



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UTILIDAD DEL TRATAMIENTO COMBINADO
CON ALFA INTERFERÓN E HIDROXIUREA EN
LA FASE CRÓNICA DE LA LEUCEMIA
GRANULOCÍTICA CRÓNICA

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA
P R E S E N T A
DR. EDUARDO TERREROS MUÑOZ

ASESOR: DR. LUIS A. MILLÓN GARCÍA



IMSS

MEXICO, D. F.

1996



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**UTILIDAD DEL TRATAMIENTO COMBINADO
CON ALFA INTERFERON E HIDROXIUREA EN
LA FASE CRONICA DE LA LEUCEMIA
GRANULOCITICA CRONICA**

TESIS DE POSTGRADO

**PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA
P R E S E N T A :
DR. EDUARDO TERREROS MUÑOZ**

ASESOR: DR. LUIS A. MEILLON GARCIA



IMSS

MEXICO, D. F.

1996

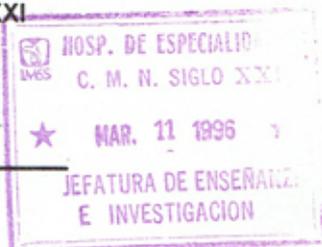
**UTILIDAD DEL TRATAMIENTO COMBINADO CON
ALFA INTERFERON E HIDROXIUREA EN LA FASE
CRONICA DE LA LEUCEMIA GRANULOCITICA
CRONICA**

Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, IMSS

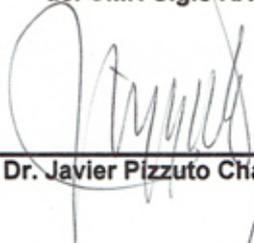
**Jefe de Enseñanza e Investigación del Hospital de
Especialidades del CMN siglo XXI**



Dr. Niels H. Wachter Rodarte



**Jefe del Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades
del CMN Siglo XXI**



Dr. Javier Pizzuto Chávez

Médico Asesor de Tesis



Dr. Luis Meillón García

AGRADECIMIENTOS

A todos los pacientes que colaboraron en el estudio.

A los médicos de base del servicio de Hematología, por sus enseñanzas durante estos años de residencia.

Al Dr. Luis Meillón por su dedicación e iniciativa para el desarrollo de la presente tesis.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres: Pedro y Artemia, los cuales son pilares de mi formación e inspiración de lo que hasta hoy he logrado.

A mi esposa Ruth y mi hija Fernanda, por su amor, comprensión, cariño, dedicación y apoyo en todo momento durante todos estos años.

A mis hermanos: Víctor, Rafa y Verónica por su cariño y ayuda.

A mi gran amigo: Miguel Ángel, por compartir conmigo todos los momentos malos y buenos.

ANTECEDENTES

La leucemia granulocítica crónica (LGC) es un padecimiento mieloproliferativo, que afecta a la célula hematopoyética y que se caracteriza por la presencia de un marcador cromosómico llamado Philadelphia (Ph)¹. La LGC puede dividirse en dos etapas: una inicial o crónica en la que se diagnostica la mayoría de los pacientes y que progresan en una segunda etapa llamada de transformación o blástica en la que suelen ocurrir casi la totalidad de las muertes en estos enfermos². El tratamiento de la LGC se ha llevado a cabo en forma tradicional con quimioterapia (QT) oral a base de busulfán (BSF) principalmente o hidroxiurea (HDU), sin embargo estos medicamentos no logran suprimir el cromosoma Ph, tampoco evita la progresión a la fase de transformación². La QT combinada intensa puede producir remisión citogenética completa, esto es la desaparición del cromosoma Ph pero solo en forma transitoria, tiene en su contra el alto riesgo potencial de morbilidad por toxicidad^{3,5}. La radioterapia corporal total, la QT en dosis ablativas o la combinación de ambos seguidos de trasplante alogénico de médula ósea (TAMO) se ha asociado con curación de la enfermedad y sobrevida a largo plazo superior al 50%⁶.

Desafortunadamente esta forma de tratamiento se limita a enfermos menores de 50 años que cuenten con un donador HLA compatible, lo cuál limita el TAMO a una minoría de pacientes, aún más el costo elevado, la morbilidad temprana del mismo hacen que el TAMO no pueda ser considerado como el tratamiento más eficaz para la mayoría de los enfermos con LGC⁷. El alfa interferón (INF) se ha empleado en la LGC por sus efectos inmunomodulador y regulador de la proliferación celular entre otros, los interferones son un grupo de glicoproteínas divididas en tres clases alfa, beta, delta, que son producidos por leucocitos, fibroblastos, células del sistema inmune respectivamente⁸. Tanto los interferones naturales como los obtenidos por técnicas recombinantes alfa y delta han sido eficaces en la inducción y mantenimiento de la remisión

hematológica y citogenética⁹. Los interferones del grupo alfa 2a como 2b son los más estudiados en la LGC . Hasta ahora no es posible afirmar que el alfa INF puede retrasar significativamente la aparición de la fase de transformación y con ello aumentar la sobrevida , ya que es necesario contar con un mayor número de enfermos seguidos a un plazo más profundo en vista de la gran eterogeneidad de la enfermedad , que hace difícil evaluar el efecto terapeutico en el grupo total de enfermos¹⁰.

Con el objeto de aumentar tanto las respuestas hematológicas como citogenéticas se ha empleado la combinación de INF con QT oral como de hidoxiurea y algunos estudios clínicos preliminares han informado resultados alentadores aunque otros no han encontrado diferencias significativas , tomando en cuenta lo anterior iniciamos un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo para evaluar la utilidad de la combinación de alfa INF más HDU en un grupo de pacientes con LGC en fase crónica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El alfa interferon es útil en el tratamiento de la LGC al igual que la HDU , aunque dichos tratamientos por separado aun no han demostrado una mayor remisión hematológica o citogenética de lo ya reportado en la literatura¹¹ . Por lo tanto el empleo de ambos en forma simultanea puede tener un efecto sinergico en el tratamiento de la LGC y menor número de efectos adversos así como mayor remisión hematológica y citogenética¹¹ .

HIPOTESIS NULA

El tratamiento combinado con alfa interferon e hidroxiurea no es útil en la fase crónica de la leucemia granulocítica crónica .

HIPOTESIS ALTERNA

El tratamiento combinado con alfa interferon e hidroxiurea si es útil en la fase crónica de la LGC .

OBJETIVO

Conocer si el tratamiento combinado de alfa interferon e hidroxiurea logra remisión hematológica completa y citogenética en los pacientes con LGC en fase crónica de la enfermedad y durante cuánto tiempo.

MATERIALES, PACIENTES Y METODOS

- Diseño del estudio : Es un estudio retrospectivo , transversal y descriptivo .
- Universo de trabajo : Todos los pacientes con leucemia granulocítica crónica en la fase crónica de la enfermedad vistos en la consulta externa de hematología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Ncional Siglo XXI I:M:S:S. durante el período de enero de 1990 a la fecha .
- Descripción de variables :
 - Variable independiente : el alfa INF e Hdu
 - Variable dependiente : respuesta hematológica y citogenética .
 - Variable de confusión : el grupo pronóstico (ETAPAS)

DESCRIPCION OPERATIVA

Todos los pacientes recibieron tratamiento de inducción con QT oral , HDU, BSF y/o Arabinosido de citocina (ARA-C) con el objeto de lograr una cifra de $15 \times 10^9/l$ leucocitos ; a partir de entonces se usara el alfa INF e HDU a las dosis y con la frecuencia necesaria para mantener al paciente en remisión hematológica completa y si es posible con cifras de leucocitos entre 3 a $5 \times 10^9/l$. El seguimiento se realizó cada 2 a 8 semanas con revisión clínica ,biometría hemática completa , química sanguínea y pruebas de funcionamiento hepático completas en cada consulta . el seguimiento citogenético se realiza cada 6 meses en la mayoría de los pacientes .

SE TOMAN COMO CRITERIOS DE RESPUESTA:

RESPUESTA HEMATOLOGICA COMPLETA (RHC): Cuenta leucocitaria menor de $9 \times 10^9/l$, diferencial normal , plaquetas menores de $450 \times 10^9/l$ y desaparición de los síntomas y signos incluyendo esplenomegalia.

RESPUESTA HEMATOLOGICA PARCIAL (RHP): Cifra leucocitaria menor de $20 \times 10^9/l$ o disminución del 50% respecto a la cuenta previa al tratamiento.

RESPUESTA NULA O FALLA (RHN): Leucocitos mayor de $20 \times 10^9/l$

RESPUESTA CITOGENETICA: Se caracteriza de acuerdo al porcentaje de metafases positivas para el cromosoma filadelfia ; completa (RCC) 0% , mayor (RCM) menor del 35% , menor (RCm) 35 al 95% y nula (RCN) 100%.

ESTRATIFICACION PRONOSTICA INICIAL :

Previo al inicio del tratamiento los pacientes se subdividirán en tres grupos pronósticos bueno,intermedio o mal pronóstico , se utilizará la escala propuesta por el grupo de el MD. Anderson (ver anexo1).

SELECCION DE LA MUESTRA

Entre enero de 1990 a la fecha , se incluirán pacientes con criterios diagnósticos de LGC en fase crónica , tomando en cuenta exámenes clínicos y de laboratorio (Bh,Qs,PFH,etc..) aspirado de médula ósea , así como estudio citogenético . Los pacientes que no cumplan con dichos criterios se excluirán así como aquellos que tengan pérdida de su seguimiento .

CRITERIOS DE INCLUSION

- 1.- Mayor de 16 años de edad
- 2.- Pacientes con diagnóstico de LGC en fase crónica
- 3.- Cromosoma Ph positivo o bien negativo con rearreglo bcr/abl

CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1.- Abandono de el tratamiento
- 2.- Pérdida en su seguimiento o violación en el protocolo
- 3.- Elección para TAMO
- 4.- Efectos adversos grado cuatro de la OMS

CRITERIO DE NO INCLUSION

- 1.- LGC en etapa acelerada o blástica al diagnóstico .
- 2.- Datos clínicos de insuficiencia hepática o renal al diagnóstico
- 3.- Menores de 16 años de edad
- 4.- Embarazo
- 5.- No aceptación para participar en este protocolo.
- 6.- Insuficiencia renal o hepática .

PROCEDIMIENTOS

Los pacientes con LGC diagnóstica en bases clínicas y apoyadas en estudios de laboratorio como Bh completa ,DHL, fosfatasa alcalina de los neutrofilos , aspirado de médula ósea , biopsia de hueso y estudio de cariotipo con presencia de CrPh + y/o rearrreglo bcr/abl ,vistos en la consulta externa de hematología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI . Recibirán tratamiento citorreductor con quimioterapia , durante el período comprendido del 1 de enero de 1990 a la fecha.

Una vez que se tenga $50 \times 10^9/l$ o menos , se iniciará un tratamiento con alfa interferon e hidroxiurea con el objeto de lograr la RHC . Se emplea alfa INF a dosis inicial de 3×10^6 U vía subcutánea , inicialmente se aplicará por una de las enfermeras del servicio de hematología quien a su vez entrenará al paciente o a un familiar para que continúe su aplicación en forma externa . Dichas aplicaciones seran los días lunes, miercoles y viernes con incrementos progresivos hasta lograr la RHC o hasta que aparezcan datos de toxicidad que obstaculizen en un incremento mayor . Así mismo se empleará en forma simultánea HDU , a dosis variables para lograr el mismo objetivo (RHC) . La dosis generalmente oscila entre 500mg y 2 grs por día y se ajustarán de acuerdo a respuesta terapeuticas y/o toxicidad . El seguimiento de dichos pacientes se realizará cada 2 a 8 semanas con revisión clínica y de laboratorio basandose principalmente en Bh , Qs, DHL, PFH, etc... y el seguimiento citogenético se realizará cada 6 meses . A los pacientes se le asignara una etapa o grupo de estudio en base al anexo 1 . Se tendrá una hoja de recolección de datos o "sabana" para cada uno de los pacientes , en donde los responsables del protocolo anotarán los datos necesarios para su seguimiento.

CONSIDERACIONES ETICAS

El alfa interferon es un modificador de la respuesta biológica que se ha empleado en un gran número de enfermos en todo el mundo en estudios fase III e incluso fase IV y que ha demostrado su eficacia terapéutica en LGC y otros procedimientos ; la toxicidad de este producto es en la mayoría de los casos ,leve e irreversible consistiendo principalmente en un síndrome parecido a un cuadro gripal , la toxicidad más grave es rara y generalmente reversible al suspender el medicamento . La hidroxiurea es un agente quimioterapico específico de la fase S del ciclo celular en el que existe gran experiencia mundial en cuanto a efecto terapéutico y toxicidad siendo esta última también reversible en la mayoría de los casos . La vigilancia periódica de los pacientes reducirá al máximo la posibilidad de efectos tóxicos graves ; para ello se contará además con la clasificación de toxicidad de la OMS en la cuál se basará en el ajuste o suspensión de alfa interferon o HDU (ver anexo2).

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

- ✓ **Recursos Humanos** : Médicos adscritos al servicio de hematología del CMN SXXI y residentes de la misma sede así como el personal de enfermería .
- ✓ **Recursos materiales** : Alfa interferon recombinante e Hdu

RESULTADOS

De enero de 1990 a enero de 1996 se revisaron y estudiaron a 45 pacientes de los cuales 5 se excluyeron del protocolo por no cumplir con los criterios de inclusión y uno más por ser elegible para trasplante de médula ósea .

De los 39 pacientes , 24 hombres (61.53%) y 18 mujeres (46.15%) con rango de edad de 20 a 83 años y una media de 36.8 , se ubicaron en tres grupos o etapas clínicas ; 10 pacientes en etapa I (25.64%, figura 1) o buen pronóstico, 20 pacientes en etapa II (51.28%, figura 1) o pronóstico intermedio y 9 pacientes en etapa III (23.08%, figura 1) o mal pronóstico. La remisión hematológica completa se alcanzó en 32 pacientes. (82.05%, figura 2) distribuidos de la siguiente manera: 10 en etapa I, 17 en etapa II y 2 en etapa III, en la remisión hematológica parcial se observaron a 5 pacientes (13%, figura 2), 3 en etapa II y 2 en etapa III; por último, la remisión hematológica nula se encontró en 2 pacientes (5.12%, figura 2) ambos en etapa III. La duración media de la remisión hematológica completa fue de 28 meses, un rango de 4 a 64.

El análisis y seguimiento citogenético se realizó en 30 de 39 pacientes observando remisión citogenética completa en un paciente cuya etapa era II (2.56%, figura 3), la remisión citogenética mayor en 2 pacientes distribuidos; uno en etapa II y 2 en etapa III (20.51%, figura 3), finalmente la remisión citogenética nula se presentó en 19 pacientes; 2 en etapa I, 11 en etapa II y 6 en etapa III (48.71%, figura 3).

Dos enfermos progresaron a la fase acelerada pertenecientes a la etapa II y fallecieron posteriormente 10 y 13 meses después de su diagnóstico y otro durante la etapa de trasplante de médula ósea a los 10 meses de haber sido diagnosticado, el mismo paciente presentó espóndiloartropatía asociada a la aplicación de alfa interferon, confirmado y diagnosticado por el servicio de

reumatología de nuestro hospital. Analizando la respuesta al tratamiento de acuerdo a la estratificación pronóstica inicial , se encontró que el grupo de mal pronóstico (III) había logrado una RHC del 22.2% y en los de pronóstico intermedio y bueno (II y I) del 85% y 100% respectivamente.

Los efectos adversos del alfa interferon se observaron en el 70% de los casos pero en la mayoría de los casos fueron leves y transitorios ya que solamente el 2% de los casos obligaron a suspender el tratamiento en forma temporal (figura 4).

DISCUSION

La respuesta al alfa interferon no es igual en todos los enfermos de LGC, de esta forma, aunque en la mayoría de los estudios se informa en promedio un 70% de RHC y un 10% de RCC en el grupo total de enfermos, cuando se analiza la respuesta tomando en cuenta la duración de la enfermedad, la RHC es mayor en los que tienen menos de un año de evolución del padecimiento respecto de los que han cursado más de 12 meses con LGC; así mismo, la estratificación pronóstica de los enfermos al diagnóstico puede ser predictiva del tiempo de evolución del padecimiento.

En los pacientes analizados en este estudio es importante señalar que en el grupo de pronóstico favorable el 100% alcanzó remisión hematológica completa a diferencia del resto de los otros grupos pronósticos; lo anterior ratifica una vez más que la etapa clínica puede tener un valor predictivo en la respuesta del padecimiento al tratamiento. El porcentaje de respuestas citogenéticas completas o mayores en el grupo de pronóstico favorable es inferior del esperado, sin embargo, esto puede ser debido a que en la mitad de ellos no se obtuvo el número de metafases suficientes para su interpretación. En el grupo de pronóstico intermedio, que constituye el mayor número de pacientes, se logró una RHC en un porcentaje satisfactorio (85%) pero la respuesta citogenética fue todavía mejor puesto que se alcanzó una RCC o mayor en el 30% de los enfermos.

En el grupo de pronóstico desfavorable los resultados fueron malos ya que se logró una RHC en 22.22% sin embargo la respuesta citogenética obtenida fue mas alta de lo esperado con una RCC o mayor en el 11.1% de los pacientes en este grupo.

CONCLUSIONES

Los resultados que se obtuvieron en el total de enfermos con la combinación de hidroxiurea más interferon son alentadores, pues logran un porcentaje elevado (82.05%) de remisión hematológica completa en el total de pacientes, que se ha mantenido hasta el momento de este informe preliminar, lo cual es significativo si se toma en cuenta que la mayoría de los pacientes pertenecen a grupos de pronóstico intermedio o desfavorables como ya se mencionó, esto a diferencia de lo informado por grupos de población de origen anglosajon como sucede en EU y en Europa, en donde una alta proporción de pacientes pertenecen al grupo de buen pronóstico.

El mayor costo y la mayor frecuencia de efectos adversos son las principales desventajas del interferon respecto a la QT tradicional y ambas desventajas dependen en gran parte de las dosis empleadas. La combinación de alfa interferon e hidroxiurea permite usar dosis mas bajas de interferon como las que se utilizaron en este estudio ($3 \text{ a } 5 \times 10^5$) y con ello disminuir el costo y la frecuencia o intensidad de efectos adversos de esta forma, en el grupo total de enfermos, si bien el 70% tuvo algún tipo de reacción secundaria al tratamiento sólo en el 2% fue de tal magnitud que obligara a la suspensión del tratamiento.

Los resultados de este estudio son preliminares y es necesario contar con un número mayor de pacientes para corroborar la reproducibilidad de tales resultados mencionados así como realizar un estudio prospectivo que compare el tratamiento de hidroxiurea más interferon contra el interferon solo o contra la QT tradicional; sin embargo la información obtenida de este trabajo, pone de manifiesto la importancia de identificar en la LGC grupos pronósticos al momento del diagnóstico y con ello conocer si existe diferencia en la respuesta terapéutica de un grupo determinado en relación con el resto de los pacientes lo

cual es fundamental dada la escasa información de la literatura al respecto, y la gran heterogeneidad que caracteriza a la LGC y de esta forma al igual que en otros padecimientos oncológicos poder brindar un tratamiento más individualizado que permita alcanzar el máximo beneficio terapéutico con el mínimo de efectos tóxicos.

ANEXO 1

ESTADIO	Número de características de mal pronóstico	Determinación pronóstica
I	0 o 1	Bueno
II	2	Intermedio
III	3 o más	Malo
IV	Cualquier característica y además presentar fase acelerada de la enfermedad	Malo

CRITERIOS PARA EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA*

ANEXO 2

Tipos de toxicidad	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Alérgica	ausente	edema	broncoespasmo, sin necesidad terapia parenteral	broncoespasmo, sin necesidad terapia parenteral	anafilaxia
Cardíaca	ausente	taquicardia sinusal	PVC unifocal, eriténia	PVC multifocal	taquicardia ventricular
Ritmo	ausente	>110 en reposo	asintomático, no requiere tratamiento	disturbios sinusotóxicos con respuesta al tratamiento	disturbios sinusotóxicos, no responde al tratamiento
Funcionamiento	ausente	asintomático, pero con signos cardíacos anormales	asintomático, no requiere punción	asintomático, requiere punción	asintomático, requiere cirugía
Pericarditis	ausente	asintomático			
Cutáneas	ausente	eritema	descamación seca, vesiculación, prurito	descamación húmeda, ulceración	dermatitis exfoliativa, necrosis
Capilar	nada	pérdida mínima	alopecia moderada, parches	alopecia total, pero reversible	alopecia irreversible
Infección (especificar lugar)	nada	infección menor	infección moderada	infección mayor	infección mayor con hipotensión
Gastrointestinal					
Divección					
Trox-nauseas (TGO-TOP)	-1,20 x 10 ¹¹	1,20-2,5 x 10 ¹¹	2,5-5 x 10 ¹¹	5,1-10 x 10 ¹¹	> 10 x 10 ¹¹
Fosfatasa alcalina	-1,20 x 10 ¹¹	1,20-2,5 x 10 ¹¹	2,5-5 x 10 ¹¹	5,1-10 x 10 ¹¹	> 10 x 10 ¹¹
Oral	ausente	irritación, eritema	eritema, úlcera, puede comer alimentos	úlceras, requiere dieta líquida	imposible la alimentación
Náuseas vómito	ausente	náusea	vómito, vómito incontrolable	vómito incontrolable, requiere terapia	vómito incontrolable
Diarrea	ausente	transitoria < 2 días	controlable, pero > 2 días		hemorragia, deshidratación
Hematológica (Adultos)					
Hemoglobina (g/100 ml)	-11,0	9,5-10,9	8,0-9,4	6,5-7,9	< 6,5
Leucocitos (1000/mm³)	< 4,0	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	< 1,0
Plaquetas (1000/mm³)	< 2,0	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	< 0,5
Hematuria	ausente	75-90	80-174	25-49	< 25
Hemorragia	ausente	pequeñas	pérdida sanguínea leve	pérdida sanguínea considerable	pérdida sanguínea debilitante
Neurológica					
Central	ausente	intargo transitorio	parálisis < 50% del tiempo en vigilia	parálisis > 50% del tiempo en vigilia	parálisis
Periférica	ausente	parálisis y/o disminución de reflejos tendinosos leve	parálisis graves y/o debilidad	parálisis inofensivas y/o debilidad	parálisis
Estreñimiento*	ausente	leve	moderado	distensión abdominal	distensión y vómito
Renal, vascular					
Urea	< 1,75 x N	1,25-2,5 x N	2,5-5 x N	5,1-10 x N	> 10 x N
Creatinina	< 1,75 x N	1,25-2,5 x N	2,5-5 x N	5,1-10 x N	> 10 x N
Proteínas	ausente	1+ - 0,3-0,5 g/100 ml	2-3 + 2,3-1,0 g/100 ml	4 + > 1,0 g/100 ml	5 + > 1,0 g/100 ml
Hematuria	ausente	microscópica	macroscópica	macroscópica + coágulos	macroscópica + coágulos
Pulmonar	ausente	síntomas leves	dificultad de esfuerzo	dificultad en reposo	requiere reposo completo en cama
Fiebre - Droga	ausente	fiebre < 38°C	fiebre 38°C - 40°C	fiebre > 40°C	fiebre con hipotensión
Dolor s	ausente	ligero	moderado	grave	incontrolable

* El grado de toxicidad debe reflejar la alteración más severa durante las evaluaciones, no necesariamente el promedio.

* ** N: Límite superior a valores normales arriba del límite normal.

* No incluye investigación como resultado del uso de narcóticos

* ** Dosis: Substrato de colestiramina al dador recuperado con el tratamiento, no dador relativo al paciente.

* El uso de narcóticos puede ayudar en la evaluación del dolor, dependiendo del nivel de tolerancia del paciente.

* DRA RAQUEL GERRÓN (ADAPTADO DE CRITERIOS DE TOXICIDAD DE LA O.M.S.)

ANEXO 3

FORMA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Nombre del paciente:

Nombre del médico:

Hospital:

UTILIDAD DEL TRATAMIENTO COMBINADO CON ALFA INTERFERON E HIDROXIUREA EN LA FASE CRONICA DE LA LEUCEMIA GRANULOCITICA CRONICA.

Los objetivos y procedimientos de esta investigación clínica que me han sido explicados por el doctor

Después de leer y entender el documento he sido informado a cerca de los posibles beneficios hacia mi, así como de los posibles riesgos y malestares.

He tenido oportunidad de preguntar y me han sido resueltas todas las dudas acerca de mi participación en este estudio.

Entiendo que mi participación en esta investigación es voluntaria y que puedo retirarme de esta en el momento en que yo así lo decida, lo que no afectara de ninguna manera la atención futura recibida de los médicos.

Por lo anterior doy libremente mi total consentimiento para tomar parte de esta investigación clínica.

Nombre:

Firma:

Testigos

Nombre:

Firma:

Nombre:

Firma:

DISTRIBUCIÓN DE GRUPOS EN LA ESTRATIFICACIÓN
PRONÓSTICA INICIAL

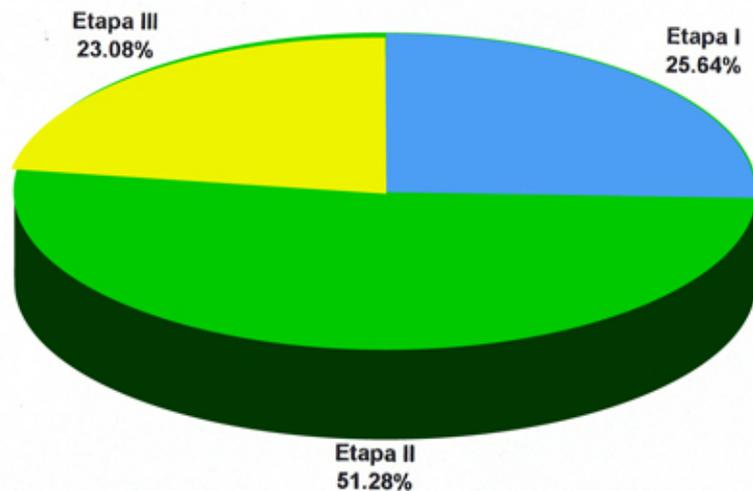


FIGURA 1

RESPUESTA HEMATOLÓGICA EN 39 PACIENTES

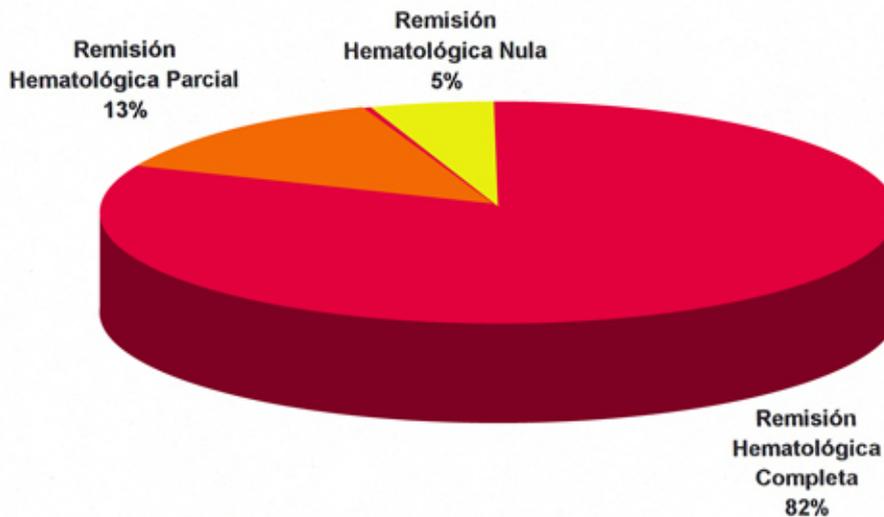


FIGURA 2

RESPUESTA CITOGENÉTICA EN 30 PACIENTES

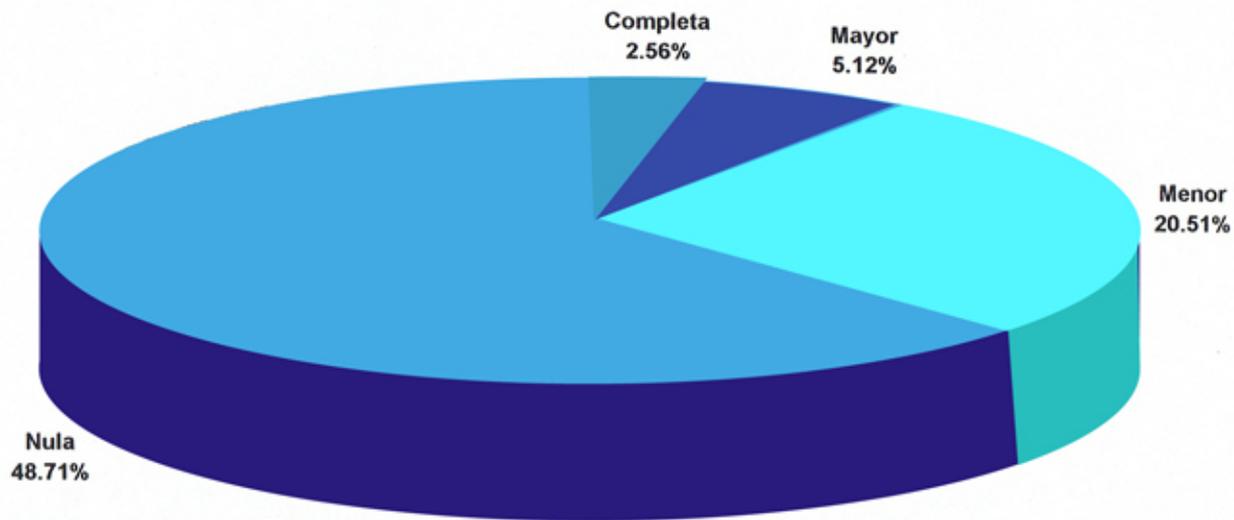


FIGURA 3

EFFECTOS TOXICOS

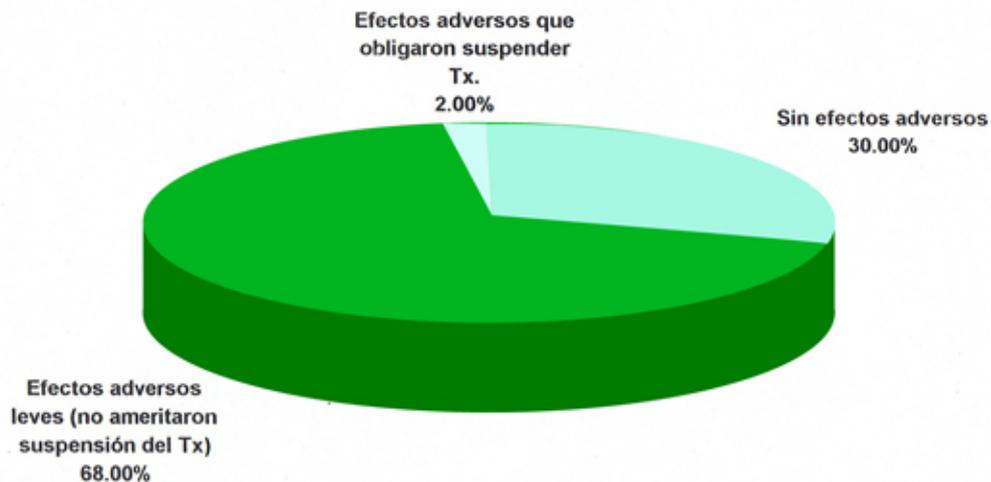


FIGURA 4

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Williams et al: Hematology fifth edition ,International Edition ,1995,pág. 1017
- 2.- Wintrobe et al : Hematología Clínica 9ª edición ,vol 3 pág.1708,1995.
- 3.- Kantarjian, Deisseroth, et al: Chronic Myelogenous Leukemia: A concise Update , Blood ,vol 82,Nº 3 (august 1) 1993 pág 691-703.
- 4.- Meir W. et al : CLM ,Mechanisms of Disease Initiation and Progression Leukemia and Linfoma ,vol 11 suppl 1 pág 25-28,1993.
- 5.- Christina A. Meyers, Arthur, et al: Persistent Neurotoxicity of systemically Administered Interferon-alfa , Neurology 1991; vol 41,672-676.
- 6.- Kantarjian , et al : Prolonged Survival in Chronic Myelogenous Leukemia after Cytogenetic response to Interferon alfa Therapy, Ann Inter Med ,vol 122 pág., 254-261,1995.
- 7.- Buckner, E.D. et al : Marrow Transplantation for Patients in Accelerated Phase of Chronic Myeloid Leukemia ,Blood ,vol 84 , Nº 12 (december 15) ,1994; pp 4368-4373.
- 8.- Peter Valent , Eva Spanblöchl, et al : Kit ligand / Mast Cell in Chronic Myeloid Leukemic Blast Crisis , Blood , vol 84 , Nº 12 (December 15) ,1994: pp 4322-4332.

- 9.- Aust C. Boll I : Development of DiGuglielmo Syndromes from Chronic Myelocytic Leukemia. Blut 28 : 245 1984.
- 10.- Sergio G., et al : The Natural History of Chronic Myelogenous Leukemia in the Interferon Era. Seminars in Hematology vol. 32 N° 2 april, pág. 152-158 1995.
- 11.- The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia, Interferon alfa 2a as Compared with conventional Chemoterapy for the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia; New England Journal of Medicine, 330 : 820-825 (March 24), 1994.