

Monografía

El resurgimiento de la talidomida

Carolina Sigala,¹ Haiko Nelle,¹ José Halabe¹

¹ Departamento de Medicina Interna, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Una breve historia

La talidomida se sintetizó por primera vez en el año de 1954 por los laboratorios Chemie Grünenthal, en Alemania, con el nombre molecular de alfa-phtalylglutamic-acid-imida. Conocida por sus efectos sedantes e hipnóticos, y utilizada en el tratamiento del vómito asociado al primer trimestre del embarazo, a mediados de los 50 era la tercera droga más vendida, sin toxicidad entonces reconocida, ya que fue probada en ratones a dosis 10,000 mg/kg sin observar efectos colaterales fatales.^{1,2}

A finales de los 50 y principios de los 60 nacieron más de 12,000 niños con graves deformaciones congénitas, de madres que habían ingerido el fármaco, caracterizadas por desarrollos defectuosos en brazos, piernas o bien alteraciones masivas internas.²

Cuatro años después de su creación la talidomida fue retirada del mercado. A pesar de ello la fábrica alemana Chemie Grünenthal continuó comercializándola exclusivamente para su uso en pacientes con lepra. La administración de alimentos y drogas (FDA) en EUA aprobó finalmente la comercialización del fármaco el año de 1998, y la Corporación de Cel-gena en Nueva Jersey recibió en 1995 la aprobación de la patente para la fabricación de la talidomida.³

Mecanismos de acción propuestos

A más de tres décadas de haber sido retirada del mercado, resurge el interés de la talidomida por sus propiedades inmuno-lógicas y antiinflamatorias, ya que modula la síntesis de citoquinas, especialmente la del factor de necrosis tumoral alfa (FNTalfa) *in vitro* e *in vivo*.¹

Sampaio y col. lograron demostrar la inhibición selectiva de la síntesis del FNTalfa por los monocitos, al reducir la vida media del RNA mensajero de esta citoquina, cuyo papel es de suma importancia en la respuesta del huésped a procesos infecciosos de etiología viral, parasitaria, micótica o bacteriana, así como también en patologías autoinmunes. También altera la densidad de las moléculas de adhesión en los leucocitos inducidas por el FNTalfa.⁴

Inhibe también la fagocitosis realizada por los polimorfonucleares⁵ y tiene propiedades coestimuladoras con las célu-

las T con aumento de la producción de interleucina 2, la cual tiene un papel importante en el efecto antiangiogénico de la talidomida.^{6,7} Por último influye, sobre la quimiotaxis leucocitaria al inhibir la migración de monocitos y linfocitos al tejido afectado, en relación directa con la dosis.⁸

Usos y aplicaciones clínicas

Eritema nodoso en la lepra. La rehabilitación de la talidomida comenzó en 1965 cuando Sheskin, un médico israelí, reportó que los pacientes con lesiones agudas inflamatorias, asociadas a lepra, experimentaban una mejoría impresionante 48 horas después de la ingesta de 400 mg/día de talidomida, la cual se daba como sedante; la droga se mantenía a dosis de 50 mg/día y se observaban mínimos efectos colaterales, tales como vómito, artralgias y mialgias, que cedían al disminuir la dosis.^{9,10}

En 1993, en un estudio de 49 pacientes con reacción tipo II de la lepra o eritema nodoso, tratado con talidomida se observó una mejoría clínica impresionante con disminución de los niveles del factor de necrosis tumoral alfa e interferón gamma.¹¹

A través de diversos reportes se llegó a la conclusión que la terapia ideal era de 6 mg/kg/día, con una dosis de mantenimiento de 100 mg/día, durante siete meses, con resultados negativos en el 15%, y mínimos efectos colaterales, pero definitivas ventajas tales como: a) acortamiento de la duración de la reacción leprosa, disminuyendo así el daño neural, muscular y ocular, así como sus secuelas, b) opción de continuar el tratamiento específico, sin riesgo de la reacción leprosa, c) acortamiento de la hospitalización que permite continuar la rehabilitación, d) posibilidad de seguir una vida cotidiana sin complicaciones y de mejor calidad.^{12,13}

Lupus eritematoso discoide. Barba-Rubio y Franco-González, demostraron la efectividad de la talidomida en el lupus discoide. Estudios posteriores confirmaron estos resultados a tal grado que la talidomida se usa de forma rutinaria en pacientes con lupus discoide cuando los tratamientos usuales han fallado;¹⁴⁻¹⁷ con dosis de 100 mg/día durante dos años, se disminuyeron los niveles de proteína C reactiva, los títulos de anticuerpos DNA, sin cambios significativos en los niveles de complemento e inmunoglobulinas, pero con regresión importante de las lesiones.¹⁸

Hasta la fecha se han reportado un total de 256 estudios con relación a esto llegando a las conclusiones siguientes: porcentaje de falla terapéutica de 10%; el tiempo de evolución, el número de lesiones y la falla a tratamientos previos no tiene efecto en los resultados; una dosis inicial de 100-200 mg/día en la mayoría de los casos es suficiente; los efectos se ven a los 14 días generalmente, y la recuperación definitiva se espera en el 15-20% de los pacientes tratados; en las tres cuartas partes, se requirió una terapia de mantenimiento de 25-50 mg/día; las alteraciones sistémicas del lupus discoide y sistémico, no presentan mejoría con la terapia de talidomida; se sugiere como mecanismo de acción principal la inhibición del FNT alfa y del factor de crecimiento de los fibroblastos.¹⁹

Síndrome de Behçet. Se sabe que las lesiones de este síndrome son mediados por complejos inmunes que ocasionan daño vascular y favorecen la migración leucocitaria. Se ha observado una respuesta completa de las lesiones con la talidomida con dosis de 400 mg/día durante un periodo de 24 semanas, en pacientes en los que exclusivamente hay lesiones en piel, y se informa como efecto colateral sólo neuropatía.^{20,21}

Estomatitis aftosa. Se recomienda una dosis inicial de 100 mg/día, observándose disminución de la sintomatología, en pocos días principalmente el dolor y reducción de la frecuencia de los ataques de la enfermedad, por lo que es necesaria una dosis de mantenimiento para evitar recurrencias.²²

Prúigo nodular. Buenos resultados con la terapia combinada de rayos ultravioleta y talidomida a dosis de 300-400 mg/día.^{19,23}

Artritis reumatoide. Partiendo de la premisa que la talidomida inhibe la síntesis del factor de necrosis tumoral, el uso de la talidomida en la artritis reumatoide se sugirió por los siguientes factores: a) el FNTalfa está presente en concentraciones elevadas en el tejido afectado y en el líquido sinovial de los pacientes, b) se ha comprobado que tanto el FNTalfa como la interleucina 1, producen daño a tejido cartilaginoso normal *in vivo* e *in vitro*.³⁰ En series pequeñas se ha visto buena respuesta terapéutica en 10% o menos, combinada con pentoxifilina, que actúa de igual manera inhibiendo la producción del FNTalfa.³¹

Enfermedad de injerto contra huésped (EICH). Estudios realizados en 1980, informaron de dos pacientes con EICH cutánea y hepática en los que se encontró una respuesta completa, con efectos colaterales mínimos, predominando el efecto sedante.^{32,33} Recientemente un estudio de talidomida como profilaxis de EICH en 59 pacientes no demostró resultados favorables.³⁴

Cáncer. El probable efecto antiangiogénico de la talidomida, se probó en murinos con buena respuesta a dosis de 400-800 mg/día, observando disminución del tamaño de hemangiomas, además de elevación de los niveles de las células NK y de la interleucina 2.

En 89 pacientes con mieloma múltiple se dio una dosis de 400 mg/día de talidomida que se aumentó en forma progresiva hasta llegar a una dosis de 1,200 mg/día. El 20% de los pacientes tuvieron una disminución mayor al 75% de los niveles de proteínas monoclonales en orina y en aquéllos en los que no se observó respuesta, no hubo progresión de la enfermedad. En otro estudio se dio la talidomida sin suspender la quimioterapia; hubo una disminución del dolor óseo en forma importante, además de reducción de la masa tumoral a nivel de médula ósea.^{35,36}

Recientemente se reportó un caso de un paciente con carcinoma hepatocelular, que no respondió a la quimioterapia habitual; se administraron dosis progresivas de talidomida, con disminución del tamaño del tumor, los niveles de alfa fetoproteína y desaparición de los datos de obstrucción intestinal. Se continuó con una dosis de mantenimiento de 600 mg/día durante un año, y se reportó únicamente somnolencia como efecto colateral.³⁷

Condiciones asociadas a la infección por VIH

La efectividad de la talidomida se ha demostrado en tres condiciones asociadas; las úlceras aftosas, el síndrome de desgaste y la diarrea.

Úlceras aftosas: La talidomida es efectiva sin afectar la inmunocompetencia. Jacobson y col. en un controlado con placebo de 29 pacientes observaron buena respuesta en 15 de ellos tratados con dosis de 200 mg/día y en 2 de 20 tratados con placebo.²⁴⁻²⁶

Síndrome de desgaste: Se sabe que el FNT alfa ha sido implicado en la patogénesis de la pérdida de peso en los pacientes con VIH.²⁷ La talidomida ha demostrado tener un efecto sobre los niveles de FNTalfa. En un estudio aleatorizado de 28 pacientes con enfermedad por HIV avanzada doble ciego, con grupo placebo control, observaron un incremento de peso del 4% con dosis de 400 mg/día. El mecanismo propuesto es un aumento en la síntesis de ácidos grasos y disminución de la lipólisis a través de la inhibición del FNTalfa.²⁸

Diarrea asociada al VIH: Se ha informado también que los niveles de FNTalfa se encuentran elevados en los pacientes con VIH y síndrome diarreico, observándose una adecuada respuesta con dosis de 100 mg/día en 12 pacientes, con diarrea crónica de más de 12 meses de evolución sin respuesta a varios tratamientos y sin ningún germe en las heces, traduciéndose en una disminución de la frecuencia de evacuaciones (de 6 a 3 por día), de los requerimientos de fármacos antidiarreicos (de 6 a 3 tab. por día), y de los niveles de FNTalfa en las heces.²⁹

Otras aplicaciones: Recientemente se han realizado estudios en series pequeñas y con resultados poco satisfactorios sobre el uso de la talidomida en la meningitis bacteriana y choque séptico. En la reunión anual de enfermedades digesti-

vas de Orlando (1999) se propuso a la talidomida como terapia opcional para el tratamiento de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerativa crónica inespecífica.⁷

Recientemente se ha descubierto que el factor de necrosis tumoral alfa, se encuentra aumentado en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada. Por lo que se ha propuesto a la talidomida como una posible terapia coadyuvante en este tipo de pacientes.³⁸

Efectos adversos: Los efectos principales son: focomelia, estenosis duodenal, fistulas esofágicas, anomalías del tubo neural, microoftalmia, deformidades de los oídos y hemangiomas de la línea media.³⁹

Aproximadamente el 30-40% de los pacientes tratados con talidomida desarrollan una neuropatía simétrica, dolorosa, con parestesias, disestesias e hipoestesias, con traducción electrofisiológica, por lo que se recomienda actualmente el seguimiento bimensual con estudios electrofisiológicos, y de potenciales de acción, y de acuerdo a estudios recientes, la disminución del 50% o más de los potenciales de acción es contraindicación de continuar con la terapia. Cabe mencionar que la neuropatía no es dosis dependiente y puede presentarse en forma precoz.⁴⁰

La presencia de síntomas tales como: somnolencia, discinesia, sedación, náusea, cefalea, o bien signos como edema periférico, erupción papulovesicular, son transitorios y no tienen una duración mayor de dos semanas.

Conclusiones

Después de las catastróficas complicaciones ocasionadas por la talidomida a finales de los años 50, surgieron diversos conceptos para la vigilancia de la administración de los fármacos. En EUA, donde la talidomida no fue aceptada sino hasta el año de 1998, la FDA ha impuesto medidas estrictas para su consumo y distribución con la finalidad de evitar los efectos colaterales tan dramáticos que se presentaron en un pasado, a tal grado, que una mujer en edad reproductiva que esté en tratamiento con la droga, requiere forzosamente del uso de dos métodos anticonceptivos y en caso de querer procrear es necesario respetar un lapso de 6 meses posterior a la suspensión del tratamiento ya que se han visto efectos teratogénicos aun 6 meses después de haber suspendido la droga, caso que es similar en los hombres. El resurgimiento de la talidomida inicialmente se limitó únicamente a su uso en los pacientes con lepra, pues aunque los efectos benéficos en las lesiones del eritema nodoso fueron descubiertas en forma accidental, se realizaron posteriormente múltiples estudios que comprobaron su efectividad en el humano.

A pesar de la vigilancia estrecha y la estricta distribución del fármaco, se han seguido reportando casos de malformaciones en recién nacidos, sobre todo en zonas endémicas de

lepra específicamente en Brasil, donde la venta del fármaco es indiscriminada, por lo que es necesario se sigan observando reglas de vigilancia y distribución a nivel mundial.

La talidomida promete ser un fármaco con múltiples aplicaciones en el futuro, siempre y cuando se siga una adecuada vigilancia, para la identificación temprana de sus efectos colaterales, y el tratamiento oportuno de éstos, principalmente la neuropatía periférica que en muchos de los casos cuando no se suspende el tratamiento en el momento adecuado, es del todo irreversible.

Referencias

1. Powell RJ. New Roles for thalidomide: A unique anti-inflammatory, but use it only when no alternatives exist. *BMJ* 1996; 313(7054): 377-378.
2. George J, Elias S. Thalidomide and the Titanic: Reconstructing the technology tragedies of the Twentieth Century. *Am J Public Health* 1999; 89(1): 98-101.
3. Leslie H. Talidomida: Polémica y potencial. *SF AIDS Fdn* 1998; 5(98): 1-6.
4. Sampaio EP, Sarno EN, Galilly R et al. Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor (alpha) production by stimulated human monocytes. *J Exp Med* 1991; 173: 699-703.
5. Barnhill RL, Doll NJ, Millikan LE et al. Studies on the anti-inflammatory properties of thalidomide: effects on polymorphonuclear leukocytes and monocytes. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 814-819.
6. Vanchieri C. Preparing for thalidomide's comeback. *Ann Int Med* 1997; 127(10): 951-952.
7. Corral LG, Kaplan G. Immunomodulation by thalidomide and thalidomide analogues. *Ann Rheum Dis* 1999; 58(1): 1107-1113.
8. Meierhofer C, Dunzendorfer S, Wiedermann CJ. Protein kinase C-dependent effects on leukocyte migration of thalidomide. *The J Infect Dis* 1999; 180(1): 216-232.
9. Sheskin J. Thalidomide in the treatment of leprosy reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1965; 6: 303-306.
10. Sheskin J. The treatment of leprosy reaction in lepromatous leprosy. *Int J Derm* 1980; 30: 318-21.
11. Elizabeth P, Sampaio, Kaplan G, Miranda A, Nery J, Sarno N et al. The influence of thalidomide on the clinical and immunologic manifestation of erythema nodosum leprosum. *J Infect Dis* 1993; 168: 408-414.
12. Iyer C, Languillon J, Ramanujam K, Tarabani-Castellani G, Terencio de las Aguas J et al. Who co-ordinated short-term double-blind trial with thalidomide in the treatment of acute leprosy reactions in male lepromatous patients. *Bull Org mond. Santé* 1971; 45: 719-732.
13. Sarno EN, Grau GE, Vieira M, Nery J. Serum levels of tumours necrosis factor-alpha and interleukin-1B during leprosy reactional states. *Clin Exp Immunol* 84: 103-108.
14. Barba-Rubio J, Franco-González F. Lupus eritematoso discoide y talidomida. *Dermatología Rev Mex* 1975; 19: 131.
15. Knop J, Happel R, Bonsman G et al. Treatment of lupus erythematosus profundus with thalidomide. *Arch Dermatol Res* 1981; 280: 299.
16. Knop J, Happel R et al. Treatment of chronic discoid lupus erythematosus with thalidomide. *Arch Dermatol Res* 1981; 271: 165.
17. Naafs B, Bakkers EJM, Flinterman J et al. Thalidomide treatment of subacute cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1982.
18. Walchner, Monika M, Michael M, Plewig G et al. Clinical and immunologic parameters during thalidomide treatment of lupus erythematosus. *Int J Dermatol* 2000; 39(5): 383-388.

19. Grosshans E, Genevieve I. Thalidomide therapy for inflammatory dermatoses. *Int J Dermatol* 1984; 24: 598-602.
20. Jorizzo JL, Schmalstieg FC, Solomon AR et al . Thalidomide effects in Behcet's syndrome and pustular vasculitis. *Arch Intern Med* 1986; 146: 878-881.
21. Hamuryudan V, Cem M, Saip S, Özayazgan Y, Siva A et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behcet's Syndrome. *Ann Intern Med* 1998; 128: 443-450.
22. Revuz J, Guillaume JC, Janier M et al. Crossover study of thalidomide vs Placebo in severe recurrent aphous Stomatitis. *Arch Dermatol* 1990; 126: 923-926.
23. Van der Brock H. Treatment of prurigo nodularis with thalidomide. *Arch Dermatol* 1980; 116: 571-572.
24. Scott M, Peter J, Robert J, McGarr J et al. Use of thalidomide in treatment and maintenance of idiopathic Esophageal ulcers in HIV+individuals. *Digestive Disease and Sciences* 1995; 40(5): 1147-1148.
25. Youle M, Clarbour J, Farthing C et al. Treatment of resistant aphous ulceration with thalidomide in patients positive for HIV antibody. *Br Med J* 1989; 289: 432.
26. Haftel H, McCune J et al. Thalidomide to treat esophageal ulcer in AIDS. *NEJM* 1992; 326: 208.
27. Grunfeld C, Feingold K. Metabolic disturbances and wasting in the acquired immunodeficiency syndrome. *NEJM* 1992; 327(5): 329-335.
28. Reyes-Terna G, Sierra-Madero J, Martínez V, Arroyo-Figueroa H et al. Effects of thalidomide on HIV-associated wasting syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *AIDS* 1996; 10: 1501-1507.
29. Sharpstone D, Rowbottom A, Nelson M, Lepper M, Gazzard B. Faecal tumour necrosis factors-alpha in individuals with HIV-related diarrhea. *AIDS* 1996; 10: 989-994.
30. Arend W, Dayer M. Inhibition of the production and effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 1995; 38(2): 151-157.
31. Huizinga T, Dijkmans B, Van der Velde E, Van de Puw Krann T et al. An open study of pentoxyfylline and thalidomide as adjuvant therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1996; 55(1): 833-836.
32. Vogelsang G, Farmer E, Hess A, Altamonte V et al. Thalidomide for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *NEJM* 1992; 326(16): 1055-1058.
33. Norfolk H, Bailey W et al. Thalidomide treatment for chronic graft-versus Host disease. *British Journal of Haematology* 1991; 78: 23-227.