

El trióxido de arsénico en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda

M. ERCILLA LICEAGA, K. ANDUEZA GRANADOS, I. FERNÁNDEZ GONZÁLEZ,
M. J. BARCIA ROMERO

Servicio de Farmacia. Hospital Donostia. Edificio Aránzazu. San Sebastián

Resumen

El trióxido de arsénico ha retomado interés en la terapéutica oncohematológica. A raíz de diferentes estudios, que son citados en este trabajo, ha sido aprobado por la FDA y la EMEA para la inducción a la remisión y tratamiento de consolidación en la leucemia promielocítica aguda en pacientes refractarios al tratamiento con ácido trans retinoico y antraciclinas.

En esta revisión, además de exponer brevemente los recursos terapéuticos de los que disponemos para hacer frente a la enfermedad, se pretende profundizar en las características del fármaco, así como la eficacia demostrada en diferentes estudios.

Palabras clave: Trióxido de arsénico. Leucemia promielocítica aguda. Estudios de eficacia.

Summary

Arsenic trioxide has drawn renewed interest in onco-haematological therapy. Based on a number of studies quoted in this paper, it has been approved by FDA and EMEA for remission induction and consolidation therapy of acute promyelocytic leukaemia in patients refractory to treatment using trans-retinoic acid and anthracyclines.

In addition to briefly discuss available therapeutic resources against this disease, this review attempts to provide an in-depth view of this drug's characteristics and efficacy, as shown in several studies.

Key words: Arsenic trioxide. Acute promyelocytic leukaemia. Efficacy studies.

INTRODUCCIÓN

Características generales de la enfermedad

La leucemia aguda mieloide (LAM), es una enfermedad que presenta una incidencia de 3/100.000 habitantes /año, y representa entre el 80 y 85% de las leucemias agudas de adulto (1). La leucemia promielocítica aguda (subtipo LAM-M3), representa un 10-15% de los casos de LAM en adultos (2). Es el único subtipo de LAM en la que existen diferencias significativas en la incidencia en relación con la raza, siendo más frecuente en pacientes de origen latino (24% de todas las LAM) que en el resto de razas (8,3% de las LAM) (3). La enfermedad se caracteriza por un bloqueo en la diferenciación de las células progenitoras de la línea mieloide en su fase promielocítica. Clínicamente cursa con problemas hematológicos masivos como la coagulación intravascular diseminada con un elevado porcentaje de mortalidad.

La causa de este bloqueo radica en una traslocación cromosomal t (15-17) que fusiona el gen de la leucemia promielocítica (PML) situado en el cromosoma 15 con el gen del receptor α del ácido retinóico (RAR α) situado en el cromosoma 17 (4-8). El gen resultante de esta fusión codifica una proteína quimérica PML-RAR α cuyo papel trascendental en el bloqueo de la diferenciación (9,10) ha sido demostrado, así como su potencial carcinogénico (11-14).

Abordaje terapéutico

Tratamiento de primera línea

En la década de los 80 la quimioterapia era la única alternativa de tratamiento pero la introducción del ácido trans retinoico (ATR) en la terapéutica, revolucionó en los 90 el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda (LPA).

Recibido: 03-09-2002
Aceptado: 27-01-2003

Correspondencia: Miren Ercilla Liceaga. Servicio de Farmacia. Hospital Donostia, edif Aránzazu. Paseo Dr. Beguiristáin s/n. 20014 San Sebastián, Guipúzcoa. e-mail: afarmaci@chdo.osakidetza.net

El ATR (ligando natural del receptor α del ácido retinoico) supone el primer ejemplo de la llamada "terapia de diferenciación" ya que actúa induciendo la diferenciación de las células malignas hasta el final, de forma que éstas pierden su capacidad de proliferación.

En la actualidad, el tratamiento de primera línea de la LPA en pacientes recién diagnosticados es (15):

—Terapia de inducción con ATR $\pm$ quimioterapia (habitualmente antraciclinas $\pm$ citarabina); el objetivo es alcanzar la remisión completa (RC) hematológica caracterizada por ausencia de sintomatología clínica de LPA, hemoglobina > 10 g/dL, neutrófilos $> 1,5 \cdot 10^9/L$, plaquetas $> 100 \cdot 10^9/L$, médula ósea normocelular o moderadamente hipocelular con bajo porcentaje de promielocitos ($< 5\%$), y ausencia de células leucémicas.

—Terapia de consolidación con quimioterapia. El objetivo de esta terapia es erradicar la totalidad de los clones de células leucémicas. La técnica RT-PCR (*reverse transcriptase polimerasa chain reaction*) permite medir la ausencia de la proteína quimérica PML-RAR α , y es un método eficaz para detectar enfermedad residual mínima en pacientes con aparente remisión.

—Terapia de mantenimiento con ATR.

Gracias a la introducción del ATR, la esperanza de vida de esta enfermedad ha aumentado de forma considerable (16). El riesgo de recaída en pacientes que inicialmente alcanzan RC ha disminuido de un 70-80% en los 80 a un 12-30% según diferentes estudios a partir de los 90 (17,18). Sin embargo, la mayoría de estos pacientes en recaída, pierden la sensibilidad al ATR y a la quimioterapia, y requiere otras alternativas terapéuticas.

Tratamiento de segunda línea (15)

—Retratamiento con ATR $\pm$ quimioterapia.

—Trasplante autólogo y/o alogénico: la utilidad del trasplante autólogo de células madre PML-RAR α negativas como primera opción es limitada debido a la elevada probabilidad de recidiva. Dado los buenos resultados que se obtienen con otros tratamientos, sólo debe considerarse su elección tras la segunda remisión (2). El trasplante alogénico presenta menor riesgo de recaída que el autólogo por realizarse a partir de médula sana, pero presenta el inconveniente de la elevada mortalidad asociada al trasplante.

—Trióxido de arsénico (TA): el arsénico se ha venido usando en medicina durante miles de años, y su uso se ha mantenido en la medicina tradicional asiática hasta nuestros días. En Occidente cayó en desuso en la primera mitad del siglo XX y se ha mantenido únicamente para el tratamiento de alguna enfermedad tropical. Sin embargo, el interés en los arsenicales ha resurgido gracias a diferentes estudios realizados en China (19-23), que demuestran la eficacia de los arsenicales en la LPA, ampliamente confirmada *a posteriori* en EE.UU., tal y como veremos más adelante.

A raíz de estos descubrimientos, en la actualidad, el TA se ha convertido en alternativa terapéutica importante en pacientes refractarios al tratamiento con ATR y quimioterapia.

INDICACIÓN

El trióxido de arsénico (Trisenox[®]) fue aprobado por la FDA (25 de septiembre de 2000) para la inducción a la remisión y tratamiento de consolidación en pacientes con LPA refractarios, o con recaída al tratamiento con ATR y antraciclinas, y cuya enfermedad se caracteriza por la presencia de la traslocación t (15-17) o la expresión del gen de PML-RAR α (24,25). El 5 de marzo de 2002 fue aprobado por la EMEA para la misma indicación.

DOSIFICACIÓN

—En el tratamiento de inducción, se administra una dosis de 0,15 mg/kg/día hasta remisión en médula ósea, durante un máximo de 60 días.

—El tratamiento de consolidación comienza a las 3-6 semanas del final del periodo de inducción, también con una dosis de 0,15 mg/kg/día, administrando un máximo de 25 dosis en un periodo de tiempo mínimo de cinco semanas (24,25).

La dosificación y administración en pacientes pediátricos se realiza de la misma forma.

MECANISMO DE ACCIÓN

Tal y como ocurrió con el ATR, el TA se ha comercializado antes del conocimiento exacto de su mecanismo de acción.

Así como el ATR induce la diferenciación de las células leucémicas, en estudios realizados *in vitro*, se ha comprobado que el TA induce a concentraciones elevadas apoptosis y a bajas concentraciones una diferenciación parcial de las células (26).

Los mecanismos por los que se rige la apoptosis están siendo estudiados. Parece ser, que esta apoptosis selectiva de las células leucémicas está mediada por la activación de caspasas 1 y 3; Soignet y cols. (27) observaron que la apoptosis era coincidente con el aumento de expresión de cistein proteasas (caspasas) y la conversión de los precursores inactivos en activos.

En los últimos años, diferentes autores han ido clarificando las vías por las que actúa el TA:

—Shao y cols. (28), observaron que el TA induce apoptosis (sin diferenciación) en líneas celulares tanto sensibles como resistentes al ATR. A su vez, el TA inducía la pérdida de la proteína quimérica PML-RAR α , en diferentes líneas celulares (línea NB4 de la LPA sensible a ATR, subtipo de NB4 resistente a ATR, células leucémicas sanguíneas obtenidas de pacientes, etc.).

—Gianni y cols. (29), observaron *in vitro* la sinergia existente entre el ATR y el TA. En células NB4 resistentes a arsénico, la presencia de ATR+TA, aceleraba la diferenciación e inducía apoptosis. En células NB4 resistentes a ATR, la adición de TA aumentaba el porcentaje de células que sufrían apoptosis. Estos datos sugieren, que no hay resistencia cruzada y abren la posibilidad de un posible tratamiento combinado de TA y ATR en la práctica clínica.

—Wang y cols., en estudios *in vitro* realizados con arsénico y melarsoprol (derivado orgánico del arsénico), demostraron que la apoptosis mediada por el arsénico también se daba en otro tipo de líneas celulares, no siendo necesaria la expresión de las proteínas PML y PML-RAR α propias de la LPA (30). Este hecho ha sido confirmado por otros estudios en los que se ha demostrado que el TA induce apoptosis en otras muchas líneas celulares, tanto de tumores hematológicos como de tumores sólidos. Es el caso de líneas celulares leucémicas mieloides y linfoides HL60 y U937 (31,32), así como de tumores sólidos (vejiga, ovario, estómago, pulmón, etc.), siendo las líneas celulares de vejiga las más sensibles (33-35).

ENSAYOS CLÍNICOS

Estudios de eficacia (Tablas I y II)

El interés por el arsénico resurge a finales de los 60 principios de los 70, gracias a la labor de investigadores de la Universidad de Harbin (China), en la búsqueda de posibles agentes anticancerosos en la medicina tradicional china, interés que les llevó a la identificación del arsénico como posible fármaco; mediante *screening* en pacientes con diferentes tumores, se vio que los pacientes con LPA respondían particularmente bien.

—El primer estudio importante se realizó en Harbin, donde 72 pacientes con LPA (30 sin tratamiento previo y 42 con tratamiento previo de ATR y quimioterapia en recaída), recibieron TA, obteniéndose remisión completa en 22 de los 30 no tratados previamente (73%) y 22 de los 42 tratados previamente (52%). En 32 de los 72 pacientes hubo seguimiento de 3 años en los que no se observó ningún caso de intoxicación por arsénico (20).

—Sin embargo, el gran impulso a la investigación del TA viene gracias al estudio realizado por el grupo de Shangai (21), que confirmará los resultados anteriores.

En dicho estudio, Shen y cols. estudiaron un total de 15 pacientes con LPA, todos previamente tratados y resistentes a la terapia de ATR más quimioterapia. Todos recibieron una dosis de 10 mg de TA en infusión i.v. de 2-3 horas hasta completa remisión, que fue obtenida en 14 de los 15 pacientes. Tras 14 meses de seguimiento, sólo 4 pacientes tuvieron recaída, de los cuales 2 volvieron a alcanzar remisión completa y 2 murieron al poco tiempo.

—Estos datos fueron completados en un estudio multicéntrico posterior (23) aumentando el reclutamiento de pacientes previamente tratados con ATR y quimioterapia

a 47 e incluyendo un total de 11 pacientes sin ningún tratamiento previo. Se les administró dosis de 10 mg/día en infusión de 2-3 horas durante 6 semanas, con un segundo ciclo tras 7 días de descanso si fuera necesario, hasta RC. Tras RC, los pacientes fueron sometidos a terapia de consolidación, con tres protocolos diferentes, (quimioterapia sólo, TA sólo, o combinación de ambos).

- Cuarenta de los 47 tratados (85%) obtuvieron RC, en una media de 31 días, y una dosis media acumulada de 310 mg de TA. Cuatro murieron de hemorragia cerebral al comienzo. De los 47, 31 se trataron con TA, 11 con TA + quimioterapia y 5 con TA + ATR. El tiempo libre de enfermedad se evaluó en 33 pacientes. Tras un seguimiento medio de 17 meses (rango 1-48 meses), el TLE estimado de 1 y 2 años fue del 63,6 y 41,6% respectivamente. Sólo se evaluó la presencia de la proteína quimérica PML-RAR en RC tras tratamiento con TA en 15 casos. Catorce de ellos seguían siendo positivos, en el momento inmediato a la remisión. Dos más pasaron a ser PML-RAR- tras terapia de mantenimiento con TA.

- Ocho de los 11 no tratados (73%) obtuvieron RC en una media de 35 días (rango 30-36 días) y una dosis media acumulada de 295 mg. Tras la RC, 5 recibieron quimioterapia de mantenimiento y 3 TA, uno de los cuales tras dos ciclos se pasó al grupo de quimioterapia. Tras un seguimiento medio de 12 meses (rango 8-20 meses), en el momento de la publicación, los ocho siguen en RC. La respuesta citogenética se evaluó en 5 pacientes. En el momento de la RC, sólo uno de ellos fue PML-RAR-, ascendiendo la proporción a 4 pacientes tras mantenimiento con TA.

—En octubre de 1997, un grupo de Nueva York realizó el primer estudio piloto en occidente (27). Se incluyeron 12 pacientes, todos ampliamente tratados previamente, de los cuales 11 alcanzaron RC (un paciente murió de hemorragia intracraneal).

La dosis administrada fue de 0,06-0,20 mg/kg/día en infusión de 2-4 horas en los 6 primeros pacientes, estableciéndose en 0,15 mg/kg/día tras la introducción de pacientes pediátricos. Tras alcanzar RC, se les sometió a tratamiento de consolidación con TA comenzando a las 3-6 semanas de RC, en ciclos de 25 días (0,15 mg/kg/día) con un máximo de 6 ciclos durante 10 meses. Todos tuvieron al menos un ciclo de consolidación, cuatro pacientes tuvieron 3 ciclos, dos 4 ciclos y uno 5 ciclos.

No se observó toxicidad acumulada de arsénico más que en un paciente, que sufrió una neuropatía periférica reversible. La duración media de tratamiento en los 11 pacientes fue de 33 días (rango 2-39 días) y la dosis media acumulada de TA de 360 mg (rango 160-515 mg). La RC se alcanzó en una media de 47 días (rango 24-83 días) del inicio del tratamiento.

—Tras este estudio piloto, en abril de 1998 comienza en EE.UU. un estudio fase II, abierto, no comparativo multicéntrico con 40 pacientes previamente tratados con ATR + quimioterapia en recaída (36). Cuarenta pacientes, 21 en primera recaída y 19 en segunda fueron tratados un

Tabla I. Eficacia clínica en % de remisiones completas alcanzadas en diferentes estudios

	<i>Nº pacientes</i>	<i>Nº RC</i>	<i>% RC</i>	<i>Dosis media acumulada (mg)</i>	<i>Nº de días necesarios para alcanzar RC</i>
Zhang et al, 1996 (20)					
PT	42	22	52%		
NPT	30	22	73%		
Shen et al, 1996 (21)					
PT	15	14	93,3%		
Niu et al, 1999 (23)					
PT	47 -31 TA -11 TA+Q -5 TA+ATR	40 -26 (83,9%) -9 (81,8%) -5 (100%)	85%	310	31
NPT	11 -7 TA -4 TA+Q	8 -6 (85,79%) -2 (50%)	73%	295	35
Soignet et al, 1997 (27)					
PT	12	11	92%	360 (160-515)	47 (24-83)
Soignet et al, 2001 (36)					
PT	40	34	85%		59
C. therap, 2000 (24,25,37)					
PT: -adultos	35	25	28/40		53 (28-85)
-niños	5	3	(70%)		

PT: previamente tratados; NPT: no previamente tratados; Q: quimioterapia.

Tabla II. Evaluación de la supervivencia y respuesta citogenética en diferentes estudios

Niu et al, 1999 (23)	TLE	PT: evaluado en 33 pacientes. Tras seguimiento medio de 17 meses, el TLE estimado a 1 y 2 años fue de 63,6 y 41,6% respectivamente PT: evaluado en 8 pacientes. Tras un seguimiento medio de 12 meses, todos siguen en RC en el momento de la publicación
	R. citogenética (por RT-PCR)	PT: evaluado en 15 pacientes en el momento inmediato a la remisión. Solamente 1/15 pasó de ser PML-RAR+ a ser PML-RAR- al alcanzar RC. Tras tratamiento de mantenimiento la proporción ascendió a 3/15 NPT: evaluado en 5 pacientes. 4/5 pasaron de ser PML-RAR+ al inicio, a ser PML-RAR- tras terapia de mantenimiento
Soignet et al, 2001 (36)	TS estimado	Evaluado en los 40 pacientes. El TS de 18 meses es del 66% de los pacientes
	TLE estimado	Evaluado en los 34 pacientes en RC. El TLE de 18 meses es del 56% de los pacientes
	R. citogenética (por RT-PCR)	Evaluado en 29/34 pacientes en RC. Veinticinco (86%) pasaron de ser PML-RAR+ al inicio a ser PML-RAR- tras terapia de consolidación
Cell Therapeutics, 2000 (24,25,37)	TS estimado	Evaluado en los 40 pacientes. Tras una media de 484 días de seguimiento (16 meses), 27/40 (67,5%) siguen vivos
	TLE estimado	Evaluado en los 28 pacientes en RC. Tras una media de 484 días de seguimiento (16 meses), 3/28 (10,7%) siguen en RC
	R. citogenética (por RT-PCR)	Evaluado en todos los pacientes (40 pacientes): 27/40 (67,5%) pasaron de ser PML-RAR+ al inicio a ser PML-RAR- tras inducción y consolidación 22 de los 28 (78,5%) pacientes en RC tras el tratamiento pasaron a ser PML-RAR- tras inducción y consolidación

máximo de 60 dosis hasta RC con un ciclo de consolidación en 32 de ellos comenzando a las 3-4 semanas. Dieciocho de los pacientes en RC recibieron a su vez ciclos de mantenimiento.

• Treinta y cuatro pacientes (85%) alcanzaron RC. Un 86% de los pacientes en los que se midió la conversión de la proteína quimérica PML-RAR α por RT-PCR se negativizó tras la terapia de consolidación.

A los 18 meses, el porcentaje de pacientes libre de enfermedad fue del 56% y el porcentaje de supervivencia del 66%.

—En el año 2000 Trisenox® fue aprobado por la FDA, para la inducción de remisión y consolidación de pacientes con LPA refractarios al tratamiento con ATR y antraciclinas, en pacientes cuya enfermedad se caracteriza por la presencia de la traslocación t (15-17) o expresión de la proteína quimérica PML-RAR α . Para ello, *Cell Therapeutics* presentó los resultados de un estudio multicéntrico realizado con 40 pacientes refractarios al tratamiento con ATR + quimioterapia (24,37). Se les administró una dosis de 0,15 mg/kg/día en infusión i.v. de 1-2 horas, hasta la desaparición de las células leucémicas en médula ósea hasta un máximo de 60 días, con un tratamiento de consolidación comenzando a las 3-6 semanas de 25 dosis adicionales en un periodo mayor a 5 semanas en 31 de los pacientes.

Veintiocho de los 40 pacientes (70%) alcanzaron RC en un tiempo medio de 53 días (rango 28-85). Tres de los 5 niños (todos mayores de 5 años) alcanzaron RC. Tras la inducción y consolidación, del total de los pacientes, 16 recibieron Trisenox® como terapia de mantenimiento y en 15 se realizó trasplante de médula. El resultado fue más favorable para los pacientes que dejaron de tomar ATR antes del último año (75% de RC frente a un 50%). Tras una media de seguimiento de 484 días (rango 280-755), 27 de los 40 pacientes seguían vivos. Además 23 de los 28 pacientes que respondieron, seguían en RC tras un tiempo medio de seguimiento de 483 (rango 280-755) días. En el 79% de los pacientes con RC se negativizó el gen PML-RAR α .

Estudios de dosificación

—Shen y cols. (38), decidieron evaluar la eficacia clínica del TA con una dosificación de 0,08 mg/kg/día al observar que con la dosis convencional (0,15 mg/kg/día) se alcanzaban niveles plasmáticos 2 ó 3 veces mayores a los necesarios para inducir apoptosis.

- A un total de 20 pacientes con LPA en primera recaída, se les administró TA 0,08 mg/kg/día en infusión de 1-2 horas durante 28 días, con un segundo ciclo tras 14 días en caso necesario. Todos recibieron tratamiento de consolidación con quimioterapia (hidroxiurea o daunorrubicina-citarabina). En este grupo 16 del los 20 pacientes (80%) alcanzaron RC con una dosis media acumulada de 140 mg. Tras un ciclo, 2 pacientes murieron por hemorragia intracraneal en fase temprana. Dos no respondieron. En el momento de RC todos continuaban siendo PML-RAR α positivos.

- En el grupo con dosis convencional, se incluyeron 47 pacientes de los cuales 40 (85,1%) alcanzaron RC en un tiempo medio de 31 días. Cuatro pacientes murieron y 3 no respondieron al tratamiento. La dosis acumulada de TA fue de 310 mg. De los 15 examinados por RT-PCR, 14 fueron PML-RAR α positivos.

En cuanto al estudio de supervivencia, los parámetros TS y TLE fueron estimados mediante el método de Kaplan y Meier. El TS a los 24 meses en el grupo con dosis convencional fue del 50,24% (SD = 10,25%) frente al 61,55% (SD = 15,79%) obtenido en el grupo con baja dosis (P = 0,2875). El TLE a los 24 meses en el grupo con dosis convencional fue del 41,62% (SD = 9,95%) frente al 49,11% (SD = 15,09%) obtenido en el grupo con baja dosis (p = 0,7146). La diferencia entre los dos grupos en TS y TLE no fue significativa.

Este estudio concluye que el TA a bajas dosis puede ser igual de eficaz que la dosis convencional, con la consecuente reducción de los efectos tóxicos, asumiendo por supuesto la necesidad de seguir su estudio en profundidad.

Eficacia comparada con ATR

En 1999, Hu y cols. (39) (perteneciente al grupo de Shanghai), realizaron un estudio retrospectivo en su centro, de seguimiento a largo plazo de los pacientes diagnosticados de LPA entre 1988 y 1998, con el objetivo de determinar de forma adecuada los factores pronósticos, y el uso racional del ATR, quimioterapia, y TA en el tratamiento de la LPA.

El TA se utilizó en el tratamiento de pacientes en recaída a partir de 1994, con una dosis de 10 mg/día hasta RC, un máximo de 60 días, seguido de una fase de consolidación con o sin quimioterapia.

De un total de 120 pacientes, 46 sufrieron recaída tras un rango de 5-38 meses desde la remisión. La terapia tras la recaída, consistió en ATR + quimioterapia (n = 14) o TA con o sin quimioterapia (n = 32).

Se alcanzó una nueva remisión en el 90,6% de los pacientes tratados con TA, y en un 7,1% de los pacientes tratados con ATR + quimioterapia (P < 0,05).

En resumen, la eficacia clínica del TA ha sido confirmada por diferentes estudios con una tasa de RC que varía entre el 52 y 93% (20,21).

En la actualidad, la investigación con el TA está siguiendo diferentes líneas. Tal y como hemos dicho, se ha demostrado que hay cierta sinergia entre ATR y TA *in vivo* e *in vitro*, por lo tanto, se están realizando ensayos clínicos en fase III que evalúan la eficacia del tratamiento combinado de ATR y quimioterapia con y sin TA en pacientes no tratados. Dichos resultados no han sido aún publicados.

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS

Los procesos cinéticos del TA no han sido estudiados en profundidad, tal y como refiere la propia FDA previo a la autorización de su comercialización (40,41). Los parámetros farmacocinéticos han sido investigados en pacientes con LPA (n = 12), con neoplasias hematológicas avanzadas (n = 12) y con tumores sólidos avanzados (n =

22) (42). En dichos estudios, se midió la concentración de arsénico total en plasma.

Nueve de los 12 pacientes con LPA fueron tratados con dosis de TA comprendidos entre 0,12 y 0,18 mg/kg/día. La concentración plasmática máxima (C_{máx}) tras infusión de 4 horas se situó entre 18 y 40 ng/ml. El tiempo para alcanzar la C_{máx} fue de 1 a 4 horas y la vida media del fármaco se situó entre 19 y 197 horas.

Se observó un aumento progresivo de las concentraciones plasmáticas con las dosis sucesivas, siendo las C_{máx} a la semana de tratamiento de 2 a 5 veces mayores que el primer día. El estado de equilibrio estacionario se alcanzó durante la segunda semana con concentraciones de 50 a 125 ng/ml.

La biodisponibilidad oral del TA se desconoce, pero tal y como se ha comentado anteriormente, esta vía de administración no es viable por su toxicidad gastrointestinal.

Ya en el torrente sanguíneo, se une a la hemoglobina en un 96% (21) y se distribuye por el organismo.

Como bien es sabido, el arsénico se acumula en tejidos como uñas, pelo, médula ósea, por contener proteínas con abundantes grupos sulfhidrilo, alcanzándose niveles 5-7 veces superiores al principio, pero sin sobrepasar normalmente los niveles máximos (3µg/g) (21) y disminuyendo progresivamente tras la suspensión del tratamiento. También se acumula en hígado, corazón y pulmón.

No se ha observado que atravesase la barrera hematoencefálica.

El metabolismo del arsénico inorgánico se da en el hígado e implica una primera reducción del arsénico pentavalente a trivalente, seguida de una dimetilación del arsénico trivalente por metil transferasas, siendo las reacciones de metilación reversibles. El arsénico trivalente es el metabolito más activo, siendo los derivados mono y dimetilados menos tóxicos.

Las vías por las que se da el metabolismo del TA en humanos no han sido descritas y se desconoce el porcentaje de metabolitos activos e inactivos excretados. Se sabe que la principal vía de excreción es el riñón, junto con la biliar. Según diferentes estudios, la cantidad de arsénico excretado en orina está entre el 1 y 8% de la dosis total diaria (21). Sin embargo, tras alcanzar el estado de equilibrio estacionario (8-10 días), el porcentaje de arsénico excretado en orina en 24 horas asciende al 60% de la dosis total diaria (42). Por lo tanto, la acumulación de arsénico es un aspecto a tener en cuenta, y más conociendo las propiedades carcinogénicas del arsénico inorgánico.

REACCIONES ADVERSAS

La gran toxicidad del arsénico es bien conocida. En intoxicaciones agudas, el principal efecto es una gastroenteritis hemorrágica, con náuseas, vómitos, diarrea, y una deshidratación muy intensa que puede llevar a la muerte. En intoxicaciones crónicas, (por ejemplo ocupacionales), los efectos más comunes son los dermatológicos; también

produce toxicidad en médula ósea y diferentes tipos de neoplasias.

Las reacciones adversas más importantes del TA en el tratamiento de la LPA son:

Hiperleucocitosis (recuento de leucocitos mayor de 10.000/µl)

Este efecto se observa por encima del 50% de los pacientes, en la mayoría de estudios citados. Se instaura de forma rápida, a la semana del inicio del tratamiento, y en principio no es motivo para la suspensión del tratamiento, ya que se resuelve tras la remisión, aunque en algún caso ha conducido a infarto cerebral y muerte (43).

Efectos adversos cardiovasculares

En la mayoría de los estudios se ha observado alguna reacción cardiovascular, como anomalías en el electrocardiograma, bloqueo auriculoventricular, diferentes tipos de arritmias, etc.

Según la ficha técnica, en un estudio multicéntrico con 40 pacientes, se observó alargamiento del intervalo QT en 16 pacientes (38%), entre las semanas 1 y 5 desde el inicio del tratamiento, normalizándose a las 8 semanas del final del tratamiento. Un paciente experimentó una arritmia ventricular de *Torsade de pointes* y 2 pacientes disritmias ventriculares.

Sin embargo, en otro estudio prospectivo en fase II (44), el 100% de los pacientes (de un total de 8 pacientes) tuvieron alargamiento del intervalo QT y el 50% taquicardia ventricular.

Por lo tanto, previo al inicio del tratamiento, se recomienda por un lado revisar el tratamiento habitual del paciente teniendo especial cuidado con fármacos que producen alargamiento del intervalo QT (p. e.: antiarrítmicos) o que producen alteraciones electrolíticas (anfotericina B, diuréticos, etc.) y por otro, medir niveles séricos de potasio, calcio, magnesio, y creatinina, y realizar un electrocardiograma corrigiendo anomalías en el intervalo QT si los hubiera.

Reacciones adversas hepáticas

Se observa elevación de transaminasas, fosfatasa alcalina, y bilirrubina entre un 15 y 20% de los pacientes según la ficha. No existen datos de eficacia y seguridad en pacientes con insuficiencia hepática (tampoco con insuficiencia renal).

En el estudio realizado por Niu y cols. (1999) (23), se observó hepatotoxicidad en un 63,7% (7/11) de los pacientes tratados con TA en primera línea, de los cuales 2 pacientes murieron. En el grupo de pacientes refracta-

rios al tratamiento con ATR, se observó hepatotoxicidad en 15 de los 47 pacientes (32%).

Síndrome del ácido retinoico (también llamado síndrome de la LPA)

Se trata de una reacción seria, caracterizada por fiebre, disnea, aumento de peso, infiltración pulmonar y edema pleural y pericárdico. Este síndrome puede ser fatal y debe ser tratado con corticoides a altas dosis, un mínimo de 3 días. Normalmente no es necesaria la suspensión del tratamiento.

Hay descrito algún caso en la mayoría de los estudios realizados, y es relativamente frecuente (9 de los 40 pacientes lo sufren según la ficha).

Neuropatía periférica

En el estudio multicéntrico realizado por Soignet y cols. (36), fue una reacción relativamente frecuente (17% de los pacientes). En general no condujo a la suspensión del tratamiento, excepto en un paciente.

Otros

Según la ficha técnica (24,25), reacciones adversas presentes en más del 40% de los pacientes son: fatiga, fiebre, edema y aumento de peso, anorexia, diarrea, vómitos, dolor de cabeza, insomnio, tos, disnea, dermatitis, taquicardia, dolor, y alteraciones metabólicas como hipocalcemia, hipomagnesemia e hiperglicemia.

Otros: anemia (20%), trombocitopenia (19%), neutropenia (10%), temblor (15%).

No hay estudios de carcinogénesis con trióxido de arsénico, aunque es bien sabido que es carcinogénico. Está contraindicado en el embarazo (categoría D de la FDA) y lactancia, así como en pacientes con hipersensibilidad al TA.

DISCUSIÓN

La eficacia clínica del TA como tratamiento de segunda línea en LPA ha sido confirmada por diferentes estudios con una tasa de RC que varía desde un 52 a un 93%.

Sin embargo, una de las cuestiones por resolver es la utilidad de este fármaco en primera línea, bien en monoterapia o asociado a ATR y/o quimioterapia.

Lo que sí es cierto es que el ATR ha demostrado en la última década una gran eficacia en pacientes con LPA no tratados, con una toxicidad aceptable, ya que reacciones adversas como "el síndrome del ácido retinoico" se controlan adecuadamente. Por esta razón el ATR sigue siendo el fármaco de primera opción, ya que induce remisiones prolongadas tanto citogenéticas como moleculares. No cabe duda de que un 25-30% de los pacientes sufren recaída y se vuelven resistentes al ATR. La terapia de rescate ha sido hasta ahora la de quimioterapia y trasplante de médula, por lo que los pacientes son expuestos a posibles reacciones adversas debido a agentes citotóxicos, con especial importancia en niños y ancianos. Por lo tanto, existe una verdadera necesidad de nuevos fármacos en pacientes con recaída, y éste es por el momento y el lugar del TA en la terapia de la LPA.

Es necesaria una evaluación más profunda de la posible toxicidad del TA, ya que la importancia de las reacciones adversas ha variado mucho entre los diferentes estudios, y sobre todo, la toxicidad a largo plazo durante el tratamiento de mantenimiento no ha sido evaluada.

Otro aspecto a profundizar son los procesos farmacocinéticos que rigen los mecanismos LADME del fármaco. En este sentido, los procesos metabólicos del TA se desconocen, y se han medido niveles séricos de arsénico total, y no de especies reactivas de arsénico, que son las verdaderamente tóxicas. El comportamiento en niños, y en pacientes con insuficiencia renal e insuficiencia hepática no ha sido evaluado. Tampoco se disponen datos sobre interacciones farmacológicas.

Sin embargo, la eficacia molecular y citogenética demostrada en LPA es innegable; los datos de supervivencia estimados por métodos estadísticos son favorables. Esto, unido a los buenos resultados preclínicos en ensayos con líneas celulares de otro tipo de tumores, ha impulsado el desarrollo de múltiples ensayos clínicos en diferentes fases. El TA en pacientes no tratados asociado a ATR y quimioterapia está siendo evaluado, así como en otros tumores hematológicos (leucemia linfoblástica aguda, linfoma Hodgkin y no Hodgkin, leucemia mieloide crónica, mieloma múltiple, etc.) y sólidos (próstata, riñón, cervix, etc.) (45,46).

No cabe duda, de que en los próximos años, el TA será un fármaco a considerar dentro del arsenal terapéutico disponible en oncología.

Bibliografía

1. Solano C, Benet I. Leucemias agudas. En: Cortés-Funes H, Díaz-Rubio E, García-Conde J, y cols, eds. *Oncología Médica*. Madrid: Nova Sidonia Oncología-Grupo Aula Médica, S.A., 1999. p. 1437-60.
2. Nabhan C, Mehta J, Tallman MS. The role of bone marrow transplantation in acute promyelocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28 (3): 219-26.
3. Douer D, Preston Martin S, Chang E, et al. High frequency of acute promyelocytic leukemia among Latinos with acute myeloid leukemia. *Blood* 1996; 87: 308-13.
4. de Thé H, Lavau C, Marchio A, Chomienne C, Degos L, et al. The PML-RAR α fusion mRNA generated by the t(15; 17) translocation in acute promyelocytic leukemia encodes a functionally altered RAR. *Cell* 1991; 66 (4): 675-84.

5. Goddard AD, Borrow J, Freemont PS, Solomon E. Characterization of a zinc finger gene disrupted by the t(15; 17) in acute promyelocytic leukemia. *Science* 1991; 254: 1371-4.
6. Kakizuka A, Miller WH Jr, Frankel SR, Murty VS, Dmitrovsky E, Evans RM. Chromosomal translocation t (15; 17) in human acute promyelocytic leukemia fuses RAR α cDNA with a novel putative transcription factor, PML. *Cell* 1991; 66: 663-74.
7. Pandolfi PP, Grignani F, Alcalay M, Mencarelli A, Biondi A, LoCoco F, et al. Structure and origin of the acute promyelocytic leukemia myl/RAR α cDNA and characterization of its retinoid-binding and transactivation properties. *Oncogene* 1991; 6: 1285-92.
8. Kastner P, Perez A, Lutz Y, Rochette-Egly C, Gaub M-P, et al. Structure, localization and transcriptional properties of two classes of retinoic acid receptor α fusion proteins in acute promyelocytic leukemia (APL): Structural similarities with a new family of oncoproteins. *EMBO* 1992; 11: 629-42.
9. Grignani F, Ferrucci PF, Testa U, Talamo G, Fagioli M, Alcalay M, et al. The acute promyelocytic leukemia-specific PML-RAR α fusion protein inhibits differentiation and promotes survival of myeloid precursor cells. *Cell* 1993; 74: 423-31.
10. Rousselot P, Hardas B, Patel A, Guidez F, Gaken J, Castaigne S, et al. The PML-RAR α gene product of the t(15-17) inhibits retinoid acid-induced granulocytic differentiation and mediated transactivation in human myeloid cells. *Oncogene* 1994; 9 (2): 545-51.
11. Brown D, Kogan S, Lagasse E, Weissman I, Alcalay M, et al. A PMLRAR α transgene initiates murine acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 2551-6.
12. He LZ, Tribioli C, Rivi R, Peruzzi D, Pelicci PG, Soares V, et al. Acute leukemia with promyelocytic features in PML/RAR α transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 5302-7.
13. Grisolan JL, Wesselsmidt RL, Pelicci PG, Ley TJ. Altered myeloid development and acute leukemia in transgenic mice expressing PML-RAR α under control of cahepsin G regulatory sequences. *Blood* 1997; 89 (2): 376-87.
14. David G, Terris B, Marchio A, Lavau C, Dejean A. The acute promyelocytic leukemia PML-RAR alpha protein induces hepatic preneoplastic and neoplastic lesions in transgenic mice. *Oncogene* 1997; 14: 1547-54.
15. Tallman MS, Nabhan C, Feusner JH, Rowe JM. Acute promyelocytic leukemia: evolving therapeutic strategies. *Blood* 2002; 99 (3): 459-67.
16. Soignet S, Fleischauer A, Polyak T, Heller G, Warrell RP Jr. All-trans retinoic acid significantly increases 5-year survival in patients with acute promyelocytic leukemia: long-term follow-up of the New York study. *Cancer Chemoter Pharmacol* 1997; 40 (Supl.): S25-9.
17. Sanz MA, Lo Coco F, Martín G, Avvisati G, Rayón C, et al. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood* 2000; 96 (4): 1247-53.
18. Warrell RP Jr, Frankel SR, Miller WH Jr, et al. Differentiation therapy of acute promyelocytic leukemia with tretinoin (all-trans retinoic acid). *N Engl J Med* 1991; 324: 1385-93.
19. Sun HD, Ma L, Hu XC, et al. Treatment of acute promyelocytic leukemia by Ailing-1 therapy with use of syndrome differentiation of traditional Chinese medicine. *Chin J Comb Trad Chin Med West Med* 1992; 12: 170-1.
20. Zhang P, Wang SY, Hu XH. Arsenic trioxide treated 72 cases of acute promyelocytic leukemia. *Chin J Hematol* 1996; 17: 58-62.
21. Shen ZX, Chen GQ, Ni JH, et al. Use of arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in patients at relapse. *Blood* 1997; 89: 3354-60.
22. Chen GQ, Zhu J, Shi XG, et al. In vitro studies on cellular and molecular mechanism of arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia: As₂O₃ induces NB4 cell apoptosis with down regulation of Bcl-2 expression and modulation of PML-RAR α /PML proteins. *Blood* 1996; 88: 1052-61.
23. Niu C, Yan H, Yu T, et al. 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.
24. Product information: Trisenox™, arsenic trioxide. Seattle, WA, USA: Cell Therapeutics, Inc 2000.
25. Arsenic Trioxide. Drugdex Editorial Staff. Micromedex Healthcare Series Vol.111 expires 3/2002.
26. Chen G, Shi X, Tang W, Xiong S, Zhu J, et al. 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: 3345-53.
27. Soignet SL, Maslak P, Wang SG, et al. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N Engl J Med* 1998; 339: 1341-8.
28. Shao W, Fanelli M, Ferrara FF, Riccioni R, Rosenauer A, Davison K, et al. Arsenic trioxide as an inducer of apoptosis and loss of PML-RAR α protein in acute promyelocytic cells. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 124-33.
29. Gianni M, Koken MHM, Chelbi-Alix MK, et al. Combined arsenic and retinoic acid treatment enhances differentiation and apoptosis in arsenic-resistant NB4 cells. *Blood* 1998; 91: 4300-10.
30. Wang ZG, Delva L, König A, Scheinberg DA, Gambacorti-Passerini C, et al. Arsenic trioxide and melarsoprol induce programmed cell death in myeloid leukemia cell lines and function in a PML and PML-RAR α independent manner. *Blood* 1998; 92: 1497-504.
31. Rivi R, Calleja E, Lai L, et al. Organic arsenical melarsoprol shows growth suppressive activity via programmed cell death on myeloid and lymphoid leukemia derived cell lines. *Blood* 1996; 88 (Supl.): 68a.
32. Calleja E, König A, Warrell RP Jr, et al. Arsenic trioxide induces apoptosis in K562 chronic myelogenous leukemia (CML) cells. *Blood* 1997; 90 (Supl. 1): 3636a.
33. Calleja EM, Gabrilove JL, Warrell RP Jr. Arsenic trioxide inhibits cell survival in a variety of cancer cell types. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 218a.
34. Yang CH, Wang TY, Chen YC. Cytotoxicity of arsenic trioxide in cancer cell lines. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1998; 39: 227a.
35. Nagourney RA, Danskin JW, Chou C, et al. Arsenic trioxide (As₂O₃) activity spectrum in human tumors. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1999; 40: 397a.
36. Soignet SL, Frankel SR, Douer D, Tallman MS, Kantarjian H, et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001; 19 (18): 3852-60.
37. Cohen MH, Hirschfeld S, Flamm Honig S, Ibrahim A, Johnson JR, et al. Drug approval summaries: arsenic trioxide, tamoxifen citrate, anastrozole, paclitaxel, bexarotene. *Oncologist* 2001; 6 (1): 4-11.
38. Shen Y, Shen ZX, Yan H, Chen J, Zeng XY, Li JM, et al. Studies on the clinical efficacy and pharmacokinetics of low-dose arsenic trioxide in the treatment of relapsed acute promyelocytic leukemia: a comparison with conventional dosage. *Leukemia* 2001; 15(5): 735-41.
39. Hu J, Shen Z, Sun G, Chen S, Zhen Y, et al. Long term survival and prognostic study in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid, chemotherapy, and As₂O₃: an experience of 120 patients at a single institution. *Int J Hematol* 1999; 70: 248-60.
40. http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21-248_Trisenox_mdr_P1.pdf
41. http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21-248_Trisenox_mdr_P2.pdf
42. <http://www.eudra.org/humandocs/humans/epar/trisenox/trisenox.htm>
43. Roberts TF, Sprague K, Schenkein D, et al. Hyperleukocytosis during induction therapy with arsenic trioxide for relapsed acute promyelocytic leukemia associated with central nervous system infarction (letter). *Blood* 2000; 96 (12): 4000-1.
44. Onishi K, Yoshida H, Shigeno K, et al. Prolongation of the QT interval and ventricular tachycardia in patients treated with arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *Ann Intern Med* 2000; 133 (11): 881-5.
45. Murgo AJ. Clinical Trials of arsenic trioxide in hematologic and solid tumors: overview of the National Cancer Institute Cooperative research and Development Studies. *Oncologist* 2001; 6 (Supl. 2): 22-8.
46. Murgo AJ, Mc Bee WL, Cheson BD. Clinical trials referral resource. Clinical trials with arsenic trioxide. *Oncology (Huntington)* 2000; 14 (2): 206-16.