

Leucemia promielocítica de reciente diagnóstico. Tratamiento con trióxido de arsénico de producción nacional (Arsenin®)

Newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Treatment
with arsenic trioxide produced in cuba. (Arsenin®)

Dr. Carlos Hernández Padrón, Dra. Elvira Dorticós Balea, Dr. Sergio Machín García, Dra. Andrea Menéndez Veitía, Dr. Alejandro González Otero, Dra. Lissete Cano Izquierdo, Dr. Edgardo Espinosa Estrada, Lic. Ana María Simón Pita, DraC. Ana María Amor Vigil, Prof. DrC. Porfirio Hernández Ramírez

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el trióxido de arsénico ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la leucemia promielocítica, tanto en los pacientes de reciente diagnóstico, como en los que presentan una recaída.

Métodos: entre los años 2008 y 2011, 51 pacientes, niños y adultos, con leucemia promielocítica de reciente diagnóstico, se trataron con trióxido de arsénico en infusión por vía endovenosa como droga de primera línea.

Objetivos: 1. Evaluar la efectividad del trióxido de arsénico de fabricación cubana (Arsenin®) como droga de primera línea en el tratamiento de esta enfermedad. 2. Estudiar el comportamiento clínico-hematológico de los enfermos. 3. Identificar las principales reacciones adversas y complicaciones. 4. Determinar el tiempo promedio para la remisión hematológica. 5. Comparar los resultados con los del protocolo LPM-2003.

Resultados: las reacciones adversas principales fueron: hepatotoxicidad y cardiotoxicidad; solo 3 enfermos suspendieron definitivamente el medicamento y pasaron al esquema anterior, LPM-2003. Hubo 5 muertes precoces. Los 43 pacientes que cumplieron el tratamiento alcanzaron la remisión hematológica a los 42,8 días, como promedio. No hubo diferencias significativas en el tiempo para lograr la remisión hematológica, en la sobrevida global ni en la libre de eventos entre el protocolo actual y el LPM-03. Como mínimo, todos los pacientes tienen 2 años de suspendido el tratamiento y no ha habido que lamentar recaídas. La sobrevida global de los 51 pacientes después de dos años de suspendido el tratamiento, es del 90,1 %.

Conclusiones: se consideró que el Arsenin® es eficaz como droga de primera línea en el tratamiento de la enfermedad de reciente diagnóstico.

Palabras clave: leucemia promielocítica, trióxido de arsénico, ácido todo trans retinoico.

ABSTRACT

Introduction: Arsenic trioxide has demonstrated its effectiveness in the treatment of promyelocytic leukemia, so much in patients newly diagnosed as in those in relapse.

Methods: From 2008 to 2011, 51 patients, children and adults, newly diagnosed with promyelocytic leukemia were treated with arsenic trioxide as first line therapy.

Objectives: 1. Evaluation of the effectiveness of arsenic trioxide manufactured in Cuba (Arsenin ®) in the treatment of this disease as first-line drug. 2. Study of the clinical-hematological behavior of patients. 3. Identification of major adverse reactions and complications. 4. Determine the median time to hematological remission. 5. Comparison of our results with those of the LPM-2003 protocol.

Results: The main adverse reactions were: hepatotoxicity and cardiotoxicity, only 3 patients discontinued the medication and finally passed the previous scheme, LPM- 2003. There were 5 early deaths. The 43 patients who complied with the treatment achieved hematological remission to 42,8 days on average. There were no significant differences in time to achieve hematological remission, overall survival and event-free between this protocol and the LPM -03 protocol. All patients have at least 2 years of stopping treatment and there has been no regrettable relapse. After two years of stopping treatment overall survival of the 51 patients is 90,1 %.

Conclusions: We consider that Arsenin ® is effective as first-line drug in the treatment of newly diagnosed disease.

Keywords: promyelocytic leukemia, arsenic trioxide, all trans retinoic acid.

INTRODUCCIÓN

En 1997, Shen y col destacaron la eficacia del trióxido de arsénico (TOA) para lograr una nueva remisión en pacientes con leucemia promielocítica (LPM) que habían logrado una remisión completa con el uso del ácido todo trans retinoico

(ATRA) y quimioterapia y que posteriormente tenían una recaída.¹ Ellos lograron la remisión en 14 de 15 pacientes adultos en recaída utilizando el TOA en infusión endovenosa¹.

Con posterioridad, múltiples trabajos han confirmado éstos resultados^{2, 3} y han demostrado la eficacia del TOA en el rescate de pacientes con LPM en recaída con tasas de remisión del 80-100%.⁴⁻¹¹

Tanto el ATRA como el TOA son inductores de la maduración celular al degradar la proteína de fusión PML/rara, pero el TOA, además, muestra una importante actividad a nivel celular que a través de varios mecanismos influye en las vías de transducción de señales y produce gran cantidad de efectos celulares que provocan la apoptosis, la inhibición del crecimiento celular e inhibición de la angiogénesis^{9, 12-14}. Recientemente se ha señalado la participación del TOA en la completa erradicación de las células iniciadoras de la leucemia en la LPM, acción que no cumple de igual forma el ATRA¹⁵⁻¹⁷.

Se ha insistido en la baja toxicidad del medicamento y en los pocos efectos secundarios indeseables en los pacientes tratados; sin embargo, se ha reportado que durante el tratamiento los pacientes pueden presentar, en mayor o menor grado, cefalea, fatiga, artralgia, mialgia, dolor óseo, prurito, hiperqueratosis, hiperpigmentación cutánea y dermatitis exfoliativa. También pueden presentarse inflamación de las mucosa ocular, nasal, oral y del tubo digestivo, cólicos abdominales, diarrea, hipopotasemia, hipomagnesemia, elevación de las transaminasas, prolongación del segmento QT en el electrocardiograma y muerte súbita^{18, 19}. Al igual que en los pacientes tratados con ATRA puede observarse hiperleucocitosis y síndrome de diferenciación celular²⁰⁻²³.

Al comprobarse la eficacia del TOA en el tratamiento de la LPM en recaída o resistente al ATRA, varios grupos han utilizado el TOA como droga de primera línea en el tratamiento de inducción de la remisión y en la fase de consolidación, en pacientes con LPM al inicio de la enfermedad, ya sea como medicamento único, asociado al ATRA, a una antraciclina, a ambos, o junto con anticuerpos monoclonales^{6, 7, 9, 12, 20, 24-30} y reportan tasas de remisión hematológica del 80-100% lograda entre los 28-42 días de tratamiento. Sin embargo, la variante molecular de LPM caracterizada por la fusión entre los genes PLZF y RAR α (PLZF/RAR α) producto de la t(11;17)(q23;q12-21), al igual que como se ha reportado con el ATRA, no responde al TOA ni a la asociación de ambos agentes, a pesar de que el TOA induce la degradación de la proteína de fusión PLZF/RAR α .^{31, 32}

La exposición crónica al arsénico y sus derivados puede tener un efecto tóxico¹⁹. No obstante, varios tipos de células neoplásicas son particularmente sensibles a esta droga y en dosis bajas, los beneficios terapéuticos pesan más que la toxicidad. Además, el TOA generalmente no provoca mielosupresión, lo que le da una ventaja potencial sobre otros agentes citotóxicos convencionales. Estas características, junto al probado sinergismo con otros medicamentos como el ATRA y las antraciclinas, han demostrado su excelente potencial para combinaciones que pueden resultar en una actividad antitumoral reforzada con una tolerancia aceptable.

MÉTODOS

El universo y la muestra quedaron constituidos por todos los pacientes, tanto niños como adultos, con el diagnóstico de LPM en su forma clásica y la variante

microgranular, atendidos en el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) en el periodo comprendido entre octubre de 2008 y diciembre de 2011.

Criterios de inclusión

Todos los pacientes con diagnóstico morfológico reciente de LPM, en su forma clásica y variante microgranular.

Criterios de exclusión

Pacientes con cardiopatía moderada-severa demostrada por ecocardiograma al diagnóstico.

Pacientes que se negaron a participar en el estudio.

Criterios de salida

Pacientes con elementos clínicos y de laboratorio de intoxicación por el medicamento, cardiotoxicidad o hepatotoxicidad severa durante el tratamiento.

Pacientes que decidieran no continuar con este tratamiento.

Tratamiento

El tratamiento constó de tres fases: inducción, consolidación y mantenimiento. (Anexo).

Tratamiento de inducción

El TOA se administró en una dosis de 0,15 mg/kg/día, dosis máxima 10 mg/día, diluido en 200 mL de dextrosa al 5 %, por vía EV; el tiempo de infusión fue entre 2-4 horas. El medicamento se mantuvo hasta lograr la remisión hematológica completa (RHC).

Para la administración de la antraciclina (rubidomicina) los pacientes se dividieron en dos grupos según el conteo global de leucocitos en el momento del diagnóstico: un grupo de bajo riesgo, que fueron aquellos que tuvieron un conteo leucocitario $<10 \times 10^9$ /L y un grupo de alto riesgo que tuvieron $\geq 10 \times 10^9$ /L leucocitos. El grupo de riesgo bajo no recibió rubidomicina (RBD) y solo le fue administrada si presentaba una leucocitosis mayor de 10×10^9 /L, mientras que al grupo de riesgo alto se le administró en la dosis de 45 mg/m² /día por vía EV sistemáticamente los días 2, 4, 6 y 8; y a los mayores de 60 años, solo tres dosis (días 2, 4 y 6).

Todos los pacientes recibieron prednisona por vía oral en dosis de 0.5-1 mg/kg/día desde el día 1 al 28 de tratamiento.

Tratamiento de apoyo

Concentrado de plaquetas para mantener el conteo entre 30 - 50 $\times 10^9$ /L y plasma fresco congelado (PFC) para mantener el fibrinógeno > 150 mg/dL.

Se administró de forma profiláctica una vez a la semana o según requerimientos, cloruro de potasio en dosis de 40 meq/m² /día; y sulfato de magnesio al 10 % en dosis de 0,3 meq/kg/día de lunes a viernes.

Exámenes de laboratorio realizados

- *Hemograma*: diario durante 7 días; después, 3 veces a la semana hasta la normalización. En caso de leucocitosis se hizo en días alternos hasta que el conteo de leucocitos disminuyó a menos de 10×10^9 /L.
- *Medulograma*: día 30 de la inducción y posteriormente cada 15 días hasta lograr la RHC
- *Estudio citogenético*: al diagnóstico, al finalizar la consolidación, al cuarto refuerzo y a los dos años después de suspendido el tratamiento.
- *Genética molecular*: al diagnóstico, al finalizar la consolidación, al cuarto refuerzo y a los dos años después de suspendido el tratamiento.
- *Coagulograma*: si había evidencias de coagulación intravascular diseminada (CID), diario durante 4 días; después, días alternos hasta que se normalizó. Sin evidencia de CID, se realizaron según criterio del médico de asistencia.
- *Estudio de la función hepática y renal*: semanal durante el tiempo en que se administró el TOA.
- *Electrocardiograma (ECG)*: para la determinación del QTc en días alternos o según criterio del médico de asistencia durante la administración del TOA.
- *Ecocardiograma*: en pacientes con antecedentes de cardiopatía y en mayores de 60 años.
- *Dosificación de potasio y magnesio sérico*: dos veces por semana mientras duró el tratamiento con TOA.

Tratamiento posremisión

- **Consolidación** La fase de consolidación comenzó una vez alcanzada la remisión hematológica y se extendió por 28 semanas; los pacientes recibieron el TOA a igual dosis que en la inducción y ATRA en dosis de $25 \text{ mg/m}^2/\text{día}$.
- **TOA**: 0.15 mg/kg/día (dosis máxima 10 mg) de lunes a viernes semanas 1-4; 9-12; 17-20 y 25-28.
- **ATRA**: $25 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ semanas: 1-2; 5-6; 9-10; 13-14; 17-18; 21-22 y 25-26.

Durante la administración del TOA se mantuvieron los mismos cuidados en cuanto a la determinación del QTc y a la realización de la química sanguínea de la fase de inducción.

Posconsolidación

Cuatro semanas después de concluidos los ciclos de consolidación se procedió a continuar el tratamiento de acuerdo con el resultado del estudio molecular practicado en la semana 30 de ese período. Si este fue positivo se repitió a los 15 días y de mantenerse este resultado recibió un tratamiento de rescate con mitoxantrona $6 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ 1 al 4 y citosar $1.5 \text{ g/m}^2/ \text{c}/12\text{h}$ días 1 y 3. El ciclo se repite a las 3-4 semanas de finalizado el primero.

Si el estudio molecular es negativo en la semana 30 se pasó a un período de mantenimiento durante 1 año en que se utilizó:

Mercaptopurina (6MP) 60 mg/m²/día (oral en una sola toma al día).

Metotrexate (MTX) 15 mg/m²/semanal (oral).

ATRA 45 mg/m²/día (durante 15 días cada 3 meses)

Se realizó un estudio molecular al finalizar el mantenimiento programado por 12 meses, después del cuarto refuerzo. Si se mantuvo la remisión molecular se suspendió el tratamiento y se realizó un estudio molecular para el gen PML/RAR α a los dos años de suspendido.

Todos estos pasos se detallan en el esquema (anexo) donde se establece secuencialmente la conducta terapéutica.

Si por el contrario, el estudio molecular resulta positivo, este debe confirmarse en un período de 15 a 30 días y de comprobarse la recaída molecular pasa a tratamiento de recaída.

Criterios evaluativos

- *Remisión completa:* Se definió como la obtención de una médula con celularidad normal, menos del 5 % de células blásticas y ausencia de promielocitos anormales, neutrófilos $>1,5 \times 10^9/L$ y plaquetas $>100 \times 10^9/L$. No se tuvo en cuenta la cifra de hemoglobina o hematocrito, pero el paciente debe mantenerse sin requerimientos transfusionales.
- *Remisión citogenética:* Corresponde a la desaparición de la t (15;17) en aquellos casos que la presentan.
- *Remisión molecular:* Se definió como la desaparición del reordenamiento del gen PML/RAR α .
- *Muerte temprana:* Es la que ocurre en los primeros 21 días de iniciado el tratamiento de inducción.
- *Recaída molecular:* Se definió como la reaparición de un estudio molecular positivo en dos muestras consecutivas de médula ósea, separadas entre sí de 15 a 30 días, en cualquier momento después de concluido el tratamiento de consolidación.

Análisis estadístico

Los datos se recogieron en un modelo de recolección del dato en el momento del diagnóstico y durante la evolución del tratamiento.

La información fue vertida en una base de datos confeccionada con el programa Microsoft Excel de Office 2007. El procesamiento estadístico se realizó con el programa SPSS versión 12.0.0.

Las variables cuantitativas se procesaron utilizando la media y desviación estándar como medida de resumen; para su validación estadística se aplicó el test de t de Student y la correlación de Pearson. Las variables cualitativas se resumieron a

partir de sus frecuencias absolutas y relativas. Su análisis se realizó mediante el test de Chi cuadrado. El nivel de confianza se estableció en el 95 %, con una significación estadística $p \leq 0,05$ para todas las pruebas realizadas. Los resultados se presentan en tablas y gráficos estadísticos.

Aspectos éticos

Se tomaron en cuenta los principios referentes al código de ética de acuerdo con la declaración de Helsinki. A todos los pacientes, padres o tutores se les pidió consentimiento informado. Se garantizó la seguridad y confidencialidad de la información y se les aclaró que los datos derivados de la investigación pudieran ser utilizados con fines científicos y podrían incluirse en publicaciones. El protocolo fue revisado y avalado por el Comité de Ética y el Consejo Científico de la institución.

RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 51 pacientes, 35 adultos y 16 niños; 26 correspondieron al sexo femenino para el 51,0%. La edad promedio de los enfermos fue de 29,7 años, rango de 4 - 67 años. Existió un predominio de la enfermedad en los pacientes adultos (68,6 %).

La mayoría de los pacientes según el conteo de leucocitos al diagnóstico, resultaron de bajo riesgo (66,7 %), mientras que los de alto riesgo representaron el 33,3 % del total. El conteo de leucocitos en los pacientes de riesgo bajo tuvo un valor medio inicial de $3\ 147,1 \times 10^9/L$ y en el grupo de riesgo alto el valor medio fue de $35\ 670,6 \times 10^9/L$. Se evidenció el incremento de los leucocitos durante el transcurso del tratamiento y se detectó como promedio de mayor leucocitosis los días 12,7 para los pacientes de riesgo bajo y 5,3 para los de riesgo alto.

La media de la hemoglobina al diagnóstico fue de 78 g/L con un mínimo de 30 y un máximo de 118 g/L. El conteo de plaquetas se comportó con una media de $22,5 \times 10^9/L$ y llegó a cifras normales a los 28,4 días de tratamiento, como promedio.

El 54,9 % de los pacientes presentaron al diagnóstico coagulación intravascular diseminada, el *test* de paracoagulación se negativizó como promedio a los cuatro días de comenzado el tratamiento de inducción.

La hepatotoxicidad fue el efecto adverso más frecuente; se presentó en 30 pacientes (58,8 %) seguida de la cardiotoxicidad en 12 (23,5 %), dolores óseos 9 enfermos (17,6 %) y en orden decreciente le siguieron el síndrome de diferenciación celular, hipotensión postural, hiperpigmentación de la piel, náuseas, vómitos o ambos, queratoconjuntivitis, manifestaciones acroparestésicas y dolor abdominal.

De los 30 pacientes que presentaron hepatotoxicidad, 29 lo hicieron de forma asintomática. Esta reacción solo se manifestó por aumento de las enzimas hepáticas con una media de la transaminasa glutámico pirúvica (TGP) en 102.1 UI, y de la transaminasa glutámico oxalacética (TGO) en 62.1 UI. La media del día de valor máximo de las transaminasas fue el 11,3 y el día promedio de normalización fue de 19,2; ninguno de estos pacientes requirió suspender el tratamiento. En uno de los enfermos se diagnosticó una infección por virus de la hepatitis C mediante técnicas de PCR.

De los 12 pacientes en los que se demostró prolongación del segmento QTc como expresión de cardiotoxicidad por el TOA; tres salieron del protocolo de forma

definitiva: uno por lesión isquémica del miocardio y dos por arritmias ventriculares. En los otros 9 enfermos se suspendió el tratamiento de forma temporal por un tiempo promedio de 2,5 días hasta lograr una regresión del segmento QTc a valores normales y posteriormente se continuó el tratamiento con la dosis habitual del medicamento. En cuanto a los dolores óseos hubo una incidencia del 17,8 %; este síntoma fue el de mayor significación para los pacientes.

Del total de la muestra solo 4 pacientes (7,8 %) presentaron un síndrome de diferenciación celular. Dos fallecieron por esta causa: uno el día 3 y el otro el día 12 de la inducción, a pesar de que se tomaron todas las medidas de soporte vital; la causa de las muertes fue un cuadro de distrés respiratorio. En los otros 2 enfermos el síndrome se manifestó por aumento de peso, edemas y hepatomegalia dolorosa, cuyos signos de alerta revirtieron en 48 horas con el empleo de esteroides y diuréticos, sin necesidad de suspender el Arsenin®.

Durante la fase de inducción fallecieron 5 pacientes, 3 adultos y 2 niños, que representaron el 9,8 % del total; todos se incluyeron dentro de la categoría de muerte precoz. Las causas de muerte fueron distrés respiratorio en cuatro (7,9 %), dos como consecuencia del síndrome de diferenciación celular, y los otros dos por sufrir una hemorragia pulmonar y hemorragia cerebral, respectivamente (1,9 %).

En los 43 pacientes que continuaron con el tratamiento de inducción con el Arsenin® (84,31 %), la media de remisión hematológica se alcanzó a los 49,2 (rango 30 - 90 días); a los 30 días lograron la remisión 16 pacientes (37,2 %); el día 45, 22 pacientes (51,2 %); el día 60, 4 pacientes (9,6 %) y a los 90 días 1 paciente (2,3 %). Este último presentó una LPM secundaria a un tratamiento con quimioterapia intensiva varios años antes por un linfoma de Hodgkin.

Los pacientes con LPM tratados con el TOA de fabricación nacional tuvieron una probabilidad de supervivencia libre de eventos a los 60 meses, del 90 %, mientras que en los tratados con el protocolo anterior (LPM-03) en que la droga principal fue el ATRA de los laboratorios Roche, esta fue del 77 %, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,41$). La supervivencia global esperada a los 60 meses, a pesar de resultar ligeramente superior en el protocolo con TOA (90,1 %) que en el LPM-2003 (85 %), tampoco resultó estadísticamente significativa ($p = 0,88$) (figura).

Varios de los pacientes que se incluyeron en el estudio llevan más de cuatro años del diagnóstico y con más de dos años con el tratamiento suspendido por haber concluido el esquema terapéutico sin presentar recaídas hematológicas o moleculares. La supervivencia libre de eventos y la supervivencia global a los 60 meses se mantienen igual en el 90 % de los casos.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos concuerdan con otros estudios en que la incidencia de la LPM se incrementa proporcionalmente con la edad hasta los 55 años (rango 20-50), disminuye después de los 60 y es poco frecuente en menores de 10 años^{33, 34}. De forma muy similar se comportó la distribución según el sexo en ambos grupos de edades, donde no existió diferencia significativa, como se describe en la literatura internacional. Es bueno resaltar que no existen muchos estudios a nivel mundial que incluyan tanto pacientes pediátricos como adultos para su caracterización.

El 66,7 % de los pacientes se catalogó como de bajo riesgo por no presentar leucocitosis mayor de $10 \times 10^9/L$ al inicio de la enfermedad. Este resultado guarda relación con trabajos realizados sobre las variantes morfológicas de la LPM, donde se evidencia que existe una variante hipergranular asociada con la t (15,17) que se caracteriza por leucopenia y representa más del 50% del resto de las variantes morfológicas³⁵⁻³⁷.

En todos los pacientes se evidenció un incremento en las cifras de leucocitos en los primeros días de tratamiento; esto confirma la aparición de leucocitosis inducida por el TOA, efecto colateral que ha sido referido por otros investigadores^{7, 24, 38}.

El 54,9% de los enfermos presentaron CID en el momento del diagnóstico, resultados similares a los hallados por otros autores³⁹⁻⁴³. En el 100 % de los pacientes se logró la corrección de los trastornos de la hemostasia en las primeras dos semanas después de comenzado el tratamiento con TOA. Las manifestaciones hemorrágicas severas no fueron frecuentes, solo un paciente falleció a consecuencia de una hemorragia intracraneal en las primeras 48 horas del tratamiento. Los dos enfermos que murieron por hemorragia pulmonar fue a los 8 y 20 días de iniciado el tratamiento. Aunque la trombocitopenia probablemente desempeñó un papel importante en la aparición de este episodio hemorrágico, es preciso señalar que la presencia de CID tuvo un papel fundamental, aunque no se descarta la combinación de otros factores no estudiados, como la hiperfibrinólisis y la proteólisis, descritos en publicaciones actuales sobre la fisiopatología de la coagulopatía en la LPM⁴¹.

Los fenómenos tromboembólicos se han observado con relativa frecuencia en pacientes con LPM³⁹. En nuestro estudio solo un paciente presentó una trombosis venosa profunda en miembros inferiores al día 30 del tratamiento. Los resultados obtenidos enfatizan la importancia de los trastornos de la hemostasia en la enfermedad, particularmente la CID, su repercusión en la evolución clínica, así como la posibilidad de su desaparición durante el tratamiento con TOA sin el uso de otras alternativas terapéuticas^{40, 41}.

La reacción adversa más frecuente fue la hepatotoxicidad en el 58,8% de los pacientes, expresada por aumento de las enzimas hepáticas que normalizaron en un promedio de 19,2 días, ninguno de los pacientes requirió suspender el tratamiento. Recientemente Mathews y col²⁵ publicaron un trabajo donde la hepatotoxicidad también fue la reacción adversa más frecuente en el 33,3% de los enfermos, y el 6,9% de estos pacientes tuvo que suspender el tratamiento por un promedio de 18,2 días (rango 7 - 28 días).

En la mayoría de los estudios se ha observado algún evento cardiovascular como trastornos electrocardiográficos, bloqueo aurículo-ventricular y otros tipos de arritmia relacionados con el uso del TOA^{20, 24, 38, 44}. En la presente investigación la cardiotoxicidad fue la segunda reacción en orden de frecuencia en el 36,36% de los pacientes.

El síndrome de diferenciación celular (SDC)^{22, 23, 45}, también llamado por diferentes autores síndrome de la LPM o del ácido retinoico, es una complicación grave que puede dar al traste con la vida de los pacientes si no se diagnostica y trata precozmente. Del total de pacientes estudiados, solo 4 (7,8 %), desarrollaron este síndrome y dos de ellos fallecieron como consecuencia de un cuadro de distrés respiratorio. Además, podemos afirmar que es menos frecuente este síndrome con el uso del TOA que con el uso del ATRA, según se apreció en el protocolo LPM-2003 realizado en el IHI, donde se presentó en el 16,7 % de los enfermos. Resultados similares se describen por otros investigadores²¹.

El resto de las reacciones se comportó de forma similar a varios estudios multicéntricos, entre las que se destacan la hiperpigmentación de la piel, las náuseas, vómitos o ambos, dolores óseos y manifestaciones acroparestésicas que revirtieron al concluir el tratamiento sin necesidad de suspenderlo ^{20, 24, 25, 38, 44, 46}

Varias investigaciones llevadas a cabo en diferentes centros alrededor del mundo han demostrado el beneficio del TOA como único agente en el tratamiento de los pacientes con LPM de debut donde la RHC ha sido superior al 85 %, comparable con nuestros resultados ^{2, 6, 7, 11, 20, 24, 25, 44, 47, 48}.

El grupo de pacientes clasificados inicialmente como de alto riesgo lograron la RHC más tempranamente que el grupo de bajo riesgo, contrariamente a lo que dice la literatura sobre el mayor número de complicaciones en los pacientes de alto riesgo que pueden retrasar la remisión. Este resultado puede estar relacionado con la administración de forma temprana de las antraciclina en los pacientes con más de $10 \times 10^9/L$ leucocitos, citostático que a lo largo de los años ha sido incluido en múltiples protocolos avalando su eficacia como antineoplásico en combinación con los inductores de la maduración ^{27, 33, 36, 49, 50}

Solo 5 pacientes (9,8 %) fallecieron de forma precoz, 3 adultos y 2 niños. El porcentaje de muerte precoz fue similar al de otros grupos de trabajo ^{7, 39, 41, 44, 51, 52}.

Con este trabajo se pudo comprobar que el Arsenin® producido en el Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM), La Habana, es eficaz en el tratamiento de esta enfermedad y que Cuba se mantiene al nivel de los países más desarrollados y a la cabeza de los países latinoamericanos, siendo una de las naciones pioneras a nivel mundial en el uso del trióxido de arsénico como droga de primera línea en el tratamiento de pacientes con leucemia promielocítica al inicio de la enfermedad y con excelentes resultados.

Agradecimientos

A los doctores Yaima Rodríguez Vitón, *Luis G. Ramón Rodríguez*, Alberto Arencibia Núñez, *Onel Ávila Cabrera*, Adís Gutiérrez Díaz y *Jesús Serrano Mirabal*, por su inestimable aporte en el manejo de los pacientes en las salas de hospitalización. A la Dra. Kalia Lavaut Sánchez, por la realización de los estudios citogenéticos y a la Dra. Rosa M. Lam Díaz, por su valiosa cooperación en el análisis estadístico de los resultados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shen ZX, Chen GQ, Ni JH, Li XS, Xiong SM, Qiu QY, y col. Use of Arsenic Trioxide (As₂O₃) in the Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia (APL): II. Clinical Efficacy and Pharmacokinetics in Relapsed Patients. *Blood*. 1997;89(9):3354-60.
2. Soignet SL, Maslak P, Wang ZG, Jhanwar S, Calleja E, Dardashti LJ, y col. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N Engl J Med*. 1998;339(19):1341-8.

3. Soignet SL, Frankel SR, Douer D, Tallman MS, Kantarjian H, Calleja E, y col. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2001;19(18):3852-60.
4. Hernández Padrón C, Machín García S, Gómez Carril M, Ramón Rodríguez LG, Losada Buchillón R, Agramonte Llanes OM, et al. Uso del trióxido de arsénico (Arsenin ®) en el tratamiento de la leucemia promielocítica en recaída. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [revista en la Internet].* 2007 Abr [citado 2014 Mayo 23] ; 23(1): . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892007000100009&lng=es.
5. Chen GQ, Shi X G, Tang W, Xiong SM, Zhu J, Cai X, y col. Use of Arsenic Trioxide (As₂O₃) in the Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia (APL): I. As₂O₃ Exerts Dose-Dependent Dual Effects on APL Cells. *Blood.* 1997;89(9):3345-53.
6. Powell BL, Moser B, Stock W, Gallagher RE, Willman CL, Stone RM, y col. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710. *Blood.* 2010;116(19):3751-7.
7. Lengfelder E, Hofmann WK, Nowak D. Treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide: clinical results and open questions. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2013;13(9):1035-43.
8. 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(9):2218-24.
9. Iland HJ, Seymour JF. Role of Arsenic Trioxide in Acute Promyelocytic Leukemia. *Current Treat Opt in Oncol.* 2013;14(2):170-84
10. Alimoghaddam K, Ghavamzadeh A, Jahani M, Mousavi A, Irvani M, Rostami S, y col. Treatment of relapsed acute promyelocytic leukemia by arsenic trioxide in Iran. *Arch Iran Med.* 2011 May;14(3):167-9.
11. Rao Y, Li RH, Zhang DQ. A drug from poison: how the therapeutic effect of arsenic trioxide on acute promyelocytic leukemia was discovered. *Sci China Life Sci.* 2013;56(6):495-502.
12. Tallman MS. What is the role of arsenic in newly diagnosed APL. *Best Practice & Research Clinical Haematology.* 2008;21(4): 659-66.
13. Ralph SJ. Arsenic-Based Antineoplastic Drugs and Their Mechanisms of Action. *Met Based Drugs.* 2008;2008 : 260146. doi: 10.1155/2008/260146.
14. Miller WH, Schipper HM, Lee J S, Singer J, Waxman S. Mechanisms of Action of Arsenic Trioxide. *Cancer Res* 2002;62:3893-903.
15. Nasr R, de The H. Eradication of acute promyelocytic leukemia-initiating cells by PML/RARA-targeting. *Int J Hematol.* 2010 Jun;91(5):742-7.
16. Nasr R, Guillemain MC, Ferhi O, Soilihi H, Peres L, Berthier C, y col. Eradication of acute promyelocytic leukemia-initiating cells through PML-RARA degradation. *Nat Med.* 2008 Dec;14(12):1333-42.

17. Nasr R, Lallemand-Breitenbach V, Zhu J, Guillemin MC, de Thé H. Therapy-induced PML/RARA Proteolysis and Acute Promyelocytic Leukemia Cure. *Clin Cancer Res.* 2009;15(20):6321-6.
18. Westervelt P, Brown RA, Adkins D A, Khoury H, Curtin P, Hurd D, y col. Sudden death among patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide. *Blood.* 2001;98(2):266 - 71.
19. Ratnaike RN. Acute and chronic arsenic toxicity. *Postgrad Med J.* 2003;79:391-6.
20. Hernández-Padrón C, Gil-Agramonte M, Espinosa-Martínez E, González-Otero A, Arencibia-Núñez A, Hernández-Ramírez P. Tratamiento de la leucemia promielocítica al inicio de la enfermedad con trióxido de arsénico (ARSENIN®). Informe preliminar. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2011;27(2):267-70.
21. Jiao L, Wang SJ, Zhuang JL, Zhao YQ, Zhou DB, Xu Y, y col. Comparison of efficacy and adverse effects between arsenic trioxide and all-trans retinoic acid in patients with acute promyelocytic leukemia. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2009 Oct;31(5):555-8.
22. Montesinos P, Bergua JM, Vellenga E, Rayón C, Parody R, de la Serna J, y col. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors. *Blood.* 2009;113(4):775-83.
23. Montesinos P, Sanz MA. The Differentiation Syndrome in Patients with Acute Promyelocytic Leukemia: Experience of the Pethema Group and Review of the Literature. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2011;3(1):e2011059. doi: 10.4084/MJHID.2011.059.
24. Lengfelder E, Hofmann WK, Nowak D. Impact of arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 2011;26(3):433-42.
25. Mathews V, George B, Chendamarai E, Lakshmi KM, Desire S, Balasubramanian P, y col. Single-Agent Arsenic Trioxide in the Treatment of Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia: Long-Term Follow-Up Data. *J Clin Oncol.* 2010;28(24):3866-71.
26. Ghavamzadeh A, Alimoghaddam K, Ghaffari S H, Rostami S, Jahani M, Hosseini R, y col. Treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide without ATRA and/or chemotherapy. *Ann Oncology.* 2006;17(1):131-4.
27. Estey E, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Faderl S, Verstovsek S, Jones D, y col. Use of all-trans retinoic acid plus arsenic trioxide as an alternative to chemotherapy in untreated acute promyelocytic leukemia. *Blood.* 2006;107(9):3469-73.
28. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, y col. Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for Acute Promyelocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2013;369(2):111-21.
29. Zhou GB, Zhang J, Wang ZY, Chen SJ, Chen Z. Treatment of acute promyelocytic leukaemia with all-trans retinoic acid and arsenic trioxide: a paradigm of synergistic molecular targeting therapy. *Phil Trans R Soc B* 2007;362:959-71.

30. Lou Y, Qian W, Meng H, Mai W, Tong H, Tong Y, y col. High efficacy of arsenic trioxide plus all-trans retinoic acid based induction and maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Leuk Res.* 2013;37(1):37-42.
31. Chen SJ, Zelent A, Tong JH, Yu HQ, Derre J, Berger R. Rearrangements of the retinoic acid receptor alpha and promyelocytic leukemia zinc finger genes resulting from t(11;17)(q23;q21) in a patient with acute promyelocytic leukemia. *J Clin Invest.* 1993;91:2260-7.
32. Yang WC, Shih HM. The deubiquitinating enzyme USP37 regulates the oncogenic fusion protein PLZF/RARA stability. *Oncogene.* 2013 Oct. 24;32(43):5167-75.
33. Lengfelder E, Hofmann WK, Nolte F. Management of elderly patients with acute promyelocytic leukemia: progress and problems. *Ann Hematol.* 2013;92(9):1181-88.
34. Gregory J, Feusner J. Acute promyelocytic leukemia in childhood. *Curr Oncol Rep.* 2009 Nov;11(6):439-45.
35. Burnett AK, Grimwade D, Solomon E, Wheatley K, Goldstone AH. Presenting white blood cell count and kinetics of molecular remission predict prognosis in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid: result of the Randomized MRC Trial. *Blood.* 1999 Jun 15;93(12):4131-43.
36. Kelaidi C, Ades L, Fenaux P. Treatment of acute promyelocytic leukemia with high white cell blood counts. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2011;3(1):e2011038.
37. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Breccia M, Gallo E, Rambaldi A, y col. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years: results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group. *Blood.* 2010;116(17):3171-9.
38. Wing-Yan AU, Kwong YK. Arsenic trioxide: safety issues and their management. *Acta Pharmacol Sin.* 2008;29(3):296-304.
39. Choudhry A, DeLoughery TG. Bleeding and thrombosis in acute promyelocytic leukemia. *Am J Hematol.* 2012 Jun;87(6):596-603.
40. Falanga A, Russo L, Tartari CJ. Pathogenesis and treatment of thrombohemorrhagic diathesis in acute promyelocytic leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2011;3(1):e2011068.
41. Stein E, McMahon B, Kwaan H, Altman JK, Frankfurt O, Tallman MS. The coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia revisited. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2009;22:153-63.
42. Breen KA, Grimwade D, Hunt BJ. The pathogenesis and management of the coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2011;156: 24-36.
43. Koristek Z, Zak P. Coagulopathy and differentiation syndrome: the main complications of the initial treatment of acute promyelocytic leukemia. *Vnitr Lek.* 2008 Jul-Aug;54(7-8):745-50.

44. Zhou J, Zhang Y, Li J, Li X, Hou J, Zhao Y, y col. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of children with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2012;115(9):1697-702.
45. Frankel SR, Eardley A, Lauwers G, Weiss M, Warrell RPJr. The "Retinoic Acid Syndrome" in Acute Promyelocytic Leukemia. *Ann Intern Med*. 1992;117(4):292-96.
46. Wang ZY, Chen Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. *Blood*. 2008;111(5):2505-15.
47. Sanz MA, Fenaux P, Lo Coco F. Arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia. A review of current evidence. *Haematologica*. 2005;90:1231-5.
48. Mathews V, Chendamarai E, George B, Viswabandya A, Srivastava A. Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia with Single-Agent Arsenic Trioxide. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011;3(1):e2011056. doi: 10.4084/MJHID.2011.056.
49. Paietta E, Andersen J, Racevskis J, Gallagher R, Bennett J, Yunis J, y col. Significantly lower P-glycoprotein expression in acute promyelocytic leukemia than in other types of acute myeloid leukemia: immunological, molecular and functional analyses. *Leukemia*. 1994;8(6):968-73.
50. Bernard J, Weil M, Boiron M, Jacquillat C, Flandrin G, Gemon MF. Acute Promyelocytic Leukemia: Results of Treatment by Daunorubicin. *Blood*. 1973;41(4):489 - 96.
51. Park JH. ATRA plus arsenic gets another "A" in APL. *Blood*. 2012;120(8):1535-6.
52. Leu L, Mohassel L. Arsenic trioxide as first-line treatment for acute promyelocytic leukemia. *Am J Health Syst Pharm*. 2009 Nov 1;66(21):1913-8.

Recibido: Febrero 10, 2014.

Aceptado: Mayo 14, 2014.

Dr. Carlos Hernández Padrón. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, CUBA. Tel (537) 643 8695, 8268. Fax (537) 644 2334. Email: rchematologia@infomed.sld.cu