

Tratamiento de la leucemia promielocítica al inicio de la enfermedad con trióxido de arsénico (ARSENIN®). Informe preliminar

Treatment of promyelocytic leukemia with arsenic trioxide (ARSENIN®) at the onset of illness. Preliminary report

Dr. Carlos Hernández-Padrón, Dra. Mildrey Gil-Agramonte, Dr. Edgardo Espinosa-Martínez, Dr. Alejandro González-Otero, Dr. Alberto Arencibia-Núñez, Prof. DrC. Porfirio Hernández-Ramírez

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

Desde la publicación en 1997, de los resultados de un grupo de investigadores chinos referente a la utilidad del trióxido de arsénico (TOA) para lograr una nueva remisión hematológica en aproximadamente el 80 % de un grupo de pacientes con leucemia promielocítica (LPM) en recaída,¹ múltiples han sido los trabajos realizados en los que se ha utilizado este medicamento como una nueva y eficaz opción terapéutica para enfermos con esta variedad de leucemia en recaída, y los resultados obtenidos han sido similares.²⁻⁵

Posteriormente se ha publicado una gran cantidad de trabajos donde se utilizó el TOA como droga de primera línea en el tratamiento de inducción de pacientes con LPM al inicio de la enfermedad, tanto en niños como en adultos; los resultados reportados van desde alrededor del 80 hasta el 100 % de remisiones hematológicas.⁶⁻⁸

Se ha insistido en la baja toxicidad del TOA y en los pocos efectos secundarios indeseables en los enfermos tratados;^{9,10} sin embargo, se ha reportado que durante el tratamiento los pacientes pueden presentar, en mayor o menor grado, varias reacciones adversas como son: cefaleas, fatigas, artralgias, mialgias, dolores óseos, hiperpigmentación cutánea, dermatitis exfoliativa. También pueden presentarse inflamaciones de las mucosas de los ojos, de la nariz, de la boca y del tubo digestivo, cólicos abdominales, diarreas, hipopotasemia, hipomagnesemia, elevación de las transaminasas, prolongación del segmento QTc en el electrocardiograma y muerte súbita; y al igual que en los pacientes tratados con ATRA, hiperleucocitosis y aparición del síndrome de diferenciación celular.^{1-4,9-11}

El TOA no provoca mielosupresión, lo que le da una ventaja potencial sobre otros agentes citotóxicos convencionales; de hecho, las dosis bajas de arsénico son eficaces en la LPM, tanto al inicio de la enfermedad como en la recaída o la resistencia a otros fármacos. Estas características, junto al probado sinergismo con otros medicamentos como el ATRA y las antraciclinas, han sugerido su excelente potencial para combinaciones que pueden resultar en una actividad antitumoral reforzada con una tolerancia aceptable.²⁻⁵

En el Instituto de Hematología e Inmunología, 38 pacientes con LPM de reciente diagnóstico se han tratado con TOA como droga de primera línea en dosis de 0,15 mg/kg/día, con una dosis tope de 10 mg/día hasta lograr la remisión hematológica; del total de los pacientes, 27 son mayores de 18 años y 11 niños, rango 4 - 67 años, para una edad promedio 31,7 años. El grupo se dividió en pacientes de alto riesgo 12 enfermos (31,6 %) y 28 (68,4 %) de bajo riesgo, de acuerdo con el conteo global de leucocitos al momento del diagnóstico, mayor y menor de $10,0 \times 10^9/L$, respectivamente. El grupo de alto riesgo recibió, además, rubidomicina en dosis de 45 mg/m²/día los días 2, 4, 6 y 8; los pacientes mayores de 60 años del grupo de alto riesgo recibieron una dosis menos.

Veinte pacientes (52,6 %) tuvieron una coagulación intravascular diseminada (CID) con *test* de paracoagulación positivo que se normalizó a los 7,5 días como promedio, rango de 3 -16 días. La cifra de hemoglobina se normalizó a los 23,8 días, y el conteo de plaquetas llegó a cifras normales a los 24,9 días de tratamiento. La elevación del conteo de leucocitos no fue significativa durante el tratamiento y en ningún paciente fue necesario utilizar medicamentos adicionales para controlar la leucocitosis.

En la inducción fallecieron 4 pacientes (10,5 %): 3 adultos y 1 niño, todos pertenecientes al grupo de bajo riesgo; el tiempo promedio entre el inicio del tratamiento y el fallecimiento fue de 2,2 días y todos fueron considerados como muerte precoz. Las causas de muerte fueron: 1 paciente con hemorragia cerebral y 3 con distrés respiratorio, uno de ellos como consecuencia de un síndrome de diferenciación celular (SDC); y en los otros 2, por infecciones respiratorias graves.

No se reportaron reacciones adversas graves secundarias al tratamiento; 24 enfermos presentaron elevación de las transaminasas (47,4 %), prolongación del segmento QTc en el electrocardiograma (15,8 %) e hiperpigmentación de la piel (13,1 %). También se reportaron en menor cuantía, náuseas o vómitos, acroparestesias, hipotensión postural y la presencia del SDC. En 14 enfermos no hubo ninguna reacción al medicamento.

Los 17 pacientes que presentaron algún grado de hepatotoxicidad lo hicieron de forma asintomática. La elevación de las enzimas hepáticas tuvo una media de TGP en 174,53 UI/L y TGO en 114,88 UI/L; la cifra más elevada de las enzimas se evidenció alrededor del día 13 del tratamiento y se normalizó en un promedio de 29,41 días. Ninguno de estos pacientes requirió suspender el tratamiento.

La determinación del segmento QTc tuvo una media de 444,5 mL con un rango de 350 - 570 mL. De los 6 pacientes en los que se demostró prolongación del segmento QTc como expresión de cardiotoxicidad, solo a 1 se le suspendió el tratamiento de forma definitiva por una lesión isquémica del miocardio que desapareció 72 horas después. A los otros 5 pacientes se les suspendió el tratamiento de forma temporal por un promedio de 2,5 días; posterior a este tiempo, el segmento QTc regresó a valores normales.

En solo 2 pacientes (5,3 %) se presentó el SDC, uno a los 7 días del tratamiento que revirtió el cuadro en 48 horas con el empleo de esteroides y diuréticos sin necesidad

de suspender el TOA, y el otro a los 4 días de iniciado el TOA. Este último falleció a consecuencia de un cuadro de distrés respiratorio a las 24 horas de instaurado el síndrome.

En resumen: de los 38 pacientes estudiados, 33 lograron la RHC para el 86,8 % del total de los casos en un promedio de 41,9 días de iniciado el tratamiento; 5 no lograron la RHC; 4 fallecieron de forma precoz; y 1 salió de forma definitiva del tratamiento por un cuadro de toxicidad cardiovascular.

Agradecimientos

A los doctores *Luis G. Ramón Rodríguez, Andrea Menéndez Veitía, Onel Ávila Cabrera, Sergio Machín García, Lisette Izquierdo Cano, Juan C. Jaime Fagundo, Edgardo Espinosa Estrada, Adys Gutiérrez Díaz y Jesús Serrano Mirabal*, por su inestimable aporte en el manejo de los pacientes en las salas de hospitalización. A la Dra. *Rosa M. Lam Díaz*, por su valiosa cooperación en el análisis estadístico de los resultados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shen Z, Chen G, Ni J, Li X, Xiong S, Qiu Q, et al. Use of Arsenic Trioxide (As₂O₃) in the Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia (APL): II. Clinical Efficacy and Pharmacokinetics in Relapsed Patients. *Blood*. 1997; 89: 3354-60.
2. Soignet SL, Maslak P, Wang ZG, Jhanwar S, Calleja E, Dardashti LJ, et al. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N Engl J Med*. 1998; 339:1341-8.
3. Soignet SL, Frankel SR, Douer D, Tallman MS, Kantarjian H, Calleja E, et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2001; 19:3852-60.
4. Hernández C, Machín S, Gómez M, Ramón L, Losada R, Agramonte O, et al. Uso del trióxido de arsénico (Arsenin ®) en el tratamiento de la leucemia promielocítica en recaída. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. [serial on the Internet]. 2007 Jan-Apr; [cited 2007 Oct 5]; 23(1). Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892007000100009&lng=es&nrm=iso
5. Leoni F, Gianfaldoni G, Annunziata M, Fanci R, Ciolli S, Nozzoli C, et al. Arsenic trioxide therapy for relapsed acute promyelocytic leukemia: A bridge to transplantation. *Haematologica* 2002; 87: 485-9.
6. Mathews V, George B, Lakshmi KM, Viswabandya A, Bajel A, Balasubramanian P, et al. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: Durable remissions with minimal toxicity. *Blood*. 2006; 107:2627-32.
7. Mathews V, George B, Chendamarai E, Lakshmi KM, Desire S, Balasubramanian P, et al. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute Promyelocytic leukemia: Long-Term Follow-Up Data. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 3866-71.

8. Zhou J, Zhang Y, Li J, Li X, Hou J, Zhao Y, et al. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of children with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2010;115:1697-702.
9. Wing-Yan AU, Yok-Lam KWONG. Arsenic trioxide: Safety issues and their management. *Acta Pharmacol Sin*. 2008;29(3):296-304.
10. Lazo G, Kantarjian H, Estey E, Thomas D, O'Brien S, Cortes J. Use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of patients with acute promyelocytic leukemia: The M. D. Anderson experience. *Cancer*. 2003;97:2218-24.
11. Westervelt P, Brown R, Adkins D, Khoury H, Curtin P, Hurd D, et al. Sudden death among patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide. *Blood*. 2000;98(2):266-71.

Recibido: 31 de diciembre del 2010.

Aprobado: 18 de marzo del 2011.

Dr. *Carlos Hernández-Padrón*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado Postal 8070, CP 10800, La Habana, Cuba. Tel (537) 6438695, 6438268, Fax (537) 6442334. Correo electrónico: ihidir@hemato.sld.cu