



La tretinoína es un metabolito natural del retinol, perteneciente al grupo de los retinoides. El mecanismo de acción no se conoce completamente, aunque puede estar relacionado con la inducción de la degradación proteolítica de la proteína quimérica PML/RARa, presente en la leucemia promielocítica aguda (LPA).

## **USO CLÍNICO**

La tretinoína está indicada en combinación con el trióxido de arsénico o quimioterapia en pacientes con LPA (**A**), de nuevo diagnóstico, recidivantes o refractarios a la quimioterapia.

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

### **Leucemia promielocítica aguda (LPA):**

- Terapia de inducción (hasta remisión completa o máximo 90 días): dosis de 45 mg/m<sup>2</sup> dividida en dos tomas iguales.
- Terapia de consolidación y mantenimiento: dosis de 45 mg/m<sup>2</sup> dividida en dos tomas iguales.
- Aunque para niños es aplicable el mismo régimen que en adultos (45 mg/m<sup>2</sup>), la dosis óptima de tretinoína en esta población no ha sido todavía establecida. En un intento por reducir la toxicidad de tretinoína, la dosis diaria administrada a niños puede ser reducida a 25 mg/m<sup>2</sup>/día dividida en 2 dosis. El protocolo español PETHEMA para el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda de nuevo diagnóstico (PETHEMA LPA 2017) indica una dosis de 25 mg/m<sup>2</sup>/día en pacientes menores de 21 años.

Se puede reducir la dosis a 25 mg/m<sup>2</sup> divididas en dos tomas, especialmente en la combinación con antraciclinas en la terapia de inducción y en caso de toxicidad como cefaleas rebeldes al tratamiento.

### **Pacientes con insuficiencia hepática o renal:**

Debido a la escasa información disponible en los pacientes con insuficiencia renal o hepática, se recomienda reducir la dosis a 25 mg/m<sup>2</sup>.

### **Administración:**

Vía oral: las cápsulas deben tomarse con alimentos. En caso de no poder tragar las cápsulas, se puede preparar una emulsión en leche: calentar unos 50 ml de leche aproximadamente en un vaso de vidrio, echar la cápsula en la leche caliente, proteger de la luz, agitar para que se disperse y tomarla inmediatamente.

## **CONTRAINDICACIONES**

No administrar en pacientes que hayan presentado previamente hipersensibilidad a tretinoína o a

alguno de los excipientes, ni en combinación con vitamina A, retinoides y tetraciclinas.

## **PRECAUCIONES**

- Pseudotumor cerebral: con mayor incidencia en población pediátrica, se trata de una hipertensión intracraneal benigna con edema cerebral y ausencia de un tumor, clínicamente caracterizado por dolor de cabeza, edema de papila, diplopía, y posiblemente estado alterado de la conciencia. En caso de producirse, se recomienda reducir la dosis de la tretinoína, además de la administración de diuréticos (acetazolamida), corticosteroides y analgésicos.
- Síndrome de diferenciación/síndrome del ácido retinoico (SD): afecta aproximadamente al 25% de los pacientes tratados con tretinoína y se caracteriza por fiebre, disnea, insuficiencia respiratoria aguda, infiltrados pulmonares, hipotensión, derrame pleural y pericárdico, edema periférico y aumento de peso, pudiendo progresar hacia insuficiencia pulmonar, hepática y renal y fracaso multiorgánico. Generalmente ocurre durante el primer mes de tratamiento. Se debe iniciar de inmediato el tratamiento con dexametasona durante 3 días como mínimo o hasta la resolución de los síntomas. En casos de SD graves se debería considerar interrumpir la terapia con tretinoína.
- Hiperleucocitosis: ocurre en el 40% de los pacientes, los cuales deben ser tratados con quimioterapia basada en antraciclina en caso de recuento de leucocitos  $\geq 5 \times 10^9/l$  en el momento del diagnóstico o durante cualquier momento de la terapia. Cuando la tretinoína se combina con trióxido de arsénico, el uso de hidroxiurea debe de ser considerado para mantener un recuento de leucocitos inferior a  $10 \times 10^9/l$ .
- Prolongación intervalo QTc: se observó en la terapia de combinación con trióxido de arsénico. Se recomienda monitorización del electrocardiograma (ECG) antes y durante el tratamiento, especialmente para pacientes en los que existen factores de riesgo.
- Hepatotoxicidad: el riesgo se incrementa con la terapia combinada de tretinoína y trióxido de arsénico. La toxicidad hepática se produjo predominantemente durante la terapia de inducción y se caracteriza principalmente por el aumento de las transaminasas. El daño hepático observado es reversible con la suspensión de trióxido de arsénico o tretinoína.
- Trastornos psiquiátricos: se han notificado casos de depresión, ansiedad y alteraciones del estado de ánimo en pacientes tratados con retinoides sistémicos, incluyendo tretinoína. Se debe tener especial precaución en pacientes con antecedentes de depresión. Se debe monitorizar a los pacientes en busca de signos de depresión y se deben derivar para que reciban un tratamiento apropiado si es necesario.

## **EFFECTOS SECUNDARIOS**

Se describen solo los frecuentes (1-10%), muy frecuentes (>10%) y los de relevancia clínica, para el resto, consultar la ficha técnica.

Los efectos adversos más frecuentemente descritos son: leucocitosis, disminución del apetito, confusión, ansiedad, depresión, insomnio, cefalea, aumento de la presión intracraneal, pseudotumor cerebral, mareo, parestesia, trastornos visuales, trastorno conjuntival, hipoacusia, arritmias, sofocos, insuficiencia respiratoria, sequedad nasal, asma, xerostomía, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, pancreatitis, queilitis, eritema, exantema, prurito, alopecia, sudoración, dolor óseo, dolor torácico, escalofríos, malestar general, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, aumento de transaminasas.

La complicación grave más frecuente es el SD y se asocia frecuentemente con hiperleucocitosis.

El pseudotumor cerebral tiene una mayor incidencia en pacientes pediátricos que en adultos.

En cuanto a la terapia combinada de tretinoína con trióxido de arsénico, en ensayos clínicos se han observado un aumento en la frecuencia de hiperleucocitosis, prolongación QTc y efectos hepatotóxicos en comparación con la combinación tretinoína/quimioterapia. La toxicidad hepática se produjo predominantemente durante la primera fase del tratamiento (tratamiento de inducción) y se caracteriza principalmente por el aumento de las transaminasas.

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

- Vitamina A y otros retinoides: riesgo de síntomas sugestivos de hipervitaminosis A.
- Tetraciclina: riesgo de hipertensión intracraneal (pseudotumor cerebral).
- Inductores de CYP450: disminución de concentraciones plasmáticas (rifampicina, glucocorticoides, fenobarbital).
- Inhibidores de CP450: aumento de concentraciones plasmáticas (ketoconazol, cimetidina, eritromicina, verapamilo, diltiazem, ciclosporina).
- Antifibrinolíticos: se han observado casos de complicaciones trombóticas fatales en pacientes tratados concomitantemente con tretinoína y medicamentos antifibrinolíticos tales como el ácido tranexámico, el ácido aminocaproico o la aprotina. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administre tretinoína concomitantemente con estos medicamentos.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

Para su manipulación y eliminación deben seguirse los procedimientos establecidos para medicamentos citotóxicos.

**Excipientes** con efecto conocido: aceite de soja, sorbitol.

Las cápsulas se deben mantener en el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad y en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

No se debe conservar a temperatura superior a 30 °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>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum>, en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

## **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 en junio de 2020]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65396/FT\\_65396.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65396/FT_65396.html)
- American Pharmacists Association (ed.). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18.ª edición. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.

- Kayser S, Schlenk RF, Platzbecker U. Management of patients with acute promyelocytic leukemia. *Leukemia*. 2018;32(6):1277-1294.
- Kutny MA, Alonzo TA, Gerbing RB, Wang YC, Raimondi SC, Hirsch BA, *et al*. Arsenic Trioxide Consolidation Allows Anthracycline Dose Reduction for Pediatric Patients With Acute Promyelocytic Leukemia: Report From the Children's Oncology Group Phase III Historically Controlled Trial AAML0631. *J Clin Oncol*. 2017;35(26):3021-3029.
- Micromedex Healthcare® [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System [consultado en febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.micromedexsolutions.com>
- Tratamiento de la Leucemia Promielocítica Aguda de Nuevo Diagnóstico PETHEMA. Protocolo PETHEMA LPA 2017.
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions; 2012 [consultado en junio de 2020]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- Villa LF (ed.). *Medimecum*, guía de terapia farmacológica. 24.ª edición. España: Adis; 2019.

**Fecha de actualización:** junio de 2020.

**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 del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**