

11237
21/1/73



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO
"LA RAZA" I. M. S. S.

"ARABINOSIDO DE CITOSINA EN EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA DE CELULAS FALCIFORMES"

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A :
DR. ALFONSO MARTINEZ JIMENEZ

DIRECTOR DE LA TESIS:
DR. CARLOS ALVAREZ AMAYA



MEXICO, D. F.

1987



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 está 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.

I N D I C E

	Pág.
1.- TITULO	1
2.- RESUMEN	2
3.- OBJETIVO	3
4.- ANTECEDENTES CIENTIFICOS	4
5.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
6.- RAZONAMIENTO DEL TRABAJO	10
7.- HIPOTESIS	11
8.- MATERIAL Y METODOS	12
9.- RESULTADOS	16
10.- DISCUSION	24
11.- CONCLUSIONES	27
12.- BIBLIOGRAFIA	28

TITULO

ARABINOSIDO DE CITOSINA EN EL TRATAMIENTO DE LA
ANEMIA DE CELULAS FALCIFORMES.

RESUMEN

Con objeto de conocer el efecto de la administración de Arabinosido de Citosina sobre los niveles de Hemoglobina fetal en los pacientes con anemia de células falciformes se trataron 9 pacientes a quienes se administró la droga a dosis de 40 mg/m² S.C. por vía subcutánea cada 24 horas por tres días consecutivos.

El tratamiento produjo una disminución inicial en el número de reticulocitos (fase de citorreducción), y después estimuló su producción en forma importante, el nivel más alto de estas células se registró a los 30 días. No se encontraron variaciones significativas en los niveles del hematocrito en los pacientes. En cuanto a la hemoglobina fetal aunque se pudo registrar en algunos de los pacientes un incremento en los niveles este cambio no tuvo significancia estadística (p mayor de 0.05).

Estos datos sugieren que aunque el tratamiento produce una respuesta de la médula ósea del paciente no es capaz de elevar los niveles de hemoglobina fetal ni el hematocrito en forma significativa. Es posible que con la administración repetida del quimioterápico a dosis y lapsos aún por determinarse logre la acumulación suficiente de células F en la sangre del paciente que disminuyan la morbilidad en la enfermedad.

OBJETIVO.

Conocer el efecto de la administración de Arabinosido de Citosina sobre los niveles de Hemoglobina Fetal en los pacientes con anemia de células falciformes.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.

La enfermedad de células falciformes es un término muy -- amplio que engloba aquellos trastornos hereditarios cuyos rasgos clínicos, hematológicos y patológicos están relacionados - con la presencia de una hemoglobina anormal en los hematíes.

A nivel molecular, la hemoglobina anormal (HbS) resulta - de la sustitución del aminoácido Valina por ácido glutámico en la posición 6 de la cadena beta de la hemoglobina A. La -- HbS es menos soluble que la HbA y aún lo es menos en el estado reducido y la exposición a un medio con baja tensión de oxígeno predispone a su cristalización intracelular formando tactoides y deformidad de los eritrocitos (1,2). El daño en los tejidos se produce como resultado de que la célula deformada obstruye la circulación presumiblemente en los sitios venosos - de la microvasculatura (3).

La interacción de la HbS con otros tipos de hemoglobina - depende de la cantidad en que éstas estén presentes en la célula y del tipo de hemoglobina en cuestión (1). La presencia de la HbA en los individuos heterocigotos (A-S) reduce la cantidad - de HbS necesaria para la formación de cuerpos tactoides. La - HbC(C-S) reduce aún más esta cantidad. La hemoglobina Fetal - (HbF) ejerce una acción protectora en relación con el fenómeno de falciformidad, los hematíes falciformes que contienen niveles altos de HbF (S-F) no son destruidos con facilidad y persisten por mayor tiempo en la circulación (4). Los pacientes con anemia de células falciformes tienen de 5 a 15% de HbF (2), y - se ha encontrado en un grupo de pacientes con persistencia hereditaria de HbF, niveles del 20 al 50%, relacionados con un -- curso leve de la enfermedad (5,6,7).

Los pacientes homocigotos para hemoglobina S evolucionan - con anemia en el 100% de los casos como consecuencia de mayor - destrucción de los eritrocitos anormales y requieren de trans-

fusiones repetidas con sus consecuentes complicaciones, entre ellas la hemosiderosis (8). Otras manifestaciones se relacionan con trombosis vasculares; del 4 al 17% presentan accidentes vasculares cerebrales con edad media de inicio a los 10 años, los ataques recurrentes llevan a una incapacidad grave tanto motora como intelectual y le corresponde el 16% de las muertes en estos niños (9,10,11). Cerca del 50% presentan crisis pulmonares agudas resultantes de infección e infarto con una mortalidad aproximadamente del 10%. Son frecuentes también infartos intestinales y retinianos, atrofia, esplenica, necrosis aséptica de los huesos, etc. (8,9,12,13). Del 20 a 30% de los pacientes mueren en los primeros 5 años de vida, la edad media de muerte es la segunda década de la vida y no es usual que sobrevivan más de 40 años (4,14).

En general el tratamiento de estos pacientes incluye; el control de los episodios agudos (crisis), con transfusiones sanguíneas y exanguinotransfusión, el manejo sintomático y de las complicaciones y la profilaxis de las infecciones que pueden precipitarlas. Se ha intentado tratamiento con diversos agentes con el fin de prolongar la vida de los eritrocitos anormales o inhibir la formación de cuerpos tactoides con resultados no del todo satisfactorios (8). En ocasiones se ha ligado a efectuar esplenectomía y trasplante de médula ósea (15, 16), este último con resultados muy alentadores.

La observación de efectos benéficos derivados de la presencia de niveles altos de HbF en pacientes con anemia de células falciformes ha motivado a numerosos investigadores a tratar de incrementar los niveles de este tipo de hemoglobina en forma artificial (17). La hemoglobina fetal está compuesta por 2 cadenas alfa y 2 cadenas gama, predomina en la vida fetal pero su producción cae después del nacimiento debido a supresión del gen para la producción de la cadena gama (18). La severidad de la anemia de células falciformes se reduce si

la cantidad de hemoglobina fetal es aumentada en las células rojas que producen hemoglobina S. Se ha demostrado que una mezcla de HbF y Hb S en la proporción encontrada en pacientes con persistencia hereditaria de HbF tiene un tiempo de polimerización cien mil veces más prolongado que el de HbS (17). Se conoce que cuando la 5-azacitidina, un análogo de la citidina usada en la quimioterapia del cáncer, se incorpora al DNA produce hipometilación en la región del gen para la producción de la cadena gamma y podría causar su activación incrementando la producción de HbF (19). Recientemente se ha probado el medicamento en varios pacientes lográndose mejoría apreciable, sin embargo los niveles de HbF se elevaron solo medianamente a las dosis tolerables de la droga (6). Se han obtenido efectos similares a los de 5-azacitidina con Hidroxiurea, Vinblastina y Arabinosido de citosina (20,21). Estudios en primates en los que se compara el efecto de 5-azacitidina con arabinosido de citosina resultaron con efectos similares en el tiempo de aparición y niveles alcanzados de reticulocitos F, células F y HbF (22). En un estudio reciente efectuado en pacientes adultos con drepanocitosis a los que se administró arabinosido de citosina a varias dosis, se logró incrementar la producción de células F y también aumentar el hematocrito del paciente sin efectos colaterales importantes (23). Se ha sugerido que estas drogas interfirieron en la eritropoyesis reduciendo el número de células eritroides maduras por efecto citotóxico directo, esta fase temprana llamada de citorreducción es seguida de una rápida regeneración medular en la que se acorta el tiempo de diferenciación celular en grado tal que no se llegan a completar los cambios en la cromatina que normalmente inactivan el gen gamma con el consecuente incremento en la producción de células F y Hb Fetal (20,21,23). La regeneración medular ocurre a través de una vía alterna de diferenciación de las células rojas a partir de pregenitores tempranos, Unidades formadoras de células eritroides derivadas de la bursa (BFU-EFA) programadas por la producción de hemoglobina fetal. El contenido de HbF en una célula F es aproximadamen

te del 20 al 40% de la hemoglobina celular. Existe evidencia de regeneración medular en ausencia de quimioterapia en pacientes sometidos a flebotomía, hipoxia aguda o anemia hemolítica que estimulan la producción de hemoglobina fetal (18).

El Arabinosido de Citosina es un derivado sintético del arabinosido de pirimidina originalmente aislado en las esponjas. Es un medicamento principalmente usado en el tratamiento de la leucemia mieloblástica aguda, leucemia linfoblástica aguda y en menor grado contra el linfoma. Desempeña su actividad antitumoral interfiriendo con la enzima ribonucleótido-reductasa, impidiendo la producción de nucleótidos de deoxicitidina, actúa como sustrato de la deoxicitidina cinasa y se incorpora al ARN y ADN. La incorporación del arabinosido de citosina (ARA-C) podría producir daño celular letal por medio de inhibición de la elongación de la cadena, inhibición de terminación de la cadena o reiniciación del ADN previamente replicado o incluso ruptura cromosómica (24,25). La dosis de ARA-C para administración sistémica varía de 100 a 200 mg/m²SC por día, se da por vía intravenosa en forma intermitente cada 8 horas o en infusión continua de 24 horas, la duración de la terapia varía de 3 a 7 días. La toxicidad del ARA-C se manifiesta por mielosupresión y cambios megaloblásticos en la médula ósea. La náusea y vómito son frecuentemente observados, su presentación o intensidad se relacionan con la dosis. No es rara la fiebre cuando se administra en forma intermitente y usualmente ocurre varias horas después. Se ha reportado también elevación de las enzimas hepáticas (24). Aunque no hay estudios específicos para ARA-C, los medicamentos usados en la quimioterapia del cáncer pueden ser teratogénicos y a largo plazo pueden producir una nueva neoplasia en el paciente. In vitro a una concentración de 100 nanomolar (NM) es capaz de inhibir la síntesis de ADN en el 95% de las células leucémicas mantenidas en cultivo, esta concentración es similar a la que se obtiene in vivo administrando

la droga a dosis de $200 \text{ mg/m}^2 \text{SC}$, la décima parte de la dosis usual ($20 \text{ mg/m}^2 \text{SC}$) produce concentraciones de 10 NM , que son incapaces de inducir hipoplasia medular pero según algunos informes capaces de inducir diferenciación en las células --- malignas hacia la normalidad (26). Se ha cuestionado que dosis bajas de ARA-C solo dan concentraciones útiles del fármaco hasta 6 horas después de su administración y la vía usual de aplicación de estas dosis es subcutánea y dividida cada -- 12 horas. En un paciente tratado de eritroleucemia se logro inducir síntesis de hemoglobina con este esquema de manejo -- (27,28).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital -- General del Centro Médico la Raza se controlan pacientes con el diagnóstico de Anémia de Células Falciformes que reciben -- tratamiento puramente sintomático de la anemia, de las crisis vasooclusivas, de las crisis aplásicas y de secuestro esplé -- nico que complican la enfermedad dejando en ocasiones secue -- las importantes que ensombrecen el pronóstico. Evaluamos el efecto que puedan tener dosis bajas de ARA-C aplicadas por -- vía subcutánea sobre los niveles de hemoglobina fetal de es -- tos pacientes y su posible utilidad en el manejo de esta en -- fermedad.

RAZONAMIENTO DEL TRABAJO

a) Evidencias clínicas y bioquímicas sugieren que la estimulación de la producción de hemoglobina fetal puede disminuir la morbilidad de la anemia drepanocítica.

b) Recientemente se ha demostrado en pacientes y en animales de experimentación que algunas de las drogas que actúan a nivel del ciclo celular estimulan la producción de hemoglobina fetal.

c). Por lo tanto, el empleo de ARA-C administrado a dosis bajas por vía subcutánea estimula la producción de hemoglobina fetal en pacientes afectados a Drepanocitosis.

HIPOTESIS.

1.- Hipótesis de nulidad : La administración de ARA-C a dosis bajas por vía subcutánea no modifica los niveles de hemoglobina fetal en pacientes con anemia de células falciformes.

2.- Hipótesis alterna: El empleo de ARA-C administrado a dosis bajas por vía subcutánea incrementa los niveles de hemoglobina fetal en pacientes afectados de Drepanocitosis.

MATERIAL Y METODOS

CRITERIOS DE INCLUSION.

Se estudiaron 9 pacientes con anemia de células falciformes tratados en la consulta externa de hematopediatría del Hospital General del Centro Médico La Raza en el período comprendido entre el 20 de Agosto y 10 de Octubre de 1986. Tres pacientes pertenecían al sexo femenino y seis al masculino. El rango de edad fué de 2 a 17 años con una media de 10.3. La superficie corporal promedio fué de 0.95 m^2 (Tabla 1). Se aceptaron aquellos que tenían consignado en sus expedientes clínicos historia de anemia hemolítica familiar, demostración de drepanocitos en sangre periférica, demostración de Hemoglobina S en el estudio electroforético y niveles de hemoglobina fetal inferiores al 20%.

A todos se les administró Arabinosido de Citosina por vía subcutánea a las dosis de 40 mg. por metro cuadrado de superficie corporal en una aplicación diaria durante tres días consecutivos.

CRITERIOS DE NO INCLUSION.

No se incluyeron pacientes con niveles de hemoglobina fetal mayores del 20% ni aquellos cuyos padres no aceptaron les fuera aplicado el quimioterápico.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

TABLA 1.- PACIENTES CON ANEMIA DE CELULAS FALCIFORMES
TRATADOS CON ARA-C

PACIENTE (#)	SEXO (+)	EDAD (años)	SC (m ²)
1	F	16	1.45
2	M	11	0.90
3	F	16	1.05
4	M	15	1.15
5	M	2	0.65
6	M	4	0.68
7	M	8	0.85
8	M	17	1.20
9	F	4	0.68

(+): M = Sexo Masculino

F = Sexo Femenino

Pacientes que presentaron efectos colaterales al medicamento relacionados con mielosupresión.

METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION.

a) Se evaluaron pacientes del servicio de Hematología del Hospital General Centro Médico La Raza con anemia -- de células falciformes.

b) Todos los pacientes además del manejo establecido de base recibieron ARA-C a dosis de 40 mg./m² S.C. administrado por vía subcutánea cada 24 horas por tres días consecutivos.

c) Al Ingresar el paciente al estudio se registró peso, talla, superficie corporal, edad y sexo.

d) Previo al inicio del tratamiento se determinaron niveles de hemoglobina fetal, biometría hemática completa, reticulocitos, plaquetas, inducción de células en hoz con metabisulfito de sodio y electroforesis de hemoglobina.

e) Posterior a la aplicación del quimioterápico se efectuaron los siguientes exámenes de laboratorio:

- Hemoglobina fetal a los 15 y 30 días.
- Electroforesis de hemoglobina e inducción de drepanocitos -

a los 30 días.

f) El medicamento fue aplicado por el médico residente - colaborador de este proyecto.

g) Se vigilaron las complicaciones que pudieran surgir - en la aplicación del medicamento.

H) Se efectuaron hojas de registro para cada paciente -- donde se anotaron número de dosis aplicadas de ARA-C y días - de su aplicación, resultados de laboratorio y observaciones - clínicas en relación a efectos secundarios de la aplicación - del medicamento.

i) Antes de iniciar el tratamiento el padre o tutor de cada paciente firmó una carta de autorización donde aceptaba incluir a su hijo en el proyecto. -

J) Los datos obtenidos y observaciones anotadas en las hojas de registro fueron traspoladas a los expedientes de cada paciente al finalizar su estudio.

ANALISIS ESTADISTICO.

Los datos obtenidos en las biometrías hemáticas y determinaciones de hemoglobina fetal de los pacientes se analizaron mediante la prueba de Friedman de análisis de varianza por rangos. Para el análisis de inducción de drepanocitos se usó el método de t-student para grupos apareados.

RESULTADOS.

Cuatro de los nueve pacientes incluidos en el estudio - - presentaron crisis hiperhemolítica y/o vasooclusiva entre los 6 y los 7 días después de haber iniciado el tratamiento, requiriendo de transfusión de paquete globular y obligando a formar un subgrupo de pacientes en quienes no se presentó esta eventualidad (Ver Tabla II).

Cinco de los pacientes (55.5%) presentaron vómitos entre el segundo y tercer día de la aplicación del medicamento, - tres en el segundo día y cinco en el tercero con un rango de - frecuencia de 1 a 6 en 24 horas, media de 2.8, sin presentarse deshidratación o compromiso en sus condiciones generales.

El efecto más importante del medicamento se detectó en - la serie roja particularmente en los reticulocitos. En las - - otras series hemáticas solo se detectaron cambios menores. El número de leucocitos se elevó por un tiempo corto después del - tratamiento para declinar luego transitoriamente y volver a - - elevarse a los niveles registrados pretratamiento. (Fig. 1A), - la cifra más baja fue de 4.4×10^3 . Durante el manejo no hubo - cambios significativos en el número de plaquetas, solo hacia la tercera semana el 50% de los pacientes presentaron incremento - de las mismas, la cifra más alta de las plaquetas se registró - en ese tiempo y fue de 1,040,000/dl (Fig.1B). Las variaciones mencionadas en las cifras de leucocitos y plaquetas no-

tuvieron significancia estadística.

TABLA II.- SUBGRUPO DE PACIENTES NO TRANSFUNDIDOS.

PACIENTE (#)	SEXO (+)	EDAD (años)	SC (m ²)
1	F	16	1.45
2	M	2	0.65
3	M	4	0.68
4	M	8	0.85
5	M	17	1.20

(+) : M = Sexo Masculino.

F = Sexo Femenino

SC + Superficie corporal.

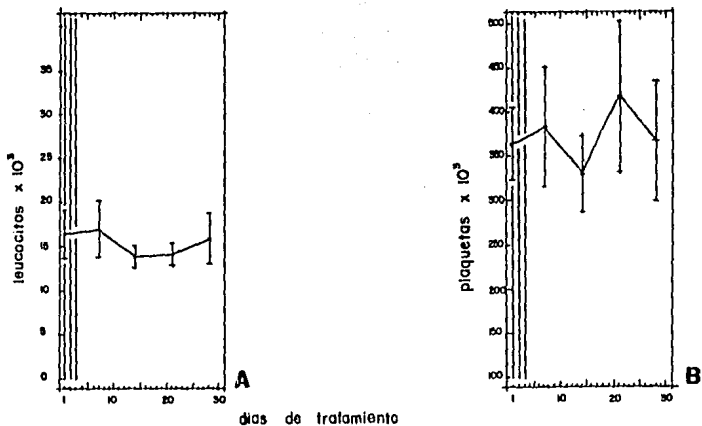


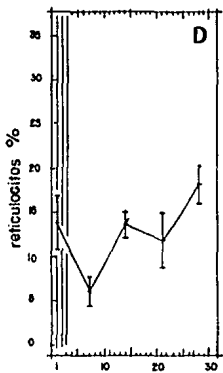
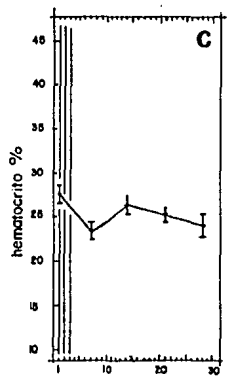
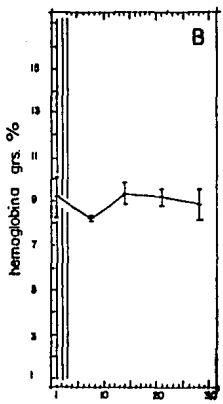
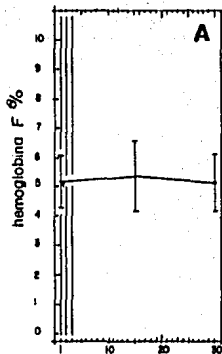
Figura 1 .- Estimulación de Hemoglobina fetal y cambios hematológicos después del tratamiento con ARA-C en pacientes con drepanocitosis.

Los días de tratamiento están indicados por las líneas verticales.- El punto donde se cortan las líneas continuas por una pequeña línea horizontal indican la media de los valores del grupo de pacientes y se detalla la desviación estándar de ésta.

El tratamiento con ARA-C produjo una drástica disminución inicial en el porcentaje de reticulocitos, el número de estas células llegó a su nivel más bajo a los 7 días de haber iniciado el tratamiento seguida por una rápida regeneración cuyo nivel más alto se registró a los 30 días, la pendiente más -- pronunciada se observó entre el séptimo y catorceavo día. Estos cambios son más evidentes en el subgrupo de pacientes no transfundidos (Fig. 3D) y por lo mismo más confiables ($p = 0.012$) pero muy similares a los observados en el grupo total de pacientes ($p = 0.015$) pero en los que la respuesta reticulocitaria puede estar además condicionada por la hemólisis presentada por algunos de los pacientes durante la crisis de células falciformes (Fig. 2D).

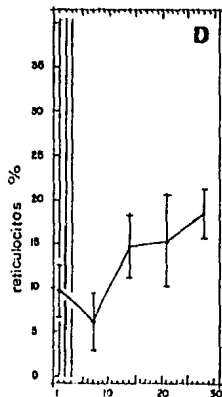
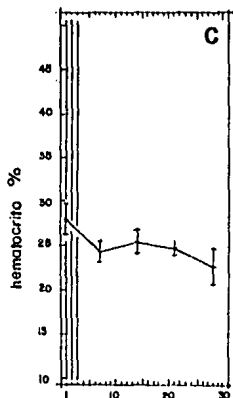
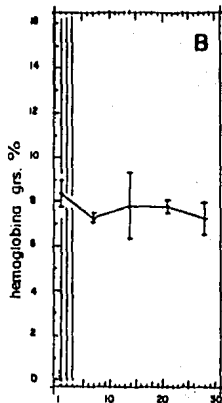
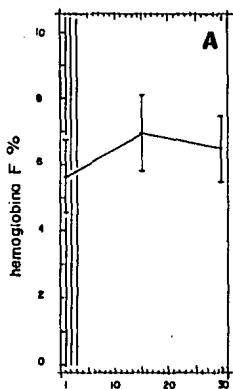
La fase de regeneración reticulocitaria no coincidió con aumento en los niveles del hematocrito y hemoglobina los cuales disminuyeron inicialmente durante la primera semana para elevarse luego, pero manteniéndose a niveles similares a los de pretratamiento en el grupo total de pacientes (Fig. 2B, 2C), ó ligeramente por debajo de los pretratamiento como sucedió en el grupo de pacientes no transfundidos (Fig. 3B, 3C). no hubo diferencia estadísticamente significativa en las variaciones registradas en las cifras de hematocrito y hemoglobina para ningún grupo de pacientes.

En cuanto a la hemoglobina fetal prácticamente no se registraron cambios en los niveles de ésta analizando el grupo-



días de tratamiento

Figura 2 .- Estimulación de hemoglobina fetal y cambios hematológicos después del tratamiento con ARA-C en pacientes con drepanocitosis.



días de tratamiento

Figura 3 .- Estimulación de hemoglobina Fetal y cambios hematológicos después del tratamiento con ARA-C en pacientes con drepanocitosis.

total de pacientes (Fig. 2A). En el subgrupo de pacientes no transfundidos pudimos registrar un incremento moderado en sus niveles a los 15 días de iniciado el tratamiento que luego descendieron pero permaneciendo más altos que los previos al manejo con ARA-C (Fig. 3A). Cabe mencionar que en algunos de los pacientes tratados que pertenecen al grupo de no transfundidos la cifra de hemoglobina fetal se elevó en más del 50% de los valores iniciales pero sin variación estadísticamente significativa al analizar los datos en conjunto.

El porcentaje de drepanocitos inducidos con metabisulfito de sodio no se modificó con el tratamiento.

No se analizan los datos de electroforesis de hemoglobina por estar alterados en la mayor parte de los pacientes que requirieron transfusiones sanguíneas ya sea antes o durante el tiempo de estudio.

DISCUSION.

En la actualidad el manejo del paciente con drepanocitosis está encaminado a tratar las complicaciones de la enfermedad relacionadas con hiperhemólisis y fenomenos vasooclusivos, sin contar todavía con un tratamiento específico que evite su presentación.

Existen evidencias clínicas y de laboratorio que sugieren que la severidad de la anemia de células falciformes se reduce si se aumenta la cantidad de hemoglobina F en las células rojas que producen hemoglobina S. Recientemente se ha demostrado en pacientes y animales, a los que se les ha administrado 5-azacitidina, hidroxiurea, vinblastina o ARA C que es posible elevar los niveles de células F y hemoglobina fetal en forma artificial. En un estudio previo al que presentamos efectuado por Veith y col. en dos pacientes adultos con anemia drepanocítica a quienes se administró hidroxiurea y ARA-C a diferentes dosis se logró estimular la producción de células F en una respuesta cuya magnitud estuvo relacionada con la dosis, los mayores efectos se obtuvieron al administrar ARA-C a 40 mg/m² S.C. por vía intravenosa durante 3 días consecutivos. Usaron como indicadores reticulocitos F, y cultivos de Médula ósea para poder observar cambios en las células progenitoras eritroides. En los reticulocitos absolutos y en el hematocrito de los pacientes observaron que después de una disminución transitoria en el número de estas células y del hematocrito (fase de citorreducción) viene un incremento rápido

do observado en mayor grado en los reticulocitos fetales y - que coincide con aumento en el hematocrito del paciente y de la hemoglobina fetal y a la que llaman fase de regeneración - la cual es disparada por el tratamiento y postulan que es debida a un acortamiento en el tiempo de diferenciación celular que no permite inactivar el gen gamma para la producción de - hemoglobina fetal. En el presente trabajo se obtuvieron efectos similares como se observa en las variaciones del nivel de reticulocitos, sin embargo no fué posible efectuar mediciones de células F (reticulocitos F) que permitieran hacer más - - objetiva la respuesta medular de los pacientes y el consi- -- guiente aumento de células fetales. No se logró incrementar - los niveles de hemoglobina fetal ni del hematocrito del pa- - ciente significativamente. Usamos la vía subcutánea para ad-- ministración del medicamento ya que pensamos es más cómoda para el paciente si se contempla su aplicación a largo plazo.

Los efectos secundarios que se observaron fueron náusea y vómito aunque no fueron de intensidad considerable que obligaran a suspensión del manejo por deterioro en las condiciones generales del paciente.

Los eventos que condicionaron transfundir con paquete de glóbulos rojos a 4 de nuestros pacientes y que coincidieron - en tiempo con el final de la fase de citorreducción sugiere que no es una asociación completamente espúrea y la condicionante - fué principalmente la presencia de fenómenos de vaso,--

oclusivos (dolor óseo importante y uno de los pacientes tenía además un cuadro infeccioso de vías aéreas superiores.

Es posible que la administración repetida de ARA-C a dosis y lapsos aún por determinar y por una vía cómoda para el paciente logre un máximo de acumulación de células F y llevar los niveles de hemoglobina fetal a un porcentaje en el eritrocito del paciente homocigoto para hemoglobina S que lo proteja para no ser destruido con facilidad y permanecer mayor tiempo en la circulación, con el consiguiente incremento en el hematocrito del paciente.

CONCLUSIONES

1) El empleo de Arabinosido de citosina a dosis de 40 - mg/m² S.C. por vía subcutánea y por tres días consecutivos en pacientes con anemia de células falciformes produjo una respuesta en la médula ósea con incremento en la producción de reticulocitos, pero no fué capaz de elevar los niveles de hemoglobina fetal ni el hematocrito en forma significativa.

2) Queda por determinar cuál es la dosis de ARA-C y cuál es el lapso en que debe ser espaciada su aplicación repetida que con el mínimo de efectos colaterales logre el máximo de acumulación de células F en la sangre del paciente que disminuyan la morbilidad de la enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Smith C. Hemoglobinopatías Hereditarias, en Hematología Pediátrica. Ed2. Salvat Editores S.A. 1979;372-473.
- 2.- Flett O, Nathan D. Sickle Cell Disease, en Hematology - of Infancy and Childhood. Ed3. The Saunders Company 1981; - 687-725.
- 3.- Noguchi C, Schechter A. The intracelular Polimerization of Sickle Hemoglobin and its Relevance to Sickle Cell Disease. Blood 1981;58:1057-68.
- 4.- Pearson H. Sickle Cell Syndromes and other hemoglobinopathies, en Miller D, Beahner R, Mc Millan W. Blood Disease in Childhood and Infancy. Ed4 The C.W. Mosby Company 1984: - 402-38.
- 5.- Dover G, Charache S, Boyer SH, Vogelsang G, Moyer M. 5-azacytidine Increases HbF Production and Reduces Anemia in Sickle Cell Disease: Dose-Response Analysis of subcutaneous and Oral Dosage Regimens. Blood 1985;66:527-32.
- 6.- Timothy J, Noguchi C, De Simone J. 5-Azacitidine Increases gamma-globin Synthesis and Reduces the proportion of Dense Cells in patients with Sickle Cell Anemia. Blood 1983; 62:370-80.
- 7.- Fowers D, Weiss J, Chan L, Schroeder W. Is There a Threshold Level of Fetal Hemoglobin That Ameliorates Morbidity - in Sickle Cell Anemia. Blood 1984;63:921-26.
- 8.- Alavi J. Sickle Cell Anemia Pathophysiology and treatment. Med Clin North Am 1984;68:545-54.
- 9.- Sears DA. The Morbidity of Sickle Cell Trait. Am J Med 1978;64:1021-31.

- 10.- Huttenlocher PR, Moohr JW, Johns L, Brown PD. Cerebral Blood Flow in Sickle Cell Cerebrovascular Disease. *Pediatrics* 1984;73:615-21.
- 11.- Powers D, Wilson B, Imbus D, Pegelow C, Allen J. The Natural History of stroke in Sickle Cell Disease. *Am J Med* 1978;65:461-71.
- 12.- Bwibo NO, Paisili EG. Clinical aspects of Sickle cell - disease in Nairobi Children. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1982;4:187-90.
- 13.- Masili EG, Bwibo NO. Hematopathological observations in Kenyan children. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1982;4:182-86.
- 14.- Lehman H. Sickle Cell Anemia 35 Years ago: Reminiscence of early African studies. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1984;6:72-6.
- 15.- Johnson PL. Bone Marrow Transplantation in the treatment of Sickle Cell Anemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1985;7:254-57.
- 16.- Emond AM, Venugopal S, Morais P, Carpenter RG. Role of Splenectomy in Homozygous Sickle Cell Disease in Childhood. *Lancet* 1984;14:88-90.
- 17.- Platt OS. Chemotherapy to increase fetal hemoglobin in patients with Sickle Cell Anemia *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1985;7:258-60.
- 18.- Nathan DG, Housman DE, Bryan C. The Anatomy and Physiology of Hematopoiesis. en *Hematology of Infancy and Childhood*. Ed3. The Saunders Company 1981:144-58.
- 19.- Benz EJ. Molecular genetics of sickling syndromes: Evolution of new strategies for improved diagnosis. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1984;6:59-66.

- 20.- Platt OS, Orkin SH, Dover G, Berdsley P, Miller B, -
Nathar DG. Hydroxyurea Enhances Fetal Hemoglobin Production
in Sickle Cell Anemia. J Clin Invest 1984;74:652-56.
- 21.- Heller P, De Simone J. 5-azacytidine and Fetal Hemoglo
bin. Am J Hematol 1984;17:439-47.
- 22.- Fabayannopoulou T, Torrealba A. Arabinosylcytosine In-
duces Fetal Hemoglobin in Baboons by Perturbing Erytroid -
Cell Differentiation Kinetics. Science 1984;224:617-19.
- 23.- Robert V, Renzo G, Papayannopoulou T, Stamatoyannopoul
os G. Stimulation of F-Cell production in patients whit Si-
ckle-Cell Anemia treated with Cytarabine or Hidroxiurea. N
Engl J Med 1985;313:1571-5.
- 24.- Glaubiger DL. Chemoterapy: Biologic Basis, Molecular -
Mecharism and Clinical Considerations. en Levine AS. Cancer
in the Young. Mason 1982.
- 25.- Kufe DW, Spriggs DR. Biochemical and Cellular Pharmaco
logy of Cytosine Arabinosido. Seminar Oncol 1985;12:34-48.
- 26.- Marin A, Lobato E, Nunive I, Ruiz GJ. Inducción de Di
ferenciación celular en el tratamiento de Leucemias agudas:
informe preliminar de la utilidad de bajas dosis de Arabino
sido de citosina para la inducción de la remisión. (preim-
preso, aceptado para su Publicación en la revista de Inves
tigación Clínica de México.)
- 27.- Spriggs D, Griffin J, Wish J, Kuke D. Clinical Pharma-
cology of low-Dose Cytosine Arabinoside. Blood 1985;65:1087
-1089.
- 28.- Haaen C, Kuus P, Raymakers R, Drenthe A, Salden M, Wa-
ssels J. Studies on the Cytotoxicity of Cytosine Arabinosido.
Seminar Oncol 1985;12:120-29.