

## Cartas al director

### RENACIMIENTO DE UN VIEJO MEDICAMENTO. EMPLEO DEL ARSÉNICO EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA

Al Director:

La indicación terapéutica del arsénico en pomadas, soluciones o polvos, se remonta varios siglos atrás. En los tiempos de las antiguas civilizaciones griegas y romanas se empleó en diversas afecciones. En la medicina tradicional china se ha usado una pasta de trióxido de arsénico en ciertos procesos dentales como agente desvitalizante de la pulpa dentaria. También se ha indicado en otras enfermedades tales como la psoriasis, sífilis y procesos reumáticos.<sup>1</sup> En el ámbito religioso se recomendaba con la finalidad de alejar a los seglares de las influencias malignas.<sup>2</sup>

En la medicina occidental también se ha usado el arsénico desde hace muchos años. Se tiene conocimiento que en 1594 se aplicaba de forma externa como agente cáustico y además se asociaba con otros productos, entre ellos el azufre.<sup>3</sup>

En 1865 se comunicó la evolución de un paciente con leucemia mieloide crónica (LMC) que logró una remisión clínica al ser tratado con una solución de arsenito de potasio (licor de Fowler).<sup>4</sup> A partir de entonces, el arsénico se indicó regularmente como tratamiento de la LMC.<sup>5</sup> En 1892, *Oslér* comentó en su clásico libro de Medicina su experiencia personal con el arsénico como agente terapéutico, señaló su utilidad y además ilustró el descenso a veces espectacular de la cifra de leucocitos que podía producirse en algunos casos.<sup>6</sup>

Estas observaciones se repitieron con cierta regularidad y el tratamiento de la LMC con licor de Fowler se extendió hasta las primeras décadas del siglo XX, época en que se introdujeron medios terapéuticos más efectivos. Otra indicación del arsénico, en inyecciones subcutáneas o más frecuentemente como licor de Fowler, ha sido como roborante, estimulante inespecífico del metabolismo, prescripto como tratamiento adyuvante de algunas anemias hipocrómicas. También se han señalado resultados positivos en anemias secundarias a leucemias y a algunos síndromes linfoproliferativos.<sup>7</sup>

Una aplicación importante de los arsenicales ha sido en las enfermedades infecciosas. Es conocido que hasta el advenimiento de la penicilina el arsénico fue una medicación habitual en los enfermos con sífilis y más recientemente se ha venido empleando en la tripanosomiasis, particularmente en los casos con afectación del sistema nervioso central.<sup>1</sup>

En fecha reciente, investigaciones hechas en China han mostrado la gran efectividad del trióxido de arsénico ( $\text{As}_2\text{O}_3$ ) por vía endovenosa en la obtención de remisión completa (RC) en pacientes con leucemias promielocíticas refractarias al ácido retinoico y a la quimioterapia convencional. La respuesta varió entre el 65,6 y 90 % de RC y en el 28,2 % de los primeros 32 casos tratados la supervivencia fue mayor de 10 años.<sup>1,8,9</sup> Se pudo apreciar que las manifestaciones secundarias fueron tolerables y en general parecidas a las que se producen con el ácido retinoico.<sup>1</sup>

Con posterioridad otros investigadores han comprobado esos resultados.<sup>10,11</sup> Aunque en 2 casos se observaron síntomas similares a los del síndrome del ácido retinoico, éstos mejoraron con la administración de dexametasona.<sup>10</sup>

También se han hecho distintas investigaciones para tratar de esclarecer el mecanismo de acción del arsénico en el control de la leucemia promielocítica. Así se ha podido evidenciar que el trióxido de arsénico estimula el mecanismo de la muerte celular programada (apoptosis), aunque también produce una diferenciación parcial de las células leucémicas. Se ha encontrado que la inducción de la apoptosis se relaciona con una expresión aumentada de las caspasas (cisteína proteasas) y su conversión de precursores inactivos en enzimas activadas.<sup>10</sup> En la actualidad se conoce que el sistema de las caspasas se activa en forma de cascada y constituye una vía fundamental en el mecanismo de la apoptosis.

Se han aportado algunos datos que indican que el trióxido de arsénico puede ser potenciado por el ácido retinoico, el ácido ascórbico y también por el interferón alfa.<sup>12,13</sup>

Se ha señalado la posibilidad de usar el arsénico como tratamiento inicial de la leucemia promielocítica y también asociado al ácido retinoico, con la finalidad de tratar de conseguir un mayor número de curaciones. Por otra parte, se plantea la posibilidad de que el tratamiento con arsénico se pueda extender a otras hemopatías malignas, entre ellas leucemias agudas y crónicas, linfomas, mielomas y además algunos tumores sólidos de acuerdo con los resultados iniciales aportados por investigaciones *in vitro* en que se estudiaron diferentes líneas celulares.<sup>10,13-16</sup>

También con otros arsenicales se han conseguido resultados prometedores, como ha sido con el melarsoprol, un arsenical orgánico ( $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{AsN}_6\text{O}_2\text{S}_2$ ) que se utiliza en casos con tripanosomiasis resistente.<sup>10,12,17</sup> Otro tanto sucede con el Realgar (Xiong-huang), un cristal mineral que contiene principalmente  $\text{As}_2\text{S}_2$  y que se ha empleado durante cientos de años en la medicina tradicional china.<sup>2</sup>

Con toda seguridad, las múltiples investigaciones relacionadas con la actividad terapéutica del arsénico que actualmente se llevan a cabo en diferentes centros científicos, incrementarán los conocimientos sobre este importante tema y posiblemente permitirán definir si este medicamento además de su acción en la leucemia promielocítica, resulta de utilidad clínica en otros procesos malignos, así como también cuál sería la forma óptima de su empleo en esta variedad de leucemia y los resultados a largo plazo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shen ZX, Chen GQ, Ni JH, Li XS, Xiong SM, Qui QY, et al. Use of arsenic trioxide (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. *Blood* 1997;89:3354-60.
2. Lu DP, Qiu JY, Chen SS, Lu XJ. Effective treatment of AML M3 (APL) and their remission maintenance with realgar: a pilot clinical and laboratory study on 38 patients. *Blood* 1997;90(Suppl 1):416a.
3. Warell RP, Pandolfi PP. Treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N Engl J Med* 1999;340:1045.
4. Lissauer H. Zwei Falle von Leukämie. *Berl Klin Wochenschr* 1865;2:403.
5. Conrad ME. Treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N Engl J Med* 1999;340:1044.
6. Osler W. The principles and practice of medicine. New York: D Appleton, 1892:701-3.
7. Farreras P. Enfermedades de la sangre y órganos hematopoyéticos. En: Pedro Pons A. *Patología y clínica médicas*. 3ra.ed. Barcelona:Salvat,1963;t4:192.
8. Sun HD, Ma L, Hu XC, Zhang TD. Treatment of acute promyelocytic leukemia by Ailing 1 therapy with use of syndrome differentiation of traditional chinese medicine. *Chin J Comb Trad Chin Med West Med* 1992;12:170-1.
9. Zhang P, Wang SY, Hu XC. Arsenic trioxide treated 72 cases of acute promyelocytic leukemia. *Chin J Hematol* 1996;17:58-62.
10. Soignet SL, Maslak P, Wang ZG, Jhanwar S, Calleja E, Dardashti LG, et al. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N Engl J Med* 1998;339:1341-8.
11. Westervelt P, Adkins D, Brown R, Goodnough LT, Khoury H, Rush C, et al. A phase I/II trial of arsenic trioxide for relapsed and refractory acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1998;92(Suppl 1, Part 2):219b.
12. Gallagher RE. Arsenic. New life for an old potion. *N Engl J Med* 1998;339:1389-91.
13. Bazarbachi A, El Sabban ME, Nasi R, Quingnon F, Awaraji C, Kersual J, et al. Arsenic trioxide and interferon synergize to induce cell cycle arrest and apoptosis in HTLV I transformed cells. *Blood* 1998;92(Suppl 1, Pt 1):600a.
14. Calleja EM, Gabrilove JL, Warrell RP. Arsenic trioxide inhibits cell survival in a variety of cancer cell types. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;39:227.
15. Chen GQ, Zhu XH, Shen YL, Jing YK, Cai X, Jia PM, et al. Pharmacologic concentrations of arsenic trioxide induces growth inhibition and apoptosis in malignant lymphocytes and multiple myeloma cells. *Blood* 1998;92(Suppl 1, Pt 1):638a.
16. Lu M, Levin J, Sulpice E, Sequeira Le Grand A, Alemany M, Belluci S, et al. The effect of As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> on viability Proliferation and apoptosis in human megakaryocytic leukemia cell lines. *Blood* 1998;92(Suppl 1, Pt 2):194b.
17. Wang ZG, Rivi R, Delva L, Koing A, Scheinberg DA, Gambacorti C, et al. Arsenic trioxide and melasoprol induce programmed cell death in myeloid leukemia cell lines and function in a PML and PML/RAR independent manner. *Blood* 1998;92:1497-1504.

Recibido: 13 de agosto de 1999. Aprobado: 18 de agosto de 1999.

Dr. *Porfirio Hernández Ramírez*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, CP 10800, Ciudad de La Habana, Cuba. Teléf: (537) 578268. Fax: (537) 338979. e mail:ihidir@hematol.sld.cu