

Tratamiento de la leucemia promielocítica con trióxido de arsenico y acido trans-retinoico

Treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide and trans-retinoic acid

Dr. Carlos Hernández Padrón

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: en los últimos 25 - 30 años se ha propuesto el tratamiento de la leucemia promielocítica mediante métodos de inducción de la diferenciación celular.

Método : se compararon algunos de los resultados de dos protocolos para el tratamiento de la leucemia promielocítica, el LPM-TOA en el que la droga de primera línea fue el trióxido de arsénico y el LPM-03 con el que se usó el ácido transretinoico y rubidomicina en la inducción a la remisión.

Resultados : con el LPM-TOA la remisión hematológica se logró en el 83,3 % de los pacientes a los 43,22 días como promedio, el síndrome de diferenciación celular se presentó en 6 casos (9,1 %), la sobrevida libre de eventos a los 60 meses fue de 89,26 % al igual que la sobrevida global, debido a que no se presentaron recaídas en el período estudiado; mientras que con el protocolo LPM-03 la remisión hematológica se logró en el 96 % de los pacientes a los 44,35 días; 5 enfermos (10 %) presentaron el síndrome de diferenciación celular, la sobrevida libre de eventos a los 60 meses fue del 75 % y la sobrevida global del 83,3 %. En la comparación de los parámetros no hubo significación estadística, excepto en la sobrevida libre de enfermedad a los 60 meses en que con el LPM-TOA fue del 100 % mientras que con el LPM-03 fue del 78 % ($p=0,001$).

Conclusiones: se comprobó que el arsénico es una opción más para manejar la enfermedad, tanto en la recaída como en los casos de reciente diagnóstico. Con estos resultados, nuestro país muestra cifras de sobrevida libre de eventos a los 5 años del diagnóstico y de curación comparable con los de los países más desarrollados a nivel mundial.

Palabras clave: leucemia promielocítica, ácido transretinoico, trióxido de arsénico.

ABSTRACT

Introduction . In the last 25-30 years the treatment of acute promyelocytic leukemia has been proposed by methods of induction of cell differentiation.

Method . We compared some of the results of two protocols for the treatment of acute promyelocytic leukemia, LPM-TOA in which the first line drug was arsenic trioxide and LPM-03 in which transretinoic acid was used with Rubidomycin in induction to remission.

Results: With LPM-TOA hematologic remission was achieved in 83.3% of patients at 43.22 days on average, the cell differentiation syndrome was present in 6 cases (9.1%), the event free survival at 60 months was 89.26%, as was overall survival, due to the fact that there were no relapses during the study period, whereas with the LPM-03 protocol hematologic remission was achieved in 96% of the patients at 44.35 days; 5 patients (10%) presented the cell differentiation syndrome, the events free survival at 60 months was 75% and the overall survival was 83.3%. In the comparison there was no statistical significance, but not in the disease-free survival at 60 months in which the LPM-TOA was 100% while in the LPM-03 it was 78% ($p = 0.001$).

Conclusions: Arsenic was found to be one more option to manage the disease, both in relapse and in cases of recent diagnosis. With these results, our country shows figures of event-free survival at 5 years of diagnosis and cure comparable to those of the most developed countries worldwide.

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

INTRODUCCIÓN

En los últimos 25 - 30 años se ha propuesto el tratamiento de la leucemia promielocítica (LPM) mediante métodos de inducción de la diferenciación celular^{1,2} .

Con el tratamiento con ácido transretinoico (ATRA) se puede lograr la remisión de la LPM; tanto al inicio de la enfermedad como en aquellos pacientes que previamente había logrado una remisión completa con quimioterapia y con posterioridad tenían una recaída³⁻⁶ .

En Cuba, desde el año 1991, se comenzó a usar este medicamento como droga de primera línea para lograr la remisión hematológica (RH) de la enfermedad y ya con un primer protocolo de tratamiento se logró la RH en el 71,4 % de los pacientes ⁴, con posterioridad se obtuvieron RH por encima del 80 % con diferentes esquemas de tratamiento, en estudios en los que se incluyó un número mayor de pacientes ^{5,7} .

En el año 1997, investigadores chinos destacaron la eficacia del trióxido de arsénico (TOA) para lograr una nueva remisión en pacientes con LPM que se encontraban en recaída ⁸ y, en el año 2000, el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) comenzó a utilizar el TOA de producción cubana en los pacientes que tenían una recaída y con ello se logró una nueva RH de la enfermedad en 8 de los 10 enfermos tratados⁹ .

Al comprobarse la eficacia del TOA en el tratamiento de la LPM en recaída o resistente al ATRA, varios grupos utilizaron el TOA como droga de primera línea en el tratamiento de los 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. Con esto se reportan tasas de RH entre 80 y 100 % logradas entre los 28 y 42 días de tratamiento¹⁰⁻¹⁴.

Una vez más, Cuba se puso al nivel de los países más desarrollados y a la cabeza de los países latinoamericanos, al ser uno de los países pioneros a nivel mundial en el uso del TOA como droga de primera línea en el tratamiento de pacientes con LPM al inicio de la enfermedad y con excelentes resultados^{14,15}.

MÉTODOS

Se realizó una intervención sanitaria en la que se utilizó un grupo de control histórico para evaluar la efectividad del TOA de fabricación nacional en el tratamiento de la LPM de reciente diagnóstico. Como control histórico se tomaron los resultados de los pacientes tratados con el protocolo anterior, el LPM - 03, para comparar algunos de los resultados obtenidos.

Protocolo LPM - TOA

El universo y la muestra quedaron constituidos por 66 pacientes, tanto niños como adultos con el diagnóstico de LPM de reciente diagnóstico, en su forma clásica y la variante microgranular, atendidos en IHI en el periodo comprendido entre octubre de 2008 y diciembre de 2013.

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico morfológico de LPM de reciente diagnóstico, en su forma clásica o la variante microgranular.

Se excluyeron los pacientes con cardiopatía moderada-grave, demostrada al diagnóstico por ecocardiograma, pacientes que se negaron a participar en el estudio.

Salieron del estudio los pacientes con elementos clínicos y de laboratorio de intoxicación por el medicamento, cardiotoxicidad o hepatotoxicidad severa durante el tratamiento o aquellos que expresaron su decisión de por medio de la firma de la historia clínica de no continuar con el tratamiento.

Todas las fases del tratamiento, las dosis y las frecuencias de estos se detallan en el anexo 1, donde se establece secuencialmente la conducta terapéutica.

Protocolo LPM - 03

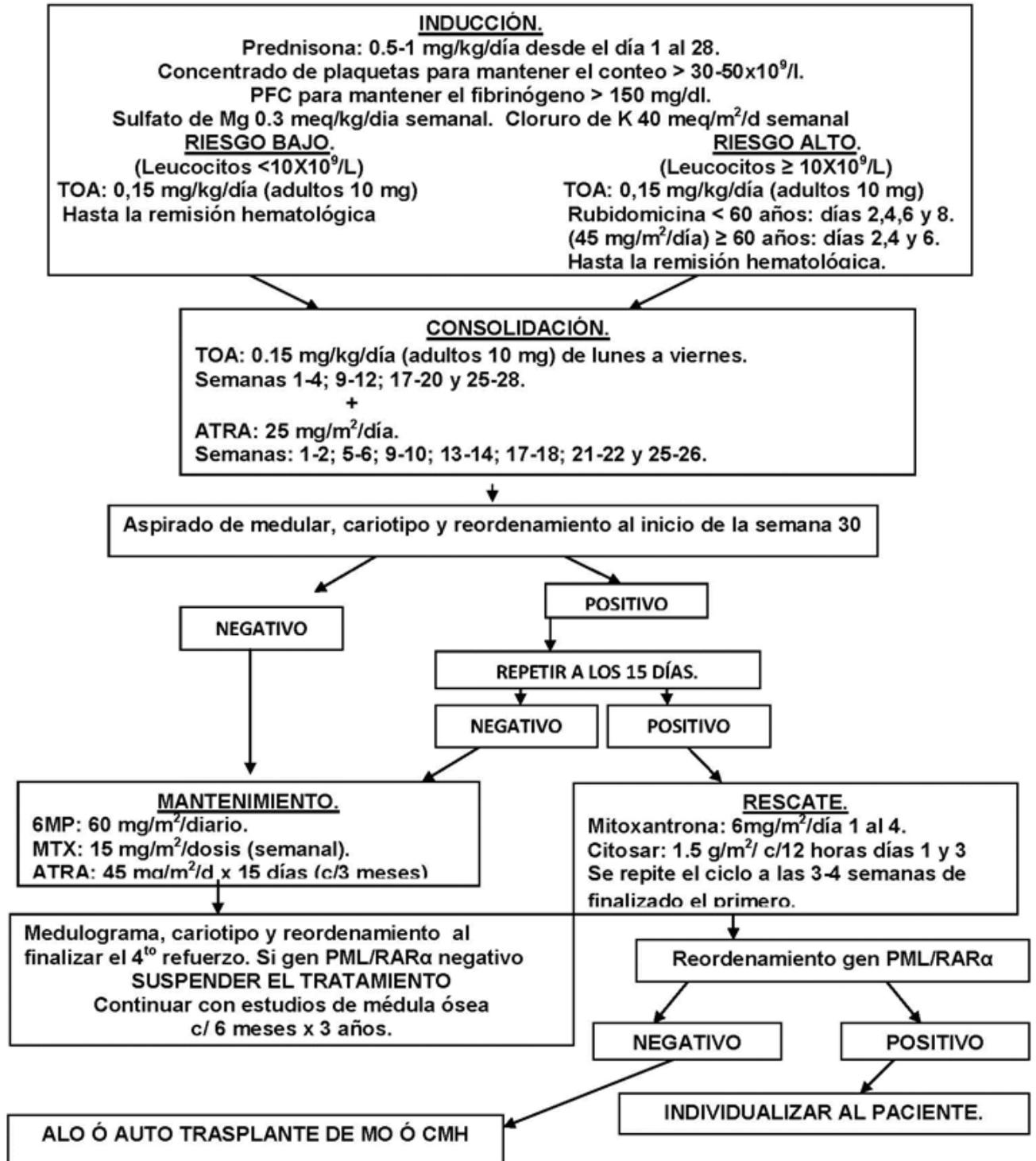
El universo y la muestra quedaron constituidos por 50 pacientes, tanto niños como adultos, con el diagnóstico de LPM, en su forma clásica y la variante microgranular, atendidos en el IHI, en el periodo comprendido entre enero de 2003 y mayo de 2006.

Los criterios de inclusión fueron iguales a los del protocolo LPM - TOA.

Se excluyeron los pacientes que se negaron a participar en el estudio y salieron aquellos que expresaron su decisión de continuar con el tratamiento por medio de la firma de la historia clínica.

ANEXO 1.

TRATAMIENTO DE LA LPM DE DEBUT CON TRIÓXIDO DE ARSÉNICO (TOA).



Todas las fases del tratamiento, las dosis y las frecuencias de estos se detallan en el anexo 2, donde se establece secuencialmente la conducta terapéutica.

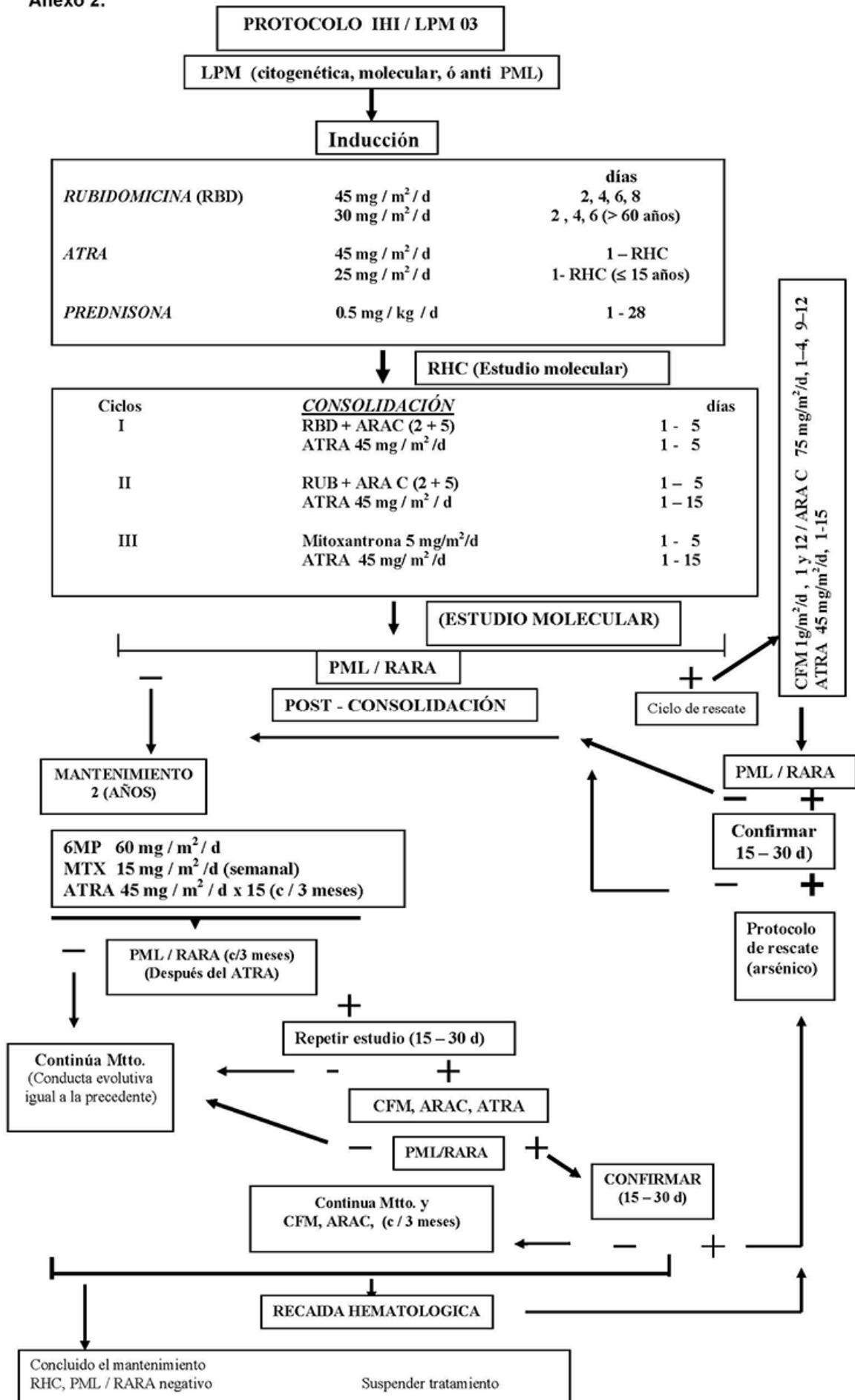
Se consideró como muerte temprana (MT) la ocurrida en el período entre el diagnóstico y el día 21 de iniciado el tratamiento; como sobrevida libre de eventos (SLEv), el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la recaída o muerte del paciente; como sobrevida global (SG), el tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico hasta la muerte del paciente y como sobrevida libre de enfermedad (SLE), el tiempo transcurrido desde la RH hasta la recaída del paciente, ya fuera molecular, citogenética o hematológica.

Análisis estadístico

El tratamiento de los datos se realizó mediante el programa estadístico SPSS versión 15.0 para Windows.

Como medida de resumen para las variables cualitativas se utilizaron las frecuencias absolutas y porcentajes y, para las variables cuantitativas la media y la desviación estándar. Para la estimación de la SG, SLEv y SLE, se empleó el método de Kaplan Meier. Todas las comparaciones se realizaron utilizando la prueba de Breslow, teniendo en cuenta la existencia de entrecruzamiento de las curvas. La prueba de Chi Cuadrado de homogeneidad se empleó para comparar el síndrome de diferenciación celular (SDC) entre ambos protocolos. Para comparar los días para alcanzar la RH entre ambos protocolos se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes. En todos los casos el nivel de significación estadística fue $p \leq 0.05$.

Anexo 2.



RESULTADOS

Protocolo LPM - TOA

El estudio incluyó pacientes niños y adultos, de ambos sexos. La edad promedio de la muestra fue de 30.68 años, con un rango de 5 - 67 años. Existió predominio de la enfermedad en pacientes mayores de 18 años. En cuanto a la distribución por sexos no hubo diferencias en ambos grupos.

La variedad morfológica más frecuente fue la clásica o hipergranular, 60 pacientes (90,9 %), en solo 6 enfermos se presentó la variante microgranular. De acuerdo a la cifra del conteo de leucocitos y de plaquetas en el momento del diagnóstico, 47 pacientes clasificaron en el grupo pronóstico de riesgo de recaída bajo - estándar, los otros 19 en el grupo de alto riesgo. La cifra de leucocitos durante el tratamiento se incrementó por encima de $10 \times 10^9/L$ en 48 pacientes (72,72 %).

La coagulación intravascular diseminada (CID) estuvo presente al diagnóstico de la enfermedad en 40 pacientes.

La prueba de paracoagulación se normalizó con una media de $6,7 \pm 4,83$ días de iniciado el tratamiento

Del total de la muestra seis pacientes (9,09 %) presentaron el SDC; de ellos, tres fallecieron a pesar de que se tomaron todas las medidas de soporte vital a los días 1, 20 y 28, respectivamente; todos a consecuencia de un cuadro de distrés respiratorio. Los otros tres casos se manifestaron con aumento de peso, edema y hepatomegalia dolorosa, que revirtió en 48 horas. Todos se trataron según el protocolo hasta la desaparición o mejoría de la sintomatología sin necesidad de suspender el TOA.

En cuatro pacientes se suspendió el TOA de forma definitiva por las manifestaciones de cardiotoxicidad y continuaron el tratamiento según el protocolo LPM - 03.

Durante la fase de inducción fallecieron siete pacientes; de estos, seis se incluyeron dentro de la categoría de mal pronóstico. Las causas de la muerte fueron hemorragia intracraneal, 2 pacientes; hemorragia pulmonar, uno; distrés respiratorio otro y dos por SDC. El otro fallecido que no se incluyó entre los que tuvieron una muerte temprana murió a causa de un SDC a los 28 días de iniciado el tratamiento.

La RH se obtuvo en 55 pacientes (83,3 % de los 66 pacientes) a los $43,22 \pm 11,29$ días como promedio (rango 30 - 90 días). El paciente que logró la RH el día 90 se catalogó como una leucemia secundaria por el antecedente de haber recibido tratamiento con poliquimioterapia intensiva 4 años antes por un linfoma de Hodgkin. En los pacientes que se logró la RH no hubo que lamentar recaídas o muertes en el período analizado.

La probabilidad de SG a los 60 meses fue de 89,26 %, 59 pacientes se mantienen vivos y sin haber tenido ningún tipo de recaída, 55 que lograron la RH con el protocolo LPM - TOA y los 4 que pasaron al protocolo LPM - 03 que también se incluyeron en este cálculo porque al momento de la suspensión del TOA llevaban más de 28 días recibiendo el medicamento y próximos a lograr la RH, la probabilidad de SLEv y de SLE a los 60 meses fue de 89,26 % y 100 %, respectivamente.

Protocolo LPM - 03

Este protocolo incluyó pacientes, niños y adultos, de ambos sexos. La edad promedio fue de 31,10 años, con un rango de 6 - 84 años; 33 pacientes (66 %) tuvieron más de 18 años.

La variedad morfológica más frecuente fue la clásica o hipergranular, 44 pacientes (88,0 %), en solo seis enfermos se presentó la variante microgranular.

De acuerdo a la cifra del conteo de leucocitos y de plaquetas en el momento del diagnóstico, 41 pacientes (82,0 %) clasificaron en el grupo pronóstico de riesgo de recaída bajo - estándar. La cifra de leucocitos durante el tratamiento se incrementó por encima de $10 \times 10^9/L$ en 31 pacientes (62,0 %).

La CID estuvo presente al diagnóstico de la enfermedad en 30 pacientes (60 %). La prueba de paracoagulación se normalizó como promedio a los $8,1 \pm 5,35$ días de iniciado el tratamiento.

En 5 pacientes se presentó el SDC (10 %) y se trataron según el protocolo. El ATRA se reinició en la dosis habitual una vez que mejoraron o desaparecieron los signos y síntomas del síndrome. No hubo fallecidos a consecuencia de este cuadro.

Seis pacientes tuvieron un cuadro de pseudotumor cerebral, dado por cefalea intensa rebelde al tratamiento habitual y edema de la papila en el fondo de ojo, se presentó en 5 niños y un adulto. A todos se les suspendió el ATRA por un corto período de tiempo, 2 o 3 días, y se tomaron las mismas medidas que con el SDC. En los niños, el ATRA se reinició a la dosis de 25 mg/kg/día hasta la RH.

Ningún paciente salió del protocolo por manifestaciones adversas al medicamento.

Durante la fase de inducción fallecieron dos pacientes adultos que representan el 4,0 % del total, las muertes ocurrieron en un paciente el día 4 por una hemorragia cerebral y el otro el día 20 por una neumonía bacteriana, los dos se incluyeron dentro de la categoría de MT.

La RH se obtuvo en 48 pacientes (96 %) a los $44,35 \pm 9,26$ días como promedio (rango 30 - 90 días). De estos, nueve (18,7 %) tuvieron algún tipo de recaída intratratamiento; todos recibieron tratamiento de rescate, pero a pesar de ello hubo cinco fallecidos (55,5 %), los otros cuatro pacientes lograron una segunda RH y se mantienen en RH completa hasta el momento.

La probabilidad de SG global a los 60 meses fue de 83 %, la de SLEv y de SLE a los 60 meses fue de 75 % y 78 %, respectivamente.

DISCUSIÓN

Desde la última década del siglo XX el ATRA ha sido un elemento que ha revolucionado el manejo de la LPM; con su uso se ha incrementado el número de RH, se ha prolongado la SG y ha aumentado la posibilidad de lograr la curación de los pacientes, tanto de reciente diagnóstico como en el rescate de aquellos que presentan algún tipo de recaída. Estos resultados no se habían alcanzado con ninguno de los tratamientos anteriores¹. A finales del propio siglo XX se comprobó que con el TOA se lograba una nueva RH en aquellos pacientes que tenían una recaída de la

enfermedad¹⁶, y con posterioridad también se demostró su utilidad en lograr la remisión de la enfermedad en los pacientes de reciente diagnóstico con porcentaje similar de remisiones e incluso superior al logrado con el uso del ATRA⁸⁻¹⁰. Actualmente, el TOA es considerado un medicamento efectivo en el tratamiento de la LPM¹⁷, y puede ser utilizado como agente antileucémico único y también en combinación con otras drogas antineoplásicas¹⁸⁻²².

Se pudo comprobar la efectividad del TOA como droga de primera línea en el tratamiento de la LPM de reciente diagnóstico por los resultados de este estudio, los que coinciden con trabajos de prestigiosos centros a nivel mundial que muestran un alto porcentaje de RH y prolongación de la SG²³⁻²⁷.

El porcentaje de pacientes que logró la RH con el protocolo LPM - 03 fue de 96 %, solo dos pacientes fallecieron durante el tratamiento de inducción, resultado similar al de otros investigadores que reportan cifras de RH en sus casos por encima del 90 %^{19,27-30}; al comparar este resultado con el del protocolo LPM - TOA se observó que con el TOA se logró la RH en el 83,3 % de los enfermos tratados, porcentaje menor, pero similar a lo reportado por Ghavamzadeh A y col, que lograron 85,8 % de RC³¹. Es bueno resaltar que desde el punto de vista estadístico no hubo diferencias entre los dos protocolos ($p = 0.06$). Con este resultado se comprueba que el arsénico es una opción más para manejar la enfermedad, tanto en la recaída⁹ como en los casos de reciente diagnóstico¹⁵.

El promedio de días para alcanzar la RH fue similar con ambos protocolos de tratamiento ($43,22 \pm 11,29$ con el LPM-TOA y $44,35 \pm 9,26$ con el LPM-03); con una diferencia de medias fue $-1,136$ (IC 95 %: $-5,21$); $2,93$. Al comparar y analizar ambos resultados, tampoco hubo diferencias significativas desde el punto de vista estadísticos ($p = 0,58$). Sin embargo, a los 30 días de iniciado el tratamiento un número mayor de pacientes (32,7 %) habían logrado la RH con el protocolo LPM-TOA que con el protocolo LPM-03 (18,2 %); esta mayor y más rápida respuesta en los pacientes que recibieron TOA sobre los que son tratados con ATRA ya fue señalada por otros investigadores^{13,23,32,33}. Hay que destacar que con ambos protocolos la mayoría de los pacientes lograron la RH al día 45 de iniciado el tratamiento, 54,1 y 58,2 %, respectivamente. En este punto se puede afirmar que con ambas drogas se logra el principal objetivo del tratamiento de inducción que es la RH, en un período de tiempo similar.

La frecuencia de CID al momento del diagnóstico en los casos del protocolo LPM-TOA fue similar a la reportada por otros autores^{29,31,34-37}; y la prueba de paracoagulación se negativizó como promedio antes de los 7 días de haber iniciado el tratamiento. Un comportamiento similar se observó con el protocolo porcentaje similar a los del protocolo LPM-03, (60 % de CID y negativización de la prueba de paracoagulación a los $8,1 \pm 5,35$ días).

El SDC se presentó en seis pacientes (9,1 %) del protocolo LPM - TOA y en 5 (10 %) del LPM - 03; esta diferencia no tuvo significación estadística ($p=0,87$). Pero, a pesar que cuando se presentó esta complicación en los pacientes tratados con el protocolo LPM - TOA el cuadro clínico fue menos grave que en los tratados con el protocolo LPM - 03, y que en los pacientes de los dos grupos se tomaron las mismas medidas, en los enfermos tratados con el protocolo LPM - TOA fallecieron tres pacientes, incluso uno tardíamente (a los 28 días del tratamiento), mientras que en los 5 enfermos tratados con ATRA que presentaron el síndrome no hubo fallecidos. Los tres enfermos murieron a consecuencia de un cuadro de distres respiratorio y al analizar cada caso en particular no se encontró signo alguno de fallo cardíaco producto de la cardiotoxicidad del tratamiento que pudiera agravar el SDC, los valores máximos del segmento QTc en los electrocardiogramas realizados a estos pacientes fueron 350,

445 y 420 ms, respectivamente y no se encontraron trazados arrítmicos. No se pudo comparar estadísticamente el intervalo en días entre el inicio del tratamiento y la aparición del síndrome, así como su duración entre ambos protocolos porque las n son muy pequeñas.

A diferencia de los protocolos anteriores en que se utilizó el ATRA, con el TOA al no ser un derivado de la vitamina A los pacientes no presentaron cefaleas severas ni el cuadro de pseudotumor cerebral.

Los pacientes tratados con TOA tuvieron una probabilidad de SLEv a los 60 meses mayor (89,26 %) que los tratados con el LPM - 03 (75 %). Este resultado fue debido a que nueve pacientes de los tratados con el protocolo LPM - 03 tuvieron algún tipo de recaída, ya fuera hematológica, citogenética o molecular, todas intratratamiento. No hubo diferencia con significación estadística al comparar ambas curvas ($p=0,24$). Cinco enfermos de los tratados con ATRA que tuvieron algún tipo de recaída fallecieron durante el tratamiento de reinducción a consecuencia de hemorragias graves o sepsis. En ninguno de ellos se pudo lograr una nueva remisión de la enfermedad.

Llama la atención que en el período estudiado no se ha tenido que lamentar ningún tipo de recaída en los pacientes tratados con el protocolo LPM - TOA; y es que según se ha reportado, con el TOA se logra eliminar el clon de células iniciadoras de la leucemia o LICs^{38,39}. Al eliminar dicho clon, se está eliminando la enfermedad mínima residual causante de los diferentes tipos de recaídas de la enfermedad.

La SLEv y SG a los 60 meses en los pacientes tratados con TOA es similar (89,26 %) y superior a la reportada por Ghavamzadeh A y col que fue de $64,4 \pm 4 \%^{31}$. Esto se debe a que no se presentó ningún tipo de recaída en el período estudiado, no así en los tratados con el protocolo LPM - 03 en el que 9 pacientes tuvieron algún tipo de recaída después de haber logrado la RH completa y de estos fallecieron cinco. Debe recordarse que, en el IHI, el inicio del tratamiento es inmediatamente después de realizar el diagnóstico, desde el mismo cuerpo de guardia y por ese motivo coincide la fecha del diagnóstico y la del inicio del tratamiento.

La SLE a los 60 meses fue de 100 % en los pacientes tratados con el protocolo LPM - TOA porque como se ha señalado con anterioridad, en ninguno de los enfermos tratados con este protocolo después de lograr la RH completa se ha tenido que lamentar algún tipo de recaída, mientras que en los tratados con el protocolo LPM - 03 recayeron 9 pacientes, todos adultos, al analizar ambas curvas si hubo significación estadística ($p=0.001$).

Con estos resultados nuestro país muestra cifras de SLEv a los 5 años del diagnóstico y de curación comparables con los de los países más desarrollados a nivel mundial.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Nowak D, Stewart D, Koeffler HP. Differentiation therapy of leukemia: 3 decades of development. *Blood*. 2009;113(16):3655-65.
2. Brown G, Hughes P. Retinoid Differentiation Therapy for Common Types of Acute Myeloid Leukemia. *Leuk Res Treat*. 2012;2012.

3. Mesa JR, Espinosa E, Losada R, Hernández C, Plasencia A, Hernández P. Parotid and central nervous system relapse during complete hematologic remision in acute promyelocytic leukemia. *Haematologica*. 1999;84(6):565-6.
4. Hernandez P, Carnot J, Dorticos E, Espinosa E, González A, Rodríguez I. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: preliminary results in Cuba. *Ann Hematol*. 1992;65(3):121-23.
5. Hernández Ramírez P, Carnot Uría J, Dorticós Balea E, Espinosa Martínez E, González Otero A, Hernández Pérez G, et al. Tratamiento de la leucemia promielocítica con ácido retinoico. *Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter [Internet]*. 1995(Accedido Julio 26, 2016);11(1) : Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol11_1_95/hih06195.htm
6. Wang ZY, Chen Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. *Blood*. 2008;111(5):2505-15.
7. Hernández Ramírez P, Martínez Antuña G, Espinosa Martínez E, Losada Buchillón R, González Otero A, Machín García S, et al . Tratamiento de la leucemia promielocítica con ácido transretinoico y quimioterapia intensiva: Evolución clínica y molecular. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]*. 2002 Ago [citado 2017 Ene 05] ;18(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892002000200002&lng=es.
8. Shen ZX, Chen GQ, Ni JH, Li XS, Xiong SM, Qiu QY, 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(9):3354-60.
9. Hernández Padrón C, Machín García S, Gómez Carril M, Ramón Rodríguez L, Losada Buchillón R, Agramonte Llánes O, et al. Uso del trióxido de arsénico (Arsenin ®) en el tratamiento de la leucemia promielocítica en recaída. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]*. 2007 Abr [citado 2017 Ene 05] ;23(1): . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892007000100009&lng=es.
10. 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(18):3852-60.
11. Tallman MS, Nabhan C, Feusner JH, Rowe JM. Acute promyelocytic leukemia: evolving therapeutic strategies. *Blood*. 2002;99(3):759-67.
12. Estey E, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Faderl S, Verstovsek S, Jones D, et al. 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.
13. 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(24):3866-71.
14. 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.

15. Hernández-Padrón C, Dorticós-Balea E, Machín-García S, Menéndez-Veitía A, González-Otero A, Avila-Cabrera O, et al. Leucemia promielocítica de reciente diagnóstico. Tratamiento con trióxido de arsénico de producción nacional. (ARSENIN®). *Rev Cub Hematol, Inmunol Hemoter* 2014;30(4):346-59.
16. Sun HD, Ma L, Hu XC, Zhang TD. Ai-Lin I treated 32 cases of acute promyelocytic leukemia. *Chin J Integrat Chin West Med.* 1992;12:170-1.
17. 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.
18. Huang H, Qin Y, Xu R, You X, Teng R, Yang L, et al. Combination therapy with arsenic trioxide, all-trans retinoic acid, and chemotherapy in acute promyelocytic leukemia patients with various relapse risks. *Leuk Res.* 2012 Jul;36(7):841-5.
19. Iland HJ, Bradstock K, Supple SG, Catalano A, Collins M, Hertzberg M, et al. All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4). *Blood.* 2012 Aug 23;120(8):1570-80.
20. Park JH. ATRA plus arsenic gets another "A" in APL. *Blood.* 2012;120(8):1535-6.
21. Chen L, Han F, Qu H, Yan H, Ren L, Yang S. Combination therapy with 5-amino-4-imidazolecarboxamide riboside and arsenic trioxide in acute myeloid leukemia cells involving AMPK/TSC2/mTOR pathway. *Pharmazie.* 2013 Feb;68(2):117-23.
22. Chen L, Wang J, Hu X, Xu X. Meta-analysis of all-trans retinoic acid-linked arsenic trioxide treatment for acute promyelocytic leukemia. *Hematology.* 2014 Jun;19(4):202-7. doi: 10.1179/1607845413Y.0000000118.
23. Lou Y, Qian W, Meng H, Mai W, Tong H, Tong Y, et al. 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.
24. Zhang Y, Zhang Z, Li J, Li L, Han X, Han L, et al. Long-term efficacy and safety of arsenic trioxide for first-line treatment of elderly patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Cancer.* 2013 Jan 1;119(1):115-25.
25. Cull EH; AltmanJK. Contemporary Treatment of APL. *Curr Hematol Malig Rep.* 2014 2014;9(2):193-201.
26. Long ZJ; Hu Y; Li XD; He Y; Xiao RZ; Fang ZG; Wang DN; Liu JJ; Yan JS; Huang RW; Lin DJ; Liu Q. ATO/ATRA/Anthracycline-Chemotherapy Sequential Consolidation Achieves Long-Term Efficacy in Primary Acute Promyelocytic Leukemia. *PLoS ONE* 2014;9(8):e104610.
27. Chen L; Wang J; Hu X; Xu X. Meta-analysis of all-trans retinoic acid-linked arsenic trioxide treatment for acute promyelocytic leukemia. *Hematology.* 2014;19(4):202 - 8.
28. Park JH, Tallman MS. Treatment of acute promyelocytic leukemia without cytotoxic chemotherapy. *Oncology (Williston Park).* 2011 Jul;25(8):733-41.
29. Pagoni M, Garofalaki M, Panitsas F, Manola K, Psarra K, Economopoulos P, et al. Acute Promyelocytic Leukemia: an Experience on 95 Greek Patients Treated in the All-Trans-Retinoic Acid Era. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011;3 (1):2011053.

30. Masetti R, Vendemini F, Zama D, Biagi C, Gasperini P, Pession A. All-trans retinoic acid in the treatment of pediatric acute promyelocytic leukemia. *Exp Review of Anticancer Ther.* 2012;12(9):1191-204.
31. Ghavamzadeh A; Alimoghaddam K; Rostami S; Ghaffari SH; Jahani M; Iravani M; Mousavi SA; Bahar B; Jalili M. Phase II Study of Single-Agent Arsenic Trioxide for the Front-Line Therapy of Acute Promyelocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29(20):2753-57.
32. Alimoghaddam K. A Review of Arsenic Trioxide and Acute Promyelocytic Leukemia. *IJHOSCR.* 2014;8(3):44-54.
33. Coombs CC; Tavakkoli M; Tallman MS. Acute promyelocytic leukemia: where did we start, where are we now, and the future *Blood Cancer J.* 2015;5(e304).
34. Breen KA, Grimwade D, Hunt BJ. The pathogenesis and management of the coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2011;156: 24-36.
35. Tallman M, Lo-Coco F, Kwaan H, Sanz M, Gore S. Clinical roundtable monograph. Early death in patients with acute promyelocytic leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2011 Feb;9(2):1-16.
36. Shindo M, Ikuta K, Addo L, Ito S, Fujiya M, Torimoto Y, et al. Successful Control of Disseminated Intravascular Coagulation by Recombinant Thrombomodulin during Arsenic Trioxide Treatment in Relapsed Patient with Acute Promyelocytic Leukemia. *Case Rep Hematol.* 2012;2012:908196.
37. Li J; Zhu H; Hu J; Mi J; Chen S; Chen Z. Progress in the treatment of acute promyelocytic leukemia: optimization and obstruction. *Int J Hematol* 2014;100:38-50.
38. Ito K, Bernardi R, Morotti A, Matsuoka S, Saglio G, Ikeda Y, et al. PML targeting eradicates quiescent leukaemia-initiating cells. *Nature.* 2008 Jun 19;453(7198):1072-8.
39. dos Santos GA; Kats L; Pandolfi PP. Synergy against PML-RARa: targeting transcription, proteolysis, differentiation, and self-renewal in acute promyelocytic leukemia. *J Exp Med.* 2013;210(13):2793-802.

Recibido: diciembre 29, 2016.
Aceptado: diciembre 30, 2016.

Dr. Carlos Hernández Padrón. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, CUBA. Email: rchematologia@infomed.sld.cu