala de 0 a 5 debió estar de 0-3 y Karnofsky con escala de 100 a 0% debió encontrarse entre 100 y 30%. (anexo 2)
4. - Paciente que contaba con la vía oral disponible.
5. - Debieron haber recibido anteriormente el esquema de tratamiento de inducción a la remisión según el protocolo de leucemia aguda linfoblástica, aquellos que no integraron la remisión completa o estuvieran en recaída ingresaron al estudio además recibieron el tratamiento de quimioterapia que el protocolo recomienda (anexo 3).

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

1. - Pacientes embarazadas.
2. - Pacientes que tuvieron diagnóstico o antecedente de Lupus eritematoso Generalizado.
3. - Pacientes con diagnóstico o antecedentes de anemia hemolítica Coombs positiva.
- 4.- Pacientes que fallecieron en la primera semana de iniciado el estudio.

### CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

1. - Pacientes que en cualquier momento decidieron retirarse del estudio sin completar el periodo de observación mínimo de un mes.
2. - Aquellos que durante su evolución y por causas de fuerza mayor (infecciones especialmente por pseudomona species) dejaron de tomar el producto en estudio por 5 días seguidos.
- 3.- Pacientes que presentaron efectos adversos (ver anexo 4 recomendaciones de la WHO para evaluar toxicidad aguda y subaguda).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## PROCEDIMIENTO.

1. - El paciente que ingreso al estudio llevo un control de su enfermedad con una consulta para valoración clínica y después cada 15 días si el paciente vivía en el área metropolitana, en caso contrario cada 30 días hasta completar las 8 a 12 semanas del estudio piloto. Se si obtuvo beneficio y el paciente deseo continuar, el tratamiento fue máximo de un año con control mensual o trimestral. Los datos clinicos objetivos y subjetivos que se registraron debieron integrar los siguientes síndromes (Sx):
  - A. Sx anémico (palidez, acúfenos, fosfenos, palpitaciones, disnea de esfuerzo, soplos cardiacos funcionales).
  - B-Sx tumoral (dolor óseo a la presión en huesos planos, adenomegalias, organomegalias, infiltraciones en diversos tejidos).
  - C- Sx consumptivo (pérdida de peso, fiebre, diaforesis). Se llevó registro de los parámetros medibles como: peso, ganglios linfáticos, órganos crecidos, infiltraciones, en la hoja de control de datos clinicos (anexo 5 y 6.)
2. - Control de laboratorio (anexo 7) cada 15 días.
  - a. - BH con cuenta de reticulocitos.
  - b. - Perfil bioquimico de 12 parámetros Quimica Sanguinea (QS), Deshidrogenasa láctica (DHL) con colesterol y triglicéridos beta, cada 4 semanas.
  - c. - Prueba de Coombs directa.
  - d. - Los pacientes que tuvieron prueba de Coombs positiva se les realizó además anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia y determinación del complemento hemolitico.
  - e. - Medición de niveles en suero de L-cav basal y a las semanas 1,2,4,8,12 ( anexo 8.)
- 3.- Imagenología: telé radiografía de tórax, y TAC abdominal de inicio y al finalizar las 8 ó 12 semanas de observación si el paciente cursaba con infiltración en esos sitios.
- 4.- Evaluación De la respuesta al tratamiento. Criterios de remisión y de recaída en leucemias agudas linfoblásticas.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

### VARIABLES:

1. - Demográficas
  - a.- edad
  - b.- sexo
  - c.- subvariedad morfológica de la leucemia aguda linfoblástica (L1, L2, L3).
  - d.- subvariedad inmunológica (B, T, no B no T).
  - e.- el número de la recaída ( 1ra, 2da, etc.) o no-remisión con que ingresan al estudio.
  
2. - De eficacia
  - a.- Ausencia o mejoría de Sx anémico, purpúrico, tumoral y consumptivo.
  - b.- Desaparición o disminución de tamaño de masas ganglionares, visceromegalias o infiltraciones externas o internas valoradas por estudio de imagenología.
  - c.- Mejoría del estado funcional ECOG (0,1,2,3) y Karnofsky  
(100,90,80,70,60,50,40,30)
  - d.- Mantener Hb mayor de 10 g/dl (sin transfusiones).
  - e.- Mantener cifra de neutrofilos a más de  $0.5 \times 10^9/l$
  - f.- Cifras de plaquetas a más de  $75 \times 10^9 / l$
  - g.- Ausencia de blastos en sangre periférica y MO.
  - h.- DHL dentro de rangos normales.
  - i).- Obtener la RC o la RP si no se tenía.
  - j.- Mantener Niveles en suero de L-cav entre 10 y 12 mg /dl
  
3. - De seguridad.
  - a.- Valorar si se presentaron y el grado de efectos adversos de L-cav (flatulencia, anemia hemolítica, prueba de Coombs positiva)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### **MÉTODOS ESTADÍSTICOS.**

A.- estadística descriptiva. Variables continuas y discontinuas.

1. - Medidas de tendencia central: media, mediana, modo, medidas de dispersión, desviación tipo, recorrido, variable ordinal o nominal.

2. - Porcentaje.

B.- Estadística inferencial. Prueba t de student para aquellas variables continuas y discontinuas. Prueba de Fisher para aquellas variables nominales y ordinales.

### **ASPECTOS ETICOS Y DE SEGURIDAD.**

El paciente acepto libremente ingresar al estudio mediante la carta de consentimiento ( se anexa copia), los pacientes fueron tratados según los acuerdos internacionales de Helsinki de 1964, ratificado en Tokio en 1975, así como lo estipulado en el capitulo referente a estudios en humanos de la ley general de salud de los Estados Unidos Mexicanos publicada en el diario oficial de la federación el 26 de enero de 1982 y revisada su aplicación por el comité de ética del Hospital General de México O.D.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESULTADOS.

En este estudio prospectivo se incluyeron un total de 21 pacientes designados al azar para ingresar al grupo de medicamento con L- canavanina ó al grupo placebo (tabla 1)

El grupo que recibió L- canavanina estuvo conformado por 10 pacientes, 6 del sexo masculino y 4 del sexo femenino con una media de edad de  $22 \pm 6$ , una mediana de 20 y una moda de 18 años. ( tabla 2).

Para el peso corporal encontramos una media de  $64 \pm 20$ , mediana y moda de 60 Kg. siendo el de menor peso de 48 y el de mayor peso de 119 Kilogramos, en estatura se obtuvo una media de  $1.6 \pm 0.09$ , mediana y moda de 1.62 mts. Todos los pacientes contaban con el diagnóstico morfológico de Leucemia aguda Linfoblástica tipo L2, 3 pacientes presentaron la t(9;22) y uno la t(1;8), 6 pacientes fueron LLA- común, un paciente fue inmunofenotipo B y otro fue inmunofenotipo T. ( tabla 3)

El grupo que recibió placebo estuvo conformado por 11 pacientes, 6 del grupo femenino y 5 del grupo masculino, con una media de edad de  $29 \pm 12$ , mediana de 24 y moda 18 años, en cuanto al peso corporal en este grupo se encontró una media de  $57 \pm 14$  siendo el de menor peso de 44.7 y el de mayor peso de 89 Kilogramos, con una media de estatura de  $1.5 \pm 0.12$  mts. 10 pacientes tuvieron el diagnóstico morfológico de Leucemia aguda linfoblástica tipo L-2 y solo un paciente fue de tipo morfológico L-3. La t(9;22) se encontró en 2 pacientes. 6 pacientes fueron LLA-L2 común, un paciente fue inmunofenotipo pre-B, y uno fue inmunofenotipo T, un paciente fue reportado con Leucemia Bifenotípica, y otro paciente como L2 indiferenciada.

A todos los pacientes incluidos se les valoraba el grado de funcionalidad física con la escala de ECOG y Karnofsky al inicio y al final del estudio mostrando los pacientes una mejoría significativa en ambos grupos al final del estudio. Con la Escala de ECOG 7 pacientes del grupo placebo y 1 paciente del grupo de L- canavanina mejoraron su puntaje. Encontrando en el grupo que recibió L- canavanina una media de ECOG al inicio del estudio de  $1.7 \pm 0.8$  y al final del estudio de  $1.7 \pm 1.0$ , ( $p < 0.05$ ). Con

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



respecto al grupo que recibió placebo encontramos una media de ECOG al inicio de  $2 \pm 0.6$ , y al final del estudio de  $1.0 \pm 0.9$  ( $p < 0.05$ ). ( tabla 4)

Con respecto a la escala de Karnofsky 6 pacientes del grupo placebo y 1 paciente del grupo de L-canavanina mejoraron su puntaje al final del estudio, encontrando solo un paciente con un puntaje menor de 50 al final en el grupo que recibió placebo. Se obtuvo una media de Karnofsky al inicio del estudio en el grupo de L- canavanina de  $89 \pm 8$ , y al final del estudio de media de  $86 \pm 17$ . Mientras que en el grupo del placebo encontramos una media al inicio de  $80 \pm 10$ , y al final de  $90 \pm 18$  ( $p < 0.05$ ). (Tabla 5)

De los esquemas de quimioterapia utilizados conjuntamente con el tratamiento 4 del grupo placebo recibieron el esquema "LAL-2000" mientras que en el grupo L-canavanina ningún paciente recibió este esquema, dos pacientes del grupo placebo y 4 pacientes del grupo de L- canavanina recibieron el esquema "2-3-5" el resto de los esquemas se encuentran distribuidos homogéneamente en ambos grupos (Tabla 6).

De los 21 pacientes ingresados 14 lograron una respuesta completa 7 del grupo placebo y 7 del grupo de L- canavanina , 1 paciente tuvo una respuesta parcial en el grupo placebo y 3 pacientes de cada grupo no lograron una respuesta. ( tabla 7)

Los pacientes que lograron una respuesta en el grupo de L- canavanina lo hicieron en un periodo de 18-60 días con una media de  $32 \pm 19$  días , mientras que en el grupo del placebo se obtuvo una media de  $31 \pm 19$  días. ( tabla 8)

La evolución de los pacientes no fue similar en ambos grupos ya que 2 pacientes del grupo L-canavanina y 1 paciente del grupo placebo fallecieron durante el estudio (Tabla 9).

En la Gráfica 1 se puede observar que los niveles basales de L- canavanina fueron idénticos en ambos grupos, pero a partir de la octava semana se observó un aumento en el grupo de L- cav mostrando una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.01$ ).

En la Gráfica 2 se observa que las cifras de hemoglobina tienden a disminuir en el grupo que recibió L- canavanina siendo más evidentes esta disminución a partir de la octava semana, mostrándose sin cambios en el grupo que recibió placebo.

No obstante en la Gráfica 3 se observo una mejoría en la cuenta plaquetaria en el grupo que recibió L- canavanina siendo más evidente esta aumento a partir de la octava

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

semana, no así en el grupo que recibió placebo donde las cifras plaquetarias mostraron una clara disminución.

En la Gráfica 4 los Neutrófilos mostraron una disminución en el grupo de L- cav con una recuperación a partir de la octava semana.

Los niveles sericos de DHL como se muestra en la Gráfica 5 disminuyeron en el grupo de L- canavanina, mostrando una clara tendencia a aumentar en el grupo placebo a partir de la cuarta semana de observación.

En la Gráfica 6 los niveles sericos de colesterol aumentaron discretamente en el grupo placebo con respecto a los basales a partir de la cuarta semana, mostrándose sin cambios en el grupo de L- canavanina.

De igual forma los niveles de triglicéridos beta como se observa en la Gráfica 7 mostraron clara tendencia a aumentar en el grupo de placebo siendo más significativo este aumento a partir de la octava semana.

En la Gráfica 8, el ácido úrico se mantuvo en cifras normales en el grupo de L- canavanina durante el estudio, mientras que en el grupo que recibió placebo estos niveles se mantuvieron elevados .

Con respecto a los efectos secundarios solo 5 pacientes , 4 del grupo de L- canavanina y 1 del grupo placebo refirieron sintomatología digestiva que consistió en distensión abdominal, constipación, borborismos y flatulencia

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.

La L- canavanina es un producto de origen natural, encontrándose de manera generosa en la alfalfa, frijol de soya, ajo y cebolla <sup>9,10</sup> tiene efecto antimetabolito como análogo de la arginina y en ensayos experimentales se le ha encontrado actividad antineoplásica en carcinomas de animales y en células de cultivo de varias neoplasias.<sup>11,12</sup> Entre otras cosas también inhibe la oxidación sintetas disminuyendo así la producción de óxido nítrico, por lo que se ha propuesto recientemente como terapia coadyuvante en el tratamiento del shock séptico.<sup>23</sup> Es un producto que ha sido poco explorado en humanos. En este estudio se intentó observar su eficacia como coadyuvante antineoplásico en pacientes con Leucemia aguda linfoblástica principalmente en recaída, comparando dos grupos, el grupo A que recibió L- canavanina y el grupo B que recibió placebo; ambos grupos recibieron conjuntamente la quimioterapia ortodoxamente establecida. Se observó la misma frecuencia de respuesta en ambos grupos en un periodo promedio de 32 días. Los niveles de L- canavanina que normalmente obtuvimos en condiciones basales en un estudio previo que se realizó en el servicio, fueron de  $5 \pm 1$  mg/dl, y administrando 300 mg c/8 horas de L- canavanina se mantuvieron al doble estos niveles considerando que la dosis útil en el suero deberá de estar entre 10 y 12 mg/dl, situación que si se logró en este estudio obteniendo como promedio  $11 \pm 1$  mg/dl observándose este aumento a partir de la cuarta semana de observación alcanzando sus niveles máximos en la octava semana. En un ensayo Clínico de Melvin H. Green usando células de tumor de colon demostró que a una dosis de 50 µg/ml el número de células permaneció sin cambios pero a una concentración de 200 µg/ml bloquea la primera división celular causando muerte celular, a una concentración de 100- 400 µg/ml se detectaba una muerte celular significativa solo cuando el tratamiento se mantenía por más de 12 horas continuas en las primeras 48 horas.<sup>17</sup> En otro estudio con Leucemia Murina L1210 el mismo autor observó que una infusión de 20 mg/h durante 24 horas de L- canavanina causa el 86% de inhibición en la síntesis de DNA. En nuestro estudio se observó una disminución en los niveles de Hemoglobina y neutrofilos en el grupo de L-

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

canavanina no así en los niveles plaquetarios estos datos concuerdan con los publicados por Malinow quien observo en un paciente que ingirió cápsulas de alfalfa como hipocolesteremiante a razón de 900 mg /d durante 5 meses discreta anemia y leucopenia, además de moderada esplenomegalia, retornando a valores normales una vez que se suspendió la ingesta de la alfalfa, observando un síndrome similar en monos cuando la alfalfa fue incorporada en su dieta.<sup>22</sup>

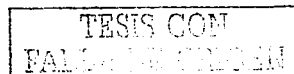
El efecto Hipocolesteremiante de la alfalfa es bien conocido ya que contiene saponinas, una familia de químicos que ha demostrado disminuir los niveles de colesterol en monos, En nuestro estudio se observo que los pacientes que ingirieron placebo tendieron a aumentar sus niveles de colesterol y triglicéridos Beta mientras que el grupo que ingirió L- canavanina en promedio mantuvo niveles normales de ambos parámetros. Abb El menciona que el tratamiento en animales con L-cav a razón de 50mg/ Kg. con inyección simultanea de lipopolisacaridos disminuye los niveles de lactato en sangre <sup>30</sup>. En este estudio además se midieron niveles de DHL, y ácido úrico demostrando aumento de estos parámetros en los pacientes que no recibieron L- canavanina, y disminución en los pacientes que ingirieron L- cav sin encontrar referencia alguna en la literatura al respecto. Al ingerir las cápsulas de alfalfa a razón de 900 mg /d, Malinow menciona la presencia de efectos secundarios como son estreñimiento y flatulencia, en nuestra población en estudio se presentaron estos efectos secundarios en forma leve en 5 pacientes, de los cuales 4 fueron del grupo que recibieron L- canavanina.

Los resultados de este estudio no fueron concluyentes ya que los niveles terapéuticos de L- canavanina se alcanzaron a partir de la cuarta semana manteniéndose hasta la octava semana por lo que a partir de entonces se podrán observar mejores resultados. Por lo tanto se sugiere continuar el estudio con una población más grande y con un periodo de observación más largo ya que no se descarta que este aminoácido puede ser una opción factible como coadyuvante en pacientes con Leucemia aguda linfoblástica por ser un medicamento de bajo costo accesible, bien tolerado y con mínimos efectos colaterales.

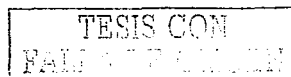
TESIS CON  
FALFA EN MONOS

## BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Hagop M, Kantarjian, MD; Dieter Hoelzer, MD, PhD, and Richard A. Larson, MD. Advances in the Treatment of Adult Acute Lymphocytic Leukemia. Hematology/Oncology Clinics of North America 2000; 14.
- 2.- Dra. Ma. Victoria García Vidrios Manual Terapéutico de enfermedades oncohematológicas. Editorial Prado 1999, 1-86, 157-74.
- 3.- Dr. Henry Durán Danghond; Manual de Procedimientos y Toxicidades, Quimioterapia: 1-21.
- 4.- James A. Whitlock and Paul S. Gaynon. Wintrobe's Clinical Hematology. 10a ed. Canadá, 1998: 2241-71.
- 5.- Rebullá P, Finazzi G, Marangoni F. Et al The Threshold for prophylactic platelet transfusion in adults with myeloid Leukemia. N. Engl. J Med 1997;337(26): 1870-5
- 6.- G Visani, G Martinelli, P Piccaluga et al. Alpha-interferon improves survival and remission duration in P-190 positive adult acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2000, 14: 22-7.
- 7.- Judith F. Margolin and David G. Poplack. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Third ed. Philadelphia 1997: 409-46.
- 8.- Schiffer CA: Granulocyte transfusions and overlooked therapeutic modality. Transfusion Medicine Reviews, 1990; 4(1): 2-7.
- 9.- Steve Meyerowitz Sproutman. Natural Toxins in Beans are no cause for alarm. International sprout Grower Association, 2002
- 10.- Malinow MR, Bardana EJ, Goodnight SH. Pancitopenia during ingestion of alfalfa seeds. Lancet , 1981; 14: 615.
- 11.- Swaffar DS, Ang Cy. Growth inhibitory effect of L-canavanine against MIA Pa Ca-2 pancreatic cancer cells in not due to conversion to its toxic metabolite canaline. Anticancer Drugs 1999; 10: 113-18.
- 12.- Swaffar DS, Ang Cy, Desai PB, et al. Inhibition of the growth of human pancreatic cancer cells by the arginina antimetabolite L-canavanine. Cáncer Res. 1994; 54: 6045-8



- 13.- Ding Y, Matsukawa Y, Ohtani Fujita N. Et al. Growth inhibition of A 549 human lung adenocarcinoma cells by L-canavanine is associated with p21/WAF1 induction. *Jpn Cancer Res.* 1999; 90: 69-74.
- 14.- Mattei E, Damasi D, Mileo AM, et al. Stress response survival and enhancement of heat sensitivity in a human melanoma cell line treated with L- canavanina. *Anticancer Res.* 1992; 12: 757-62.
- 15.- Green MH, Brooks TL, Mendelsohn J, et al. Antitumor activity of L-canavanine against L1210 murine leukemia. *Cancer Res.* 1980; 40: 535-7.
- 16.- Thomas DA, Rosenthal GA, Gold DV, et al. Growth Inhibition of a rat colon tumor by L-canavanine. *Cancer Res.* 1986; 46: 2898-2903.
- 17.- Melvin H. Green and John F. Ward. Enhancement of Human Tumor Cell Killing by L- canavanine in combination with Gamma-Radiation. *Cancer Res.* 1983;43: 4180-82.
- 18.- Lee et al. Nonprotein amino acids Horticulture and landscape Architecture. *Purdue University School of Agriculture* 1998: 1-2.
- 19.- Lippincott Williams. The antiproliferative and immunotoxic effects of L-canavanine and L-canaline. *Anti-Cancer Drugs.* 2002; 13 (3): 313-20.
- 20.- Ruiz. BE, Bravo M JF. Ornitina serica en pacientes con Lupus Eritematoso sistémico. *Rev.Mex.Patol. Clin.* 1997; 44: 217-21.
- 21.- Worthen DR, Chien L, Tsuboi CP, et al. L-canavanine modulates cellular growth, chemosensitivity and p-glycoprotein substrate accumulation in cultured human tumor cell lines. *Cancer lett* 1998; 132: 229-39.
- 22.- Malinow MR, Mc Langhlin P, Naito H K et al. Effect of alfalfa meal on shrinkae of atherosclerotic plaques during cholesterol feding in monkeys. *Atherosclerosis* 1978; 30:27-43.
- 23.- Lucas Liaudet, Anne Rosselet, Marie-Denise Schaller et al. Nonselective versus selective inhibition of inducible Nitric Oxide Synthase in Experimental Endotoxic Shock. *The Journal of Infectious Diseases* 1998; 177: 127-32.
- 24.- Gerald A. Rosenthal and Palesa Nikomo. The Natural Abundance of L- canavanina, an active anticancer agent, in alfalfa, *Medicago Sativa* (L.). *Pharmaceutical Biology* 2000; 38(1): 001-006.
- 25.- Shen WP, Aldrich TH, Venta-Peréz G, et al. Expression of normal an mutant ras proteins in human acute leukemia. *Oncogene* 1987; 1: 157-65.



- 26.- Urano J, Tabancay AP, Yang W, et al. The *Saccharomyces cerevisiae* Rheb G-protein is involved in regulating canavanine resistance and arginine uptake. *J. Biol. Chem.* 2000; 275:1198-206.
- 27.- Yang W, Urano J, Tamanoi . Protein Farnesylation is critical for maintaining normal cell morphology and canavanine resistance in *Schizosaccharomyces pombe*. *Biol. Chem.* 2000;275: 429-38.
- 28.- Roberts JL, Hayashi JA. Exacerbation of SLE associated with alfalfa ingestion. *NEJM* 1983; 308: 1361.
- 29.- Elizabeth A.B. Emmert, Jocelyn L. Milner, Julie C. Lee et al. Effect of canavanina from alfalfa Seeds on the population Biology of *Bacillus Cereus*. *Applied and Environmental Microbiology* 1998; 64(12): 4683-88.
- 30.- Abb El-Gawad HM, Khalifa AE. Quercetin, coenzyme Q10, and L- canavanine as protective agent against lipid peroxidation and nitric oxide generation in endotoxin-induced Shock in rat brain. *Pharmacol Res* 2001 Mar 43(3) 257-63.
- 31.- Rosenthal GA. Preparation and colorimetric analysis of L- canavanina. *Anal Biochem* 1977; 77: 147-51.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**ANEXOS**  
**TABLAS Y GRÁFICAS.**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



**TABLA 1**  
*Distribución de acuerdo a sexo en los dos grupos.*

SEXO	PLACEBO	L-CANAVANINA
FEMENINO	6	4
MASCULINO	5	6
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>10</b>

**TABLA 2**  
*Distribución de acuerdo al grupo de edad.*

GRUPO DE EDAD	PLACEBO	L-CANAVANINA
16-25	6	8
26-35	2	1
36-45	1	1
46-55	2	
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>10</b>

**TABLA 3**  
*Distribución de acuerdo al Inmunofenotipo*

INMUNOFENOTIPO	PLACEBO	L-CANAVANINA
Pre-B	1	
B	1	1
T	1	2
Bifenotípica	1	1
Indiferenciada	1	
Común	6	6
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>10</b>

TESIS CON  
TALLA DE CUBREN

**TABLA 4**  
***Distribución de acuerdo a la escala de ECOG***

ECOG	PLACEBO		L-CANAVANINA	
	Inicio	Final	Inicio	Final
1	1	8	5	6
2	7	2	3	2
3	3		2	1
4		1		1
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>11</b>	<b>10</b>	<b>10</b>

**TABLA 5**  
***Distribución de acuerdo a la escala de Karnofsky***

KARNOFSKY	PLACEBO		L-CANAVANINA	
	Inicio	Final	inicio	Final
90-100	2	8	6	7
70-80	8	2	4	1
50-60	1			2
-50		1		
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>11</b>	<b>10</b>	<b>10</b>

**TABLA 6**  
***Esquemas de Quimioterapia utilizados conjuntamente***

QUIMIOTERAPIA	PLACEBO	L-CANAVANINA
LAL-2000	4	
"2-3-5"	2	4
CVBP	3	2
CEP	1	
VAD		1
DA-MTX	1	1
MTX-6MP		2
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>10</b>

TESIS CON  
FALLA DE CALIDAD

TABLA 7

*Tipo de respuesta que se observo en ambos grupos*

RESPUESTA	PLACEBO	L-CANAVANINA
COMPLETA	7	7
PARCIAL	1	
NINGUNA	3	3
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>10</b>

TABLA 8

*Periodo de respuesta*

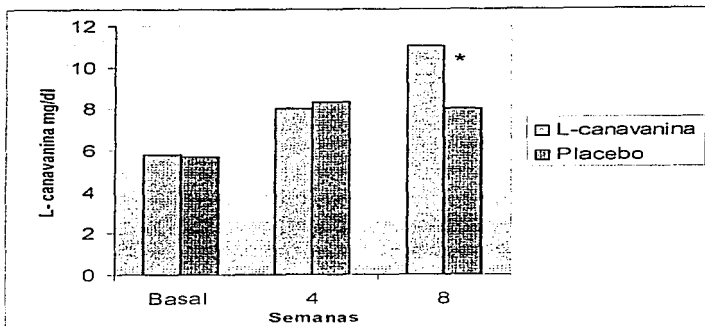
PERIODO DE RESPUESTA(DIAS)	PLACEBO	L-CANAVANINA
15-25	6	6
26-35	2	1
+36	3	3
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>10</b>

TABLA 9

*Evolución de los pacientes.*

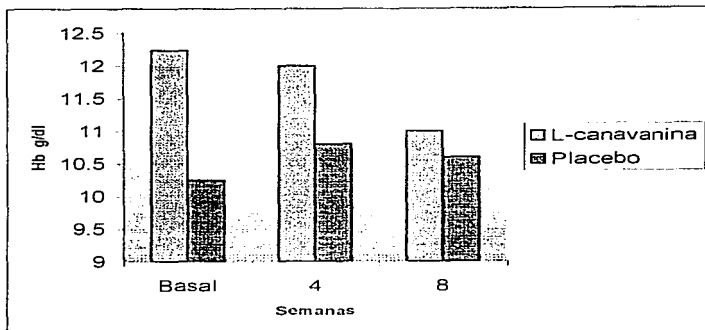
FALLECIMIENTO	PLACEBO	L-CANAVANINA
SI	1	2
NO	10	8
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>10</b>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



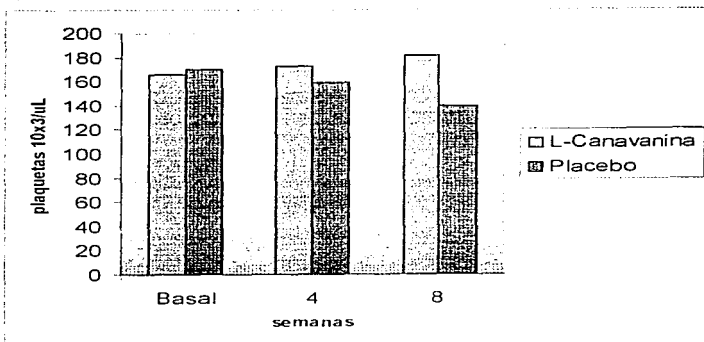
Gráfica 1: Niveles Séricos de L- canavanina

\* ( $p < 0.01$ )

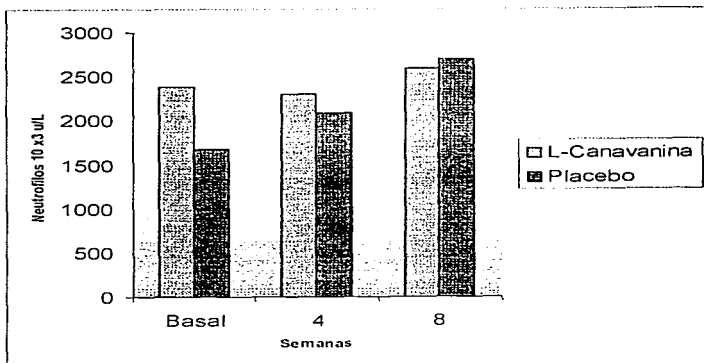


Gráfica 2. Niveles de Hemoglobina.

TESIS CON  
FALLA EN SCREEN

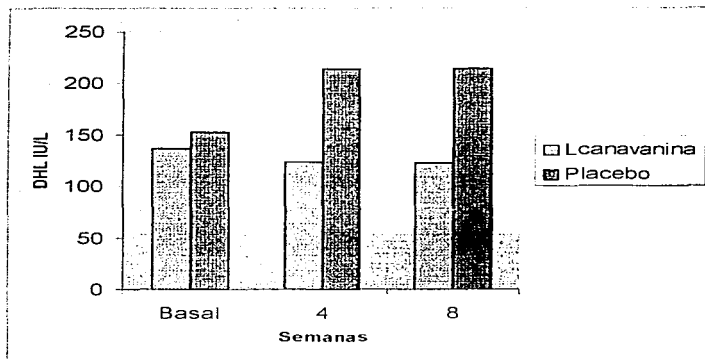


Gráfica 3. Niveles de Plaquetas

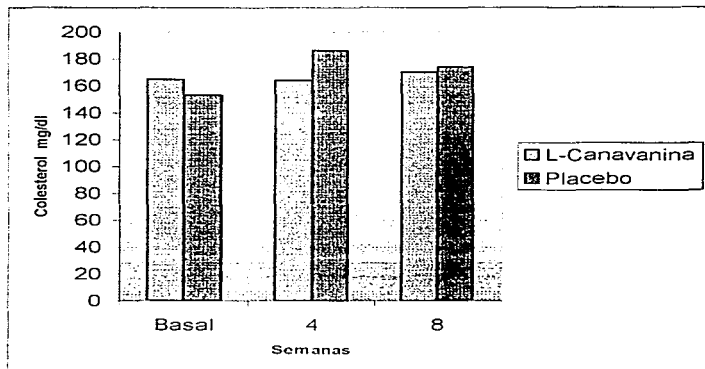


Gráfica 4. Niveles de Neutrofilos

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

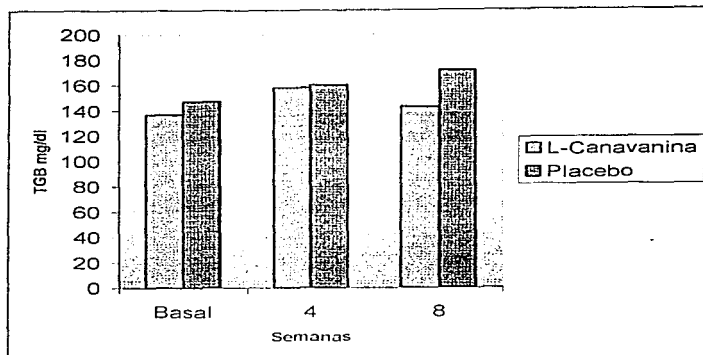


Gráfica 5. Niveles Sericos de DHL.

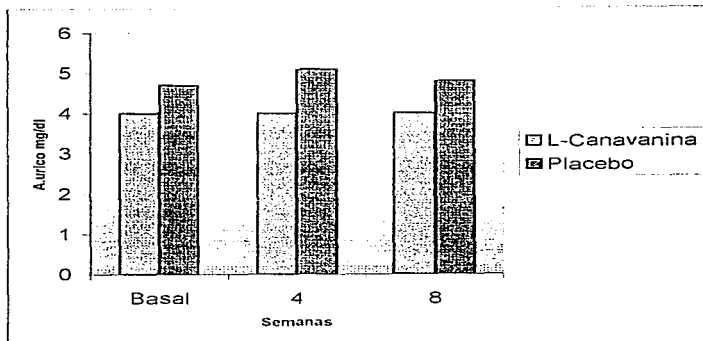


Gráfica 6. Niveles Sericos de Colesterol

TESIS CON  
FALLA EN OCEANO



Gráfica 7 Niveles Sericos de Triglicéridos Beta



Gráfica 8. Niveles Sericos de Ácido úrico

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ANEXO:1

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O. D  
SERVICIO DE HEMATOLOGÍA

HOJA DE CONSENTIMIENTO  
PROTOCOLO L-CANAVANINA

A QUIEN CORRESPONDA: \_\_\_\_\_ FECHA \_\_\_\_\_  
YO \_\_\_\_\_

Declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio: "L-canavanina como tratamiento coadyuvante en hemopatías malignas. I.- Leucemia aguda linfoblástica. Estudio piloto."

- Se realizará en este Servicio y en el cual participarán pacientes con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica. Se debe considerar que el grupo "A" recibirá medicamento y el grupo "B" placebo; por lo tanto al grupo que ingrese será completamente al azar.
- Los objetivos consisten en: observar el afecto de la L-canavanina como terapéutica coadyuvante de la quimioterapia que se me va a administrar.
- Estoy consciente de que los procedimientos, pruebas y tratamientos para lograr tales objetivos consistirán en: tomar diariamente las cápsulas que me indiquen sometiéndome quincenalmente a un estudio clínico y toma de muestras sanguíneas para valorar el tratamiento durante las 8 a 12 semanas de la observación. Toda la información será confidencial.
- Los riesgos a mi persona podrán ser: a corto plazo flatulencia la cual es controlable médicamente y a largo plazo (mas de 6 meses) la posibilidad de desarrollar anemia hemolítica. En caso algún efecto adverso derivado de este estudio el Hospital General de México se hará cargo de mi tratamiento.
- Entiendo que del presente estudio se derivan los probables beneficios: mejorar el pronóstico y tratar de obtener mejoría de mi enfermedad durante el tiempo que este en tratamiento.
- Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento que yo así lo desee. También que puedo solicitar información adicional de los riesgos y beneficios de mi participación en este estudio. En caso de que decidiera retirarme, la atención que como paciente recibo en esta Institución no se verá afectada.
- Para información adicional sobre sus derechos como paciente puede acudir al Presidente de la Comisión de ética Dr. Gabriel de la Escosura.

Nombre \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_  
Dirección \_\_\_\_\_ TEL. \_\_\_\_\_  
TESTIGO 1 \_\_\_\_\_ DIREC. \_\_\_\_\_ T. \_\_\_\_\_  
TESTIGO 2 \_\_\_\_\_ DIREC. \_\_\_\_\_ T. \_\_\_\_\_  
INVESTIGADOR RESPONSABLE \_\_\_\_\_

DR. MARIO GUTIERREZ ROMERO  
UNIDAD 204 1ER. PISO LABORATORIO DE HEMATOLOGIA HGM.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## ANEXO 2

GRADO DE FUNCIONALIDAD DE LOS PACIENTES  
ESCALA DE 5 GRADOS (W.H.O.)

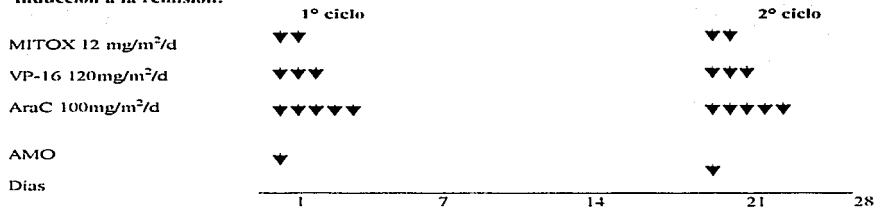
PROTOCOLO: Lcav

Grado W.H.O	Equivalente Karnofsky %	Descripción
0	90 - 100	Capaz de llevar a cabo sus actividades normales. Sin restricciones.
1	50 - 80	Limitación para realizar actividad física intensa, pero capaz de caminar y de hacer trabajo ligero.
2	50 - 60	Ambulatorio y capaz de realizar su cuidado personal pero incapaz de efectuar cualquier trabajo. Se mantiene en bipedestación aproximadamente el 50% de las horas de vigilancia.
3	30 - 40	Capaz de su cuidado personal de manera limitada, confinado a una cama o a una silla durante más del 50% de las horas de vigilancia.
4	10 - 20	Incapacidad completa. No puede llevar a cabo ninguna actividad para su cuidado personal. Confinado totalmente a una cama o silla.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

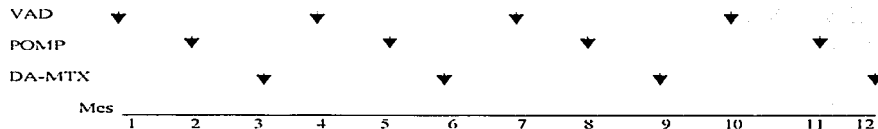
## ANEXO: 3

**ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA PARA  
LLA REFRACTARIA O EN RECAIDA TEMPRANA  
PROTOCOLO HGM-LLA-2001-RR ("235")**

**Inducción a la remisión:**

- Se administran dos ciclos de inducción-consolidación cada 21-28 días y posteriormente pasa a mantenimiento.
- Si al completar estos dos ciclos el paciente se encuentra en remisión completa, debe proponerse para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH)
- De no ser candidato a TCPH pasa a quimioterapia rotativa mensual con VAD, POMP, y DA-MTX durante un año, para posteriormente pasar a mantenimiento oral con MTX-GMP e intensificaciones trimestrales con las mismas drogas por 2 años.

Durante 1 año, posterior a integrar 2da remisión:



VINCRISTINA 0.4mg/día en infusión continua de 24 horas, días 1-4  
 ADRIAMICINA 9 mg/m<sup>2</sup>/día en infusión continua de 24 horas, días 1-4  
 DEXAMETASONA 40 mg/día en bolo, días 1-4, 9-12, 17-20

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## ANEXO 4

**CRITERIOS PARA EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD POR  
QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLASICA**

TIPOS DE TOXICIDAD	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
<b>ALERGICA</b>	ausente	edema	broncoespasmo No necesita terapia	broncoespasmo necesita terapia	anafilaxis
<b>CARDIACA</b>					
Ritmo	ausente	taquicardia Sinusal >110 En reposo	arritmia atrial Pvc unifocal	Pvc multifocal	taquicar- dia, ven tricular
Funcionamiento	ausente	asintomático	disfunción Sintomática Pasajera sin Tratamiento	disfunción sintomática respuesta al tratamiento	No res- ponde a Tx.
Pericarditis	ausente	derrame Asintomático	sintomático no requiere punción	taponamiento requiere punción	taponam. req. Qx
<b>CUTÁNEA</b>	ausente	eritema	descamación seca Vesiculación prurito	descamación. Húmeda. Ulceración	Dermatitis exfoliativa Necrosis
Capilar	nada	pérdida mínima	parches Alopecia moderada	alopecia total reversible	alopecia irreversible
Infección	nada	infección menor	moderada	mayor	mayor + Hipotensión
<b>GASTROINTESTINAL</b>					
Bilirrubina	- 1.25xn	1.26-2.5 xn	2.6-5.0xn	5.1-10xn	> 10
Transaminasas	- 1.25xn	1.26-2.5xn	2.6-5.0xn	5.1-10xn	> 10
FA	- 1.25xn	1-26-2.5xn	2.6-5.0xn	5.1-10xn	> 10
Oral	ausente	irritación, eritema	úlceras	dietá líquida	imposible alimentos
Náusea /vómito	ausentes	nausea	vómito Transitorio	vómito importante	vómito incontrolable
Diarrea	ausente	< 2 días	> 2 días	requiere Terapia	Hemorragia DHE

TESIS CON  
LA DE ORIGEN

**HEMATOLÓGICA**

Hb (g/100ml)	-11.0	9.5-10.9	8.0-9.4	6.5-7.9	< 6.5
Lcucos(1000/mm <sup>3</sup> )	-4.0	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	< 1.0
Gránulos(1000/mm <sup>3</sup> )	-2.0	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	< 0.5
Plaquetas(1000/mm <sup>3</sup> )	-100	7.5-99	50-74	25-49	< 25

Hemorragia	ausente	petequias	pérdida leve	pérdida considerable	pérdida debilitante
------------	---------	-----------	--------------	----------------------	---------------------

**NEUROLÓGICA**

Central	consciente	letargo transitorio	<50% en vigilia	>50% en vigilia	coma
---------	------------	---------------------	-----------------	-----------------	------

Periférica	ausente	parestesias y/o Disminución de Reflejos tendinosos	parestesias graves	parestesias intolerables	parálisis
------------	---------	--	--------------------	--------------------------	-----------

Estreñimiento	ausente	leve	moderado	distensión abdominal	distensión vómito
---------------	---------	------	----------	----------------------	-------------------

**RENAL/VESICAL**

Urea	< 1.25xn	1.26-2.5xn	2.6-5.0xn	5.1-10xn	> 10 xn
Creatinina	< 1.25xn	1.26-2.5xn	2.6-5.0xn	5.1-10xn	> 10xn

Proteinuria	ausente	1+<0.3g/100ml	2.3+0.3-1.0	4+1.0g/100ml	Sx.nef.
-------------	---------	---------------	-------------	--------------	---------

Hematuria	ausente	microscópica	macroscópica	con coágulos	obstructiva
-----------	---------	--------------	--------------	--------------	-------------

**PULMONAR**

	ausente	síntomas leves	disnea de Esfuerzo	disnea en reposo	reposo absoluto
--	---------	----------------	--------------------	------------------	-----------------

<b>FIEBRE</b>	ausente	< 38°C	38°C-40°C	> 40°C	fiebre hipotensión
---------------	---------	--------	-----------	--------	--------------------

<b>DOLOR(yatrogeno)</b>	ausente	ligero	moderado	grave	incontrolable
-------------------------	---------	--------	----------	-------	---------------

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

ANEXO 5

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS  
CLÍNICOS. PROTOCOLO L-CAV.  
(USAR UNA HOJA EN CADA CONSULTA)

Nombre \_\_\_\_\_ Número clave \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_ TELEFONO \_\_\_\_\_

Diagnóstico: \_\_\_\_\_

(Síntomas relevantes al estudio valorar la intensidad por +, una es leve, dos moderado, tres severo) \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Datos clínicos: Peso \_\_\_\_\_ Estatura \_\_\_\_\_ TA. \_\_\_\_\_ Pulso \_\_\_\_\_

Resp. \_\_\_\_\_ Temp. \_\_\_\_\_

Medidas en cm y en 3 dimensiones de:

Tumor \_\_\_\_\_

Ganglios  
linfáticos \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Hígado(área hepática) \_\_\_\_\_

Bazo \_\_\_\_\_

Otros \_\_\_\_\_

Estado de funcionalidad :

ECOG(0-5) \_\_\_\_\_ Karnofsky (100-0) \_\_\_\_\_

Comentario: Integro RC \_\_\_ RP \_\_\_ o No remisión \_\_\_ tratamiento Qt. que se  
aplica en esta semana \_\_\_\_\_

Tomo el tratamiento del protocolo como indicado: SI \_\_\_ NO \_\_\_

¿PORQUE? \_\_\_\_\_

FECHA DE INICIO DE LA INGESTA DE L-CAV. \_\_\_\_\_

NOTAS \_\_\_\_\_

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## ANEXO 6

## HOJA DE CONCENTRACIÓN DE DATOS CLINICOS Y NIVELES DE L-cav

NOMBRE: \_\_\_\_\_

CLAVE: \_\_\_\_\_

FECHAS	CONTROL	DIA 15	DIA 30	DIA 45	DIA 60	DIA 75	90
<b>S. ANÉMICO:</b>							
Palidez							
Acúfenos							
Fosfenos							
Palpitaciones							
Disnea							
Soplos							
Otros							
<b>S. PURPÚRICO:</b>							
Petequias							
Equimosis							
Epistaxis							
Gingivorragias							
Hipermenorrea							
Otros							
<b>S. TUMORAL:</b>							
Adenomegalias							
Cervicales							
Axilares							
Inguinales							
Mediastino							
Otros							
Tumor(es)							
Hepatomegalia							
Esplenomegalia							
Derrame pleural							
Dolor óseo							
Otros							
<b>S. CONSUMP:</b>							
Peso							
Fiebre							
Diaforesis							
Karnofsky							
<b>Niveles L-cav</b>							
Efect. colateral:							
Flatulencia							
An.hemolitica							
Otros							

GRADOS: 0 = neg., Pos = positivo, + = leve, ++ = moderado, +++ = severo.  
 Medibles, aún radiológicos darlos en cm, ECOG 0-4, Karnofsky 90-100 a 10-20

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## ANEXO 7

## PROTOCOLO L- CAV. RECOPIACIÓN DE DATOS DE LABORATORIO (HOJA POR PACIENTE)

NOMBRE	NÚMERO CLAVE						
	CONTROL	DIA 15	DIA 30	DIA 45	DIA 60	DIA 75	D90
FECHA							
Hb							
Hto							
VCM							
HCM							
RETIC							
LEUC							
SEGM							
LINF							
PLAQ							
OTROS:							
GLUC							
UREA							
CREAT							
Ac U.							
BD							
BI.							
PT							
ALB							
GLOB							
AST							
ALT							
FA							
DHL							
GGT							
COLEST							
TGB							
OTROS:							
SUERO. L-cav							
8 d							
30 d							
60 d							
90 d							
P.Coombs							
OTROS:							

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA  
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## ANEXO 8

## TECNICA DE MEDICION DE L-CAV.\*

Se utilizará método espectrofotométrico, que consiste en comparar el tubo testigo con una muestra de L-cav que contiene una cantidad ya conocida del producto más los reactivos y compararlo con un tubo que contiene la muestra del paciente con los mismos reactivos y leerlos en el espectrofotómetro.

A continuación se detalla el procedimiento.

Estándar de L-cav	0.1 ml	-----
Suero del pacientes	-----	1.5 ml.
Buffer de fosfatos	1.5 ml.	1.5 ml.
Persulfato de potasio al 1%	0.2 ml.	0.2 ml.
Pentacianoaminoferrato al 1%	0.1 ml.	0.1 ml.

Dejar reposar 15 min. A temperatura ambiente, leer en un espectrofotómetro a 520nm.

Valores normales de L-cav en suero: 0-5 mg/dl.

Reactivos: L-cav. Sigma Chemical USA # de catálogo. C1625

Pentacianoaminoferrato, Sigma Chemical USA # de catálogo:

P7266

- Rosenthal GA. Preparation and colorimetric analysis of L-canavanine. Anal Biochem 1977;77:147-51.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN