

Evaluación hepática en pacientes con leucemia promielocítica tratados con el protocolo LPM-TOA

Hepatic evaluation in patients with promyelocytic leukemia treated with
the LPM-TOA protocol

Carlos Hernández Padrón^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-7625-1864>

Misael González Rivero¹ <https://orcid.org/0000-0002-9932-4894>

Yamilé Quintero Sierra¹ <https://orcid.org/0000-0002-6872-4326>

Yusleidy Concepción Fernández¹ <https://orcid.org/0000-0003-1916-2336>

Adrián Romero González¹ <https://orcid.org/0000-0002-5029-9616>

Ivis Macia Pérez¹ <https://orcid.org/0000-0002-9037-6823>

Yuribet Borges Moreno¹ <https://orcid.org/0000-0002-6555-144X>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: rchematologia@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Con el protocolo LPM-TOA para el tratamiento de la leucemia promielocítica se obtienen excelentes resultados, se prolonga la sobrevida global y es posible la curación de los enfermos. En la de inducción a la remisión se utilizan dos drogas, una antraciclina y trióxido de arsénico, y en la consolidación los enfermos reciben de nuevo una dosis elevada de arsénico.

Objetivo: Evaluar la toxicidad hepática tardía en pacientes con leucemia promielocítica tratados según el protocolo LPM-TOA.

Métodos: Se realizó estudio longitudinal prospectivo que incluyó 20 pacientes tratados con dicho protocolo, todos con más de dos años de haberlo suspendido. Se revisaron las historias clínicas para evaluar mediante los valores iniciales y evolutivos de las enzimas hepáticas, la función hepática inicial y evolutiva. Se determinó el índice de Ritis para predecir evolución a la cronicidad de existir daño hepático.

Resultados: Hombres y mujeres se presentaron con la misma frecuencia y la media para la edad del sexo masculino fue 36,39 y para el femenino 39, con desviación estándar de $\pm 14,02$ y $\pm 9,43$, respectivamente. La variedad morfológica más frecuente fue la hipergranular, el promedio del índice de Ritis fue de solo 1,006 con desviación estándar de 0,745.

Conclusiones: No hubo evidencias clínica ni enzimática de toxicidad hepática tardía en los pacientes estudiados.

Palabras clave: leucemia promielocítica; trióxido de arsénico; protocolo LPM-TOA; índice de Ritis; daño hepático.

ABSTRACT

Introduction: With the LPM-TOA protocol for the treatment of acute promyelocytic leukemia, excellent results are obtained, overall survival is prolonged and the patients are cured, in the induction to remission two drugs are used, an anthracycline and arsenic trioxide, and in consolidation the patients again receive a high dose of arsenic.

Objective: To assess late liver toxicity in patients with promyelocytic leukemia treated according to the PML-TOA protocol.

Methods: A prospective longitudinal study was carried out that included 20 patients treated with this protocol, all with more than two years of having suspended treatment. The clinical histories were reviewed and by means of the initial and evolutionary values of liver enzymes, the initial and evolutionary liver function was evaluated and the Ritis index was determined to predict evolution to chronicity if there is liver damage.

Results: Men and women presented with the same frequency and the mean age for males was 36.39 and for females it was 39, with a standard deviation of ± 14.02 and ± 9.43 respectively. The most frequent morphological variety was hypergranular, the average Ritis index was only 1.006 with a standard deviation of 0.745.

Conclusions: There was no clinical or enzymatic evidence of late liver toxicity in the patients studied.

Keywords: promyelocytic leukemia; arsenic trioxide; LPM-TOA protocol; Ritis index; liver damage.

Recibido: 01/06/2021

Aceptado: 05/07/2021

Introducción

Desde el punto de vista clínico, la leucemia promielocítica (LPM) representa una urgencia médica con alta mortalidad por hemorragia, coagulación intravascular diseminada (CID) y fibrinólisis. No obstante, con el tratamiento oportuno y específico, puede lograrse la remisión de la enfermedad con una sobrevida prolongada y posible curación de la misma.^(1,2)

Hasta finales de la década de los ochenta, era considerada como la forma más temible y mortal de las LMA, pero con la introducción de nuevos métodos de diagnóstico y tratamiento se convirtió en el subgrupo de mayor tasa de remisiones completas y curaciones. Entre los elementos fundamentales se citan la identificación de una aberración cromosómica específica en más de 95 % de los pacientes, dada por la t(15,17) y el gen de fusión PML-RAR α , así como también la introducción de un inductor de la maduración celular, el ácido trans-retinoico (ATRA), en el tratamiento de quienes la padecen.^(3,4)

En los últimos 25 - 30 años se ha propuesto el tratamiento de la LPM con ATRA. El ATRA permite lograr la remisión tanto al inicio de la enfermedad como lograr una nueva remisión en aquellos pacientes, que de manera previa, habían logrado remisión completa con quimioterapia y tenían recaída.⁽⁵⁾

En el año 1997, investigadores chinos destacaron la eficacia del trióxido de arsénico (TOA) para lograr una nueva remisión en enfermos que presentaban una recaída, ellos alcanzaron una nueva remisión en 14 de 15 pacientes adultos con LPM con la utilización del TOA en infusión endovenosa a razón de 10 mg/día.⁽⁶⁾

Del mismo modo, múltiples estudios demostraron la eficacia en el rescate de dichos pacientes, al comprobar la eficacia del TOA en el tratamiento de la LPM en recaída o resistente al ATRA.^(7,8)

Por otra parte, varios grupos utilizaron el TOA como droga de primera línea en el tratamiento de 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 estos esquemas de tratamiento reportaron tasas de remisión hematológica entre 80 y 100 % logradas entre los 28 y 42 días de iniciado el tratamiento.⁽⁹⁾

La acción del TOA sobre el promielocito leucémico no es citotóxica, sino que por diferentes mecanismos afecta numerosas vías de señales de transducción intracelular y de esta forma altera la función de las células e inducen a su apoptosis. También degrada la proteína de fusión producto del gen PML/RAR α , la cual ocasiona el bloqueo de los genes responsables de la diferenciación mieloide. Por otra parte, el TOA a concentraciones menores induce la diferenciación celular.^(9,10)

Estudios aleatorios en Italia y Reino Unido, demostraron que en pacientes con LPM de bajo riesgo, la combinación de TOA y ATRA es superior al tratamiento estándar con ATRA y antraciclinas.^(11,12)

En el año 2000, el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) comenzó a utilizar el TOA de producción cubana, en pacientes que tenían recaída y con ello se logró una nueva remisión hematológica de la enfermedad en 8 de los 10 enfermos tratados,⁽¹³⁾ En el año 2007 se confeccionó el protocolo LPM - TOA para el tratamiento de la enfermedad en el que se utilizaba el TOA como droga de primera línea en el tratamiento desde el inicio de la enfermedad. De esta forma 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 y con excelentes resultados.⁽¹⁴⁾

Es conocida la hepatotoxicidad de las antraciclinas y de los componentes arsenicales, que puede presentarse de forma inmediata, mediata y tardía, y ser de carácter irreversible, con consecuencias a mediano y largo plazo que pueden comprometer la vida del paciente. En el protocolo LPM -TOA, estos dos grupos de medicamentos son utilizados en el manejo de los pacientes y a mediano plazo, desde el punto de vista clínico los enfermos no han presentado sintomatología hepática de importancia.

Teniendo en cuenta el efecto hepatotóxico de las antraciclinas y de los compuestos arsenicales se decidió evaluar la toxicidad hepática tardía en pacientes adultos con LPM tratados según el protocolo LPM-TOA.

Métodos

Se realizó un estudio longitudinal prospectivo en el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI), en el período comprendido entre julio de 2017 y julio de 2019, en el que se realizaron estudios enzimáticos a pacientes con LPM tratados con el protocolo LPM-TOA, con dos años o más de haber recibido el tratamiento.

El universo estuvo constituido por 53 pacientes mayores de 18 años de edad, de ambos sexos con diagnóstico clínico, morfológico y molecular de LPM tratados con el protocolo LPM-TOA, con dos años o más de haber concluido el tratamiento, seguimiento en consulta externa y que manifestaron estar de acuerdo en participar en la investigación a través de consentimiento informado. Se excluyeron aquellos pacientes fallecidos.

La muestra estuvo constituida por 20 pacientes seleccionados por muestreo no probabilístico, según criterio del investigador.

Las fuentes de información secundarias fueron la historia clínica general y la microhistoria. La información se resumió en una planilla de recolección de datos, que constituyó la fuente primaria. Luego dicha información se vertió en una base de datos utilizando el Microsoft Office Excel 2010 y se procesó por medios y métodos computarizados. El investigador fue el responsable del llenado de la documentación con el máximo de calidad y fidelidad de la información. Toda la información fue revisada y clasificada para ser sometida después a las distintas etapas de análisis estadísticos.

Se utilizaron los métodos propios de la estadística descriptiva utilizando como estadígrafos la determinación de frecuencias absolutas y relativas como porcentajes,

la media y desviación estándar. El tratamiento estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS versión 20.0 para Windows.

Atendiendo al valor que tiene para predecir evolución a la cronicidad en las enfermedades del hígado se calculó el índice de Ritis, que consiste en la razón entre los niveles de TGO/TGP.⁽¹⁵⁾

Se parte de que la TGP es una enzima que se encuentra toda en el citoplasma y la TGO solo el 60%, mientras que el 40% se encuentra dentro de los organelos citoplasmáticos. Una elevación superior de la TGP sobre la TGO con índice menor que 1 indica enfermedad hepática aguda con tratamiento, y al contrario una elevación superior de la TGO respecto a la TGP con índice superior a 2, indica mayor probabilidad de evolución a la cronicidad al ser expresión de un daño más profundo en el hepatocito. El índice entre 1 y 2 tiene menor valor. Además, se prefijaron los valores de R entre 0 y 1 y en la medida que estén más cercanos a 1 la predicción fue mayor, en los casos más cercanos al 0 se expresa que el valor de las enzimas al inicio no permite predecir su valor evolutivo. Como elemento final el valor p superior a 0,05.

Fueron considerados los principios expuestos en la declaración de Helsinki del año 2013, basado en estos, el investigador tuvo en cuenta el respeto a las personas encuestadas. Se les solicito su colaboración a través del consentimiento informado, considerando su autonomía y se cuidó la confidencialidad de la información aportada, además del compromiso de honestidad y respeto a la veracidad de los resultados de la investigación.

Resultados

Se incluyeron 20 pacientes con edades comprendidas entre 19 y 62 años, agrupados en cinco grupos de edad (Tabla 1). El grupo más representado fue entre 30 y 39 años con nueve enfermos. El sexo tuvo una distribución homogénea, 50 % el masculino y 50 % el femenino.

Tabla 1 - Distribución de los pacientes estudiados según edad y sexo

Grupo de edad(años)	Masculino		Femenino		Total	
	No.	%	No	%	No	%
18-29	1	5	-	-	1	5
30-39	5	25	4	20	9	45
40-49	2	10	2	10	4	20
50-59	1	5	4	20	5	25
≥ 60	1	5	-	-	1	5

La variedad morfológica más frecuente fue la hipergranular, 18 pacientes, 90 % del total de los casos.

La función hepática inicial y evolutiva se muestra en la tabla 2.

Tabla 2 -Estadísticos descriptivos de la función hepática inicial y evolutiva (n=20)

Parámetro	Edad	TGP inicial	TGO inicial	GGT inicial	TGP evolutiva	TGO evolutiva	GGT evolutiva
Mínimo	19,0	17,0	19,7	32,2	6,0	7,0	7,0
Máximo	62,0	244,0	304,0	480,0	42,0	50,0	60,0
Media	37,80	97,201	91,360	107,075	16,350	20,050	17,750
Mediana	33,50	94,500	63,500	75,900	15,000	21,000	15,500
Rango	43	227,0	284,3	447,8	36,0	43,0	53,0
Desviación típica	11,972	52,5030	76,1245	99,5563	9,4494	10,6449	13,7721
Varianza	143,326	2756,569	5794,934	9911,457	89,292	113,313	189,671
Curtosis	-0,061	2,007	1,934	10,859	1,461	1,804	5,447
Asimetría	0,740	0,906	1,455	3,025	1,205	1,063	2,364

TGP: transaminasa glutámico pirúvica; TGO: transaminasa glutámico oxalacética, GGT: Gammaglutamiltransferasa

La tabla 3 muestra la función hepática de los pacientes antes y después de recibir el protocolo LPM-TOA. Los valores iniciales y evolutivos de las enzimas repetidas en el tiempo difieren. Este resultado que confirma la experiencia clínica de que el arsénico no deja secuelas de lesión hepática a largo plazo.

Tabla 3 -Comparación de los resultados de pruebas de función hepática

Prueba de función hepática	Antes Promedio (DS)	Después Promedio (DS)	Diferencia simple entre promedios	Prueba de rangos con signo de Wolcoxon
TGP	97,2 (52,5)	16,35 (9,44)	80,85	0,000
TGO	91,36 (76,12)	20,05 (10,64)	89,31	0,000
GGT	107,07 (99,55)	17,75 (13,77)	89,32	0,000

El promedio del índice de Ritis fue solo 1,006 con una desviación estándar de 0,745; lo que es coherente con menor probabilidad de evolución a la cronicidad del daño que se expresó al inicio del tratamiento (tabla 4).

Tabla 4 -Valor de las enzimas hepáticas en la etapa evolutiva

Enzima hepática	R	R cuadrada	Error típico de la estimación	P
TGP evolutiva a partir de TGP inicial	0,358	0,128	9,06	0,121
TGO evolutiva a partir de TGO inicial	0,159	0,023	10,81	0,527
GGT evolutiva a partir de GGT inicial	0,081	0,007	14,10	0,734

TGP: transaminasa glutámico pirúvica; TGO: transaminasa glutámico oxalacética, GGT: Gammaglutamiltransferasa

Discusión

El tratamiento de la leucemia promielocítica con TOA está considerado como una muy buena alternativa terapéutica tanto para los pacientes con diagnóstico reciente como en el rescate de aquellos que presentan algún tipo de recaída de la enfermedad.^(16,17)

En nuestra investigación la edad promedio para el sexo masculino fue de 36,39 ±14,02 años y para el sexo femenino 39 ±9,43. Predominó la enfermedad en los pacientes entre los 30-39 años; hallazgos que apoyan la mayor incidencia de la enfermedad en esta etapa de la vida, por otra parte, se aprecia un descenso luego de los 60 años. No obstante, la edad constituye un factor pronóstico relevante ya que los mayores de 60 años tienen peor evolución debido a comorbilidades frecuentes en esta etapa de la vida. De forma similar ocurrió con el sexo, de manera que no existió diferencia significativa y se correspondió con lo descrito por otros investigadores, quienes encontraron una distribución homogénea en hombres y mujeres.^(18,19)

En cuanto a la variedad morfológica, la mayoría de los pacientes presentaron la variedad hipergranular. Varios autores han mostrado que el 96 % de los pacientes portadores de LPM presentaron una morfología hipergranular,^(20,21) resultados similares a los de este estudio. Sin embargo, las dos formas, la hipergranular o clásica y la variante o microgranular, tienen el mismo significado diagnóstico.⁽²²⁾

Miller y otros refirieron que la variante hipergranular está asociada con la t(15,17), que se caracteriza por presentarse con leucopenia y que representa más de 50 % del resto de las variantes,⁽²³⁾ resultados que concuerdan con los de esta serie.

El advenimiento del TOA en el manejo de la LPM ha aumentado la posibilidad de lograr la curación de los pacientes, tanto en la enfermedad de reciente diagnóstico como en el rescate de aquellos que presentan algún tipo de recaída; sin embargo, la gran toxicidad del arsénico es bien conocida. Según la literatura, las reacciones adversas hepáticas se observan con la elevación de transaminasas, fosfatasa alcalina, y bilirrubina entre 15 y 20 % de los pacientes, resultados similares a los de esta serie.^(24,25)

En el estudio, en cuanto a la función hepática de los pacientes antes y después de recibir el protocolo LPM-TOA, se pudo observar que los valores iniciales y evolutivos de las enzimas hepáticas repetidas en el tiempo difieren, resultado que confirma la experiencia clínica de que el arsénico no deja secuelas de lesión hepática a largo plazo.

Campos-Cortés y otros reportaron un caso clínico de un hombre de 23 años de edad, con LPM y translocación t(15;17), que presentó recidiva molecular de la enfermedad que fue tratado con TOA, donde las reacciones adversas más frecuentes fueron la hiperleucocitosis (50,5%), alteraciones cardiovasculares (prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular y torsión de puntas) y elevación de las transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina (15 a 20 %).⁽²⁶⁾No obstante, concluyeron que los pacientes con recidiva clínica de LPM tienen una elevada tasa de remisión-curación cuando reciben TOA como tratamiento, resultados similares a los de esta investigación.

Otros investigadores también exploraron la toxicidad hepática del TOA donde registraron que la hepatotoxicidad se presentó en 64,7 % de los enfermos y que solo fue expresada por el aumento de las enzimas hepáticas, las que se normalizaron antes de culminar el tratamiento y en ninguno de los pacientes fue preciso suspender el TOA,⁽²⁷⁾resultados que concuerdan con los de esta investigación.

Del mismo modo *Suárez Beyrías* y otros, en estudio de tipo observacional, descriptivo y transversal con 17 adultos con LPM, con el fin de evaluar la eficacia del tratamiento de inducción con TOA, obtuvieron la remisión hematológica completa en 82,4 % de sus pacientes a los 42,2 días como promedio, y que las reacciones adversas que predominaron fueron la hepatotoxicidad y los dolores óseos, el aumento de las enzimas hepáticas se presentó en 44,7 % de los casos,⁽²⁸⁾resultados similares a los de este estudio.

Niu y otros, mostraron que la hepatotoxicidad se presentó en 63,7% (7/11) de los pacientes tratados con TOA en primera línea, mientras que en los del grupo de

pacientes refractarios al tratamiento con ATRA, se observó hepatotoxicidad en 15 de los 47 pacientes (32 %).⁽²⁹⁾

Mathews y otros, en estudio realizado para demostrar que con el TOA utilizado en el tratamiento de la LPM de reciente diagnóstico, se obtenían remisiones prolongadas de la enfermedad con mínima toxicidad, encontraron que la hepatotoxicidad fue la reacción adversa más frecuente (33,3 %) y que 6,9 % de estos pacientes tuvieron que suspender el tratamiento por 18,2 días (rango 7-28 días)⁽³⁰⁾ como promedio, además se asoció la hepatotoxicidad a una mutación homocigótica del gen MTHFR A1298C vinculado al metabolismo del medicamento a nivel hepático, presente en el 60,3% de los casos.

En relación con el valor del índice de Ritis para predecir una evolución a la cronicidad en las enfermedades del hígado, los valores obtenidos permitieron concluir que los pacientes tienen menores probabilidades de evolución a la cronicidad que se expresó al inicio del tratamiento.

En la muestra estudiada no se detectaron signos de compromiso hepático, a pesar de que los pacientes recibieron según el protocolo LPM - TOA drogas hepatotóxicas durante el tratamiento. Esto pone de manifiesto que el cuidado en la evaluación hepática y monitoreo de la función hepática de forma sistemática durante la terapia garantiza la curación del enfermo sin secuelas hepáticas.

La edad, el sexo y la variedad morfológica que presentaron los pacientes se corresponde con lo reportado en la literatura nacional e internacional. En el grupo estudiado no hubo evidencias clínica ni enzimática de toxicidad hepática tardía por el arsénico administrado según el protocolo LPM - TOA, y el aumento de las enzimas hepáticas durante la fase de inducción no influyeron en la función hepática actual.

Referencias bibliográficas

1. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, Lowenberg B, Fenaux P, Estey EH, et al. Management of acute promyelocytic Leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net. *Blood*. 2017;113(9):1875-91.
2. Ablain J. Revisiting the differentiation paradigm in acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2011;117(22):5795-802.
3. Ramos Peñafiel CO, Castellanos Sinco H, Montaña E, Martínez Murillo C, Lavielle P, García Vidrios V. Experiencia del tratamiento de la leucemia promielocítica aguda (LAP) en el Hospital General de México: protocolo LAP 2001. *Rev Hematol Mex*. 2009;10(2):57.
4. Talman MS, Andersen JW, Schiffer CA. Clinical description of 44 patients with acute promyelocytic leukemia who developed the retinoic acid syndrome. *Blood*. 2018;95(1):90-5.
5. Brown G, Hughes P. Retinoid Differentiation Therapy for Common Types of Acute Myeloid Leukemia. *Leuk Res Treat*. 2012;2(01):12.
6. 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.
7. Ercilla-Liceaga M, Andueza-Granados K, FernándezGonzález I, Barcia-Romero MJ. El trióxido de arsénico en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda. *Rev. Farm Hosp*. 2016;27(2):93-100.
8. Land 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. *Blood*. 2017;120(8):1570-80.
9. Powell BL, Moser B, Stock W, Gallagher RE, Willman CL, Stone RM, et al. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710. *Blood*. 2018;116(19):3751-7.
10. Coombs CC, Tavakkoli M, Tallman MS. Acute promyelocytic leukemia: where did we start, where are we now, and the future. *Blood Cancer Journal*. 2015;5:1-9.
11. Ganzel C, Douer D. Extramedullary disease in APL: a real phenomenon or not? *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2014;27:63-8.

12. National Cancer Institute: PDQ® Adult Acute Myeloid Leukemia Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. [Internet]. 2015 Jul-Sep [acceso 21/05/2020];31(3):323-32. Disponible en: www.cancer.gov/types/leukemia/hp/adult-aml-treatmentpdq.
13. Hernández Padrón C, Machín García S, Gómez Carril M, Ramón Rodríguez L, Losada Buchillón R, AgramonteLlánes 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 [acceso 21/05/2020];23(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086402892007000100009&lng=es.
14. Hernández-Padrón C, Dorticós-Balea E, Machín-García S, Menéndez-Veitía A, González-Otero A, Ávila-Cabrera O, et al. Leucemia promielocítica de reciente diagnóstico. Tratamiento con trióxido de arsénico de producción nacional. (ARSENIN®). Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2014;30(4):346-59.
15. Montoya Segura F, Solano C JR. Aminotransferasas (Importancia de las Aminotransferasas y su cociente en Hepatopatías). RevMed de Costa Rica.1980;(470) 3-5: XLVII
16. Grimwade D, Jovanovic JV, Hills RK, Nugent EA, Patel Y, Flora R, et al. Prospective minimal residual disease monitoring to predict relapse of acute promyelocyticleukaemia and direct pre-emptive arsenic trioxide therapy. J ClinOncol. 2019;27(22):3650.
17. Ghavamzadeh A, Alimoghaddam K, Rostami S, Ghaffari SH, Jahani M, Iravani M, et al. Phase II study of single-agent arsenic trioxide for the front-line therapy of acute promyelocytic leukemia. J ClinOncol.2015;29(20):2753-7.
18. Lo-Coco F, Cicconi L, Breccia M. Current standard treatment of adult acute promyelocytic leukemia. BJH.2016;(172):841-54.
19. Breen KA, Grimwade D, Hunt BJ. The pathogenesis and management of the coagulopathy of acute promyelocyticleukaemia.British Journal of Haematology. 2012;156(1):24-36.
20. Breccia M, Latagliata R, Cannella L. Early hemorrhagic death before starting therapy in acute promyelocytic leukemia: Association with high WBC count, late diagnosis and delayed treatment initiation. Haematologica.2016;95:853-4.

21. Sanz MA, Montesinos P. How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2014;123(18):2777-82.
22. Wang ZY, Chen Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. *Blood*. 2017;111(5):2505-15.
23. Miller W, Schipper H, Lee J, Singer J, Waxman S. Mechanisms of action of arsenic trioxide. *Cancer Res*. 2002;62:3893-903.
24. Iland H, Collins M, Bradstock. Use of arsenic trioxide in remission induction and consolidation therapy for APL ALLG APLM. *Lancet Haematology*. 2015;2:357-66.
25. Burnett A, Russell N, Hills R, Bowen D, Kell J, Knapper S et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncology*. 2015;6:1295-305.
26. Campos-Cortés A, Nájera-Martínez J, Uriarte-Duque J, García-Castillo C. Trióxido de arsénico en leucemia promielocítica aguda. *Rev. Sanid Milit Mex*. 2016;70:148-51.
27. Chendamarai E. Role of minimal residual disease monitoring in acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide in frontline therapy. *Blood*. 2012;119(15):3413-9.
28. Suárez Beyrías L C, Noa Tamayo Y, Rodríguez Reyes I, Hernández Galano G, de la Uz Ruesga BO. Tratamiento con trióxido de arsénico en pacientes con leucemia promielocítica aguda. *MEDISAN*. 2014; 18(1):26.
29. Niu C, Yan H, Yu T. Studies on treatment of acute promyelocytic lymphoma with arsenic trioxide: remission induction, follow up, and molecular monitoring in 11 newly diagnosed and 47 relapsed acute promyelocytic leukemia patients. *Blood* 1999; 94: 3315-24.
30. Mathews V, George B, Lakshmi KM, Viswabandya A, Bajel A, Balasubramanian P. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: durable remissions with minimal toxicity. *Blood*. 2006;107(7):2627-32. DOI: <https://10.1182/blood-2005-08-3532>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses

Contribución de autoría

Conceptualización: *Carlos Hernández Padrón.*

Curación de datos: *Carlos Hernández Padrón, Misael González Rivero.*

Análisis formal: *Carlos Hernández Padrón, Yamilé Quintero Sierra, Yusleidy Concepción Fernández, Adrián Romero González, Ivis Macia Pérez, Yuribet Borges Moreno.*

Investigación: *Carlos Hernández Padrón, Misael González Rivero, Yamilé Quintero Sierra, Yusleidy Concepción Fernández, Adrián Romero González, Ivis Macia Pérez, Yuribet Borges Moreno.*

Metodología: *Carlos Hernández Padrón.*

Supervisión: *Carlos Hernández Padrón, Yamilé Quintero Sierra.*

Redacción - borrador original: *Misael González Rivero.*

Redacción - revisión y edición: *Carlos Hernández Padrón, Yamilé Quintero Sierra.*