



El trióxido de arsénico es un citotóxico que parece actuar induciendo la apoptosis de las células leucémicas en la leucemia promielocítica aguda.

## **USO CLÍNICO**

Trióxido de arsénico está indicado en adultos en la inducción de la remisión y consolidación de (**E: off-label**):

- Leucemia promielocítica aguda (LPA) de riesgo bajo a intermedio, de nuevo diagnóstico (recuento de leucocitos  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) en combinación con ácido all-trans retinoico (ATRA).
- Leucemia promielocítica aguda (LPA) recidivante/refractaria (el tratamiento previo debe haber incluido un retinoide y quimioterapia), caracterizada por la presencia de la traslocación t(15;17) o por la presencia del gen de leucemia promielocítica/receptor alfa del ácido retinoico (PML/RAR-alfa).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de trióxido de arsénico en niños  $\leq 17$  años. No se dispone de datos en pacientes pediátricos  $< 5$  años.

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

De acuerdo con los datos disponibles en la ficha técnica autorizada: 5 de los 7 pacientes  $< 18$  años de edad (rango de 5 a 16 años) incluidos en los dos ensayos clínicos (n=52) y tratados con trióxido de arsénico a la dosis recomendada de 0,15 mg/kg/día, alcanzaron una remisión completa.

La pauta más utilizada en los diferentes protocolos de tratamiento:

- Inducción: 0,15 mg/kg/día, hasta la obtención de la remisión completa o un máximo de 60 días.
- Consolidación: 0,15 mg/kg/día 4 semanas, tras completar las 4 semanas de inducción.
- Mantenimiento: posteriormente, a las 4 semanas del fin del tratamiento de inducción, se administra trióxido de arsénico a la dosis de 0,15 mg/kg/día, 5 días a la semana, durante 5 semanas.

Su administración es vía endovenosa lenta (1-2 horas). La perfusión se puede ampliar hasta 4 horas si se observan reacciones vasomotoras.

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al trióxido de arsénico o a alguno de los excipientes.

## **PRECAUCIONES**

- El trióxido de arsénico debe administrarse con precaución en los pacientes con disfunción renal y hepática, dado que la experiencia es limitada y no permite determinar si se precisa un ajuste de dosis en las formas graves.
- Es preciso realizar una monitorización del ECG del paciente (con medición del intervalo QTc) y de parámetros bioquímicos (potasio, magnesio, calcio y creatinina). Si el paciente presenta un QTc alargado o tiene factores predisponentes de arritmia grave (cardiopatía de base, diuréticos de asa, foscarnet, anfotericina B, insuficiencia renal), se aconseja realizar un ECG a diario. Se debe mantener el intervalo QTc <460 ms, debido al riesgo de arritmias ventriculares y bloqueo auriculoventricular completo. Se suspenderá el tratamiento con trióxido de arsénico si el QTc >460 ms. Es preciso mantener el Mg >1,8 mg/dl y el K >4 mEq/l.
- Se monitorizarán por lo menos 2 veces por semana los niveles de electrolitos y de glucemia, al igual que pruebas de los parámetros hematológicos, hepáticos, renales y de coagulación, y con mayor frecuencia en los pacientes clínicamente inestables durante la fase de inducción, y al menos una vez por semana durante la fase de consolidación.
- El 27% de los pacientes tratados con trióxido de arsénico en los ensayos han mostrado síntomas similares a los observados en un síndrome denominado ácido retinoico-leucemia promielocítica aguda (RA-APL) o síndrome de diferenciación de APL, caracterizado por fiebre, disnea, aumento de peso, infiltrados pulmonares y derrames pleurales o pericárdicos, con o sin leucocitosis. No se ha estudiado totalmente el tratamiento del síndrome, pero la administración de esteroides a dosis altas ante la primera sospecha del síndrome de diferenciación de APL parece mitigar los signos y los síntomas. La mayoría de los pacientes no requieren interrupción del tratamiento con el trióxido de arsénico durante el tratamiento del síndrome de diferenciación de APL.
- Puede ser preciso administrar suplementos de tiamina para el tratamiento/profilaxis de la neuropatía.
- Se han notificado casos de encefalopatía con el tratamiento con trióxido de arsénico. Se ha comunicado encefalopatía de Wernicke después del tratamiento con trióxido de arsénico en pacientes con déficit de vitamina B<sub>1</sub>. Se debe controlar estrechamente a los pacientes con riesgo de déficit de vitamina B<sub>1</sub> en cuanto a signos y síntomas de encefalopatía después del inicio del tratamiento con trióxido de arsénico. Algunos casos se recuperaron con suplementos de vitamina B<sub>1</sub>.

## **EFFECTOS SECUNDARIOS**

Se han descrito las siguientes reacciones adversas asociadas a la administración del trióxido de arsénico:

- Manifestaciones cardiovasculares: taquicardia, edemas, alargamiento del intervalo QTc (30%), dolor torácico, hipotensión (<10%). Se aconseja la monitorización.
- Manifestaciones sobre SNC: cefalea (50%), insomnio, ansiedad, depresión, temblor (20%), convulsiones, somnolencia, agitación, confusión, coma (<5%).
- Manifestaciones dermatológicas: *rash* cutáneo, prurito (30%), hiperpigmentación, reacción local (<20%).
- Manifestaciones gastrointestinales: náuseas (75%), vómitos, dolor abdominal, boca seca, diarrea, estreñimiento.

- Trastornos metabólicos: hipopotasemia (50%), hipomagnesemia (45%), hiperglucemia, hiperpotasemia.
- Trastornos hematológicos: leucocitosis (50%), síndrome de diferenciación (25%), trombopenia (20%), anemia (15%), neutropenia febril (15%), neutropenia (10%).
- Manifestaciones hepáticas: elevación de las transaminasas (ALT/AST) (15-20%).
- Manifestaciones neuromusculares: calambres, artralgias, parestesias (30%), mialgias, dolor óseo (15%).
- Otros: disfunción renal (<10%), cuadros de hipersensibilidad (<5%).
- Se ha descrito el síndrome de diferenciación, que puede tener consecuencias letales. Ante la sospecha, interrumpir el tratamiento e iniciar corticoterapia a dosis elevadas (dexametasona 10 mg IV, 2 veces al día, al menos 3 días tras la suspensión signos/síntomas).

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

- Se deben usar con precaución fármacos que produzcan hipopotasemia o hipomagnesemia como diuréticos del asa, foscarnet y anfotericina B.
- Debe evitarse el uso concomitante de fármacos que prolonguen el intervalo QT.
- La administración concomitante de N-acetilcisteína debe evitarse, ya que puede disminuir el efecto al aumentar la concentración de glutatión.
- Deben evitarse los mariscos y algunos productos de herboristería, ya que contienen arsénico.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

**Excipientes:** hidróxido sódico. No congelar.

Se reconstituye en 100-200 ml de SG 5% o SF 0,9%. Debe administrarse inmediatamente tras su reconstitución.

La solución preparada para inyección o perfusión es estable para su uso durante 24 horas a temperatura ambiente (15-25 °C) y durante 24 horas en nevera (2-8 °C).

**Presentaciones comerciales:** las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 28/02/2021]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
- American Pharmacists Association (ed.). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18.<sup>a</sup> edición. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
- Arsenic trioxide. Pediatrics Lexi-Drugs Online [base de datos de internet]. Hudson (OH): Lexi-Comp [consultado el 28/02/2021]. Disponible en: <https://online.lexi.com/lco/action/home>
- Boletín mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano del mes de octubre de 2016. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2016/octubre/docs/boletin-mensual\\_octubre-2016.pdf?x69995](https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2016/octubre/docs/boletin-mensual_octubre-2016.pdf?x69995)

- 
- Boletín mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano del mes de junio de 2018. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletinMensual/2018/junio/boletin-junio-3/>
  - Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System. 1974-2012. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>
  - UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2012 [consultado el 28/02/2021]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
  - Villa LF (ed.). Medimecum, guía de terapia farmacológica. 17.ª edición. España: Adis; 2012.

**Fecha de actualización:** febrero de 2021.

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**