

Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas

Volumen **8**
Volume

Número **2**
Number

Marzo-Abril **1999**
March-April

Artículo:

**Desórdenes inmunológicos y el
resurgimiento de la talidomida.
Nuevas aplicaciones clínicas**

Derechos reservados, Copyright © 2001:
Colegio Mexicano de Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



Medigraphic.com



Desórdenes inmunológicos y el resurgimiento de la talidomida. Nuevas aplicaciones clínicas

Dra. Claudia Cejudo Rodríguez

RESUMEN

La talidomida fue sintetizada en 1954 en Alemania Oriental. Los estudios preliminares de esta droga la mostraron segura y sin efectos teratogénicos. Su prescripción inicial fue en el primer trimestre del embarazo como antiemético, sedante e hipnótico. Cuando su uso se correlacionó con severos defectos en extremidades, ocasionando efectos teratogénicos devastadores en miles de recién nacidos, el impacto en el mundo y la medicina fue tal, que el repudio y el no contar con otras aplicaciones médicas hicieron que esta droga permaneciera en el olvido y estuviera a punto de desaparecer. No fue hasta que Sheskin en 1965, al utilizar talidomida como efecto sedante en pacientes con eritema nodoso lepromatoso, observó que las lesiones mejoraban en forma sorprendente. La sobrevivencia de la talidomida se debe a este gran descubrimiento. La talidomida se utiliza actualmente, en diversos desórdenes dermatológicos e inmunológicos. Es una droga antiinflamatoria e inmunomoduladora, y no inmunosupresora, que actúa sobre células fagocíticas y células endoteliales, pero no tiene efecto directo sobre los linfocitos T. El uso de talidomida implica dos riesgos: El primero, su conocido efecto teratogénico, lo que condiciona un adecuado control de natalidad en mujeres en edad fértil. El segundo, su potencial en la inducción de polineuropatía periférica. La talidomida tiene un potencial claro como inmunomodulador; sin embargo, se deberá tener conocimiento en su mecanismo de acción, teratogenicidad y neurotoxicidad, lo que nos permitirá su uso, en una forma segura.

Palabras clave: Talidomida, inmunomodulación, desórdenes inmunológicos.

ABSTRACT

Thalidomide was synthesized in 1954 in East Germany. Preliminary studies showed a safe, non-teratogenic drug. It was prescribed during the first trimester of pregnancy as an antiemetic, sedative and hypnotic drug. Later on its use was related to severe limb defects and devastating teratogenic side effects in thousand of newborn. The impact on the medical community and the lack of other known clinical applications, made that it was banished for years. Then Sheskin in 1965, using this drug as a sedative in patients with lepromatous erythema nodosum noticed that the skin lesions were dramatically improved. It is now used to treat different dermatological and immunological disorders. Thalidomide is an anti-inflammatory and immunomodulatory drug with no immunosuppressive effects. It acts on fagocytic and endothelial cells but it has no direct influence on T lymphocytes. The use of thalidomide has two risks: First, its known teratogenic potential then an adequate birth control method is imperative when used in fertile women. And second, the potential risk of peripheral polyneuropathy.

Thalidomide has a clear immunomodulatory potential, but a better understanding of its mechanism of action, teratogenicity and neurotoxicity is needed before we can recommend its widespread use as safe.

Key words: Thalidomide, immunomodulator, immunologic disorders.

INTRODUCCIÓN

La talidomida o alfa-N-ftalilmido-glutaramida, es un derivado del ácido glutámico, sintetizada en Alemania

Oriental en 1954 como sustituto de los barbitúricos.¹ En 1956 se introdujo en el mercado alemán bajo los nombres de Contergan y Talargan.² La talidomida fue utilizada durante el primer trimestre del embarazo como un



antiemético, sedante e hipnótico. Estudios preliminares en ratones de laboratorio mostraron una droga muy segura y sin efectos teratogénicos.^{1,3} El reconocimiento en 1960 de su potencial efecto neuropático, y en 1961 de sus efectos teratogénicos devastadores, llevó a revocar la licencia dada al producto en muchos países, incluyendo Inglaterra.³

En 1965, Sheskin, un dermatólogo israelí, reportó una sorprendente observación. Él utilizó talidomida como sedante en seis pacientes que sufrían eritema nodoso lepromatoso (ENL), una complicación inflamatoria aguda de lepra lepromatosa, en quienes las lesiones fueron resueltas en pocas horas.¹ Desde entonces, la talidomida ha cobrado un gran interés como una droga inmunomoduladora. Sin duda alguna, la sobrevivencia de esta droga se debe a este gran descubrimiento, con una aplicación posterior en otras condiciones inflamatorias parecidas al ENL, como son lupus eritematoso discoide y úlceras aftosas en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida (SIDA). La talidomida ha sido utilizada en padecimientos dermatológicos; con disregulación inmunológica.² Debido a que ejerce su principal efecto antiinflamatorio sobre piel y mucosas.

No se ha identificado un mecanismo único que explique todos los efectos clínicos de la talidomida. La talidomida es una droga antiinflamatoria e inmunomoduladora, ésta actúa en células fagocíticas y células endoteliales pero no tiene efecto directo en linfocitos T. Específicamente modula la síntesis de citocinas de monocitos sanguíneos, particularmente factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa), *in vitro* e *in vivo* así como la inducción de adhesividad en las vénulas poscapilares por lipopolisacáridos.³

El uso de talidomida implica dos riesgos: El primero, su conocido potencial teratogénico, que condiciona el generar medidas de control prenatal en mujeres en edad fértil. El segundo, es el potencial para inducir polineuropatía periférica, la cual es principalmente sensorial, pero puede presentarse debilidad muscular en estadios tardíos. La frecuencia reportada varía de 20% a 50%, y puede llevar a daño irreversible si no se suspende inmediatamente. Estudios histológicos del tejido nervioso en pacientes con neuropatía por talidomida, sugieren que el proceso es el resultado de una degeneración neuronal primaria.¹

Otras reacciones adversas, menos frecuentes y moderadas, incluyen constipación, xerostomía, disminución de la libido, edema de cara y extremidades, náusea, epigastralgia, erupción cutánea y reacciones de hipersensibilidad. Existe un reporte de eritrodermia asociado con su uso.¹

MECANISMO DE ACCIÓN

Tres décadas de investigación inmunológica utilizando talidomida han mostrado que los estudios *in vivo* e *in vitro*

de esta droga no impide la competencia de células T, por tal motivo, el término inmunosupresor no debe ser aplicado.⁴ La talidomida posee efectos antiinflamatorios, antiangiogénicos y teratogénicos. No existe un mecanismo único que explique todos estos efectos clínicos. En 1984, Barnhill y col, mostraron que la talidomida inhibía la fagocitosis en cultivos de leucocitos polimorfonucleares e inhibía la quimiotaxis en cultivos de monocitos.⁵ El mecanismo antiinflamatorio en piel y mucosas se explica por sinergismo en la modulación del FNT-alfa y una acción por separado en los patrones de migración leucocitaria.⁴

En 1991, Sampaio y col, demostraron que la talidomida era un potente inhibidor del FNT-alfa en monocitos humanos *in vitro*; más tarde, este efecto fue demostrado *in vivo*.^{6,7} El FNT-alfa es una citocina producida durante la defensa del huésped contra infección, y está asociada con fiebre, debilidad y pérdida de peso progresiva.⁸ El mecanismo por el cual la talidomida reduce el FNT-alfa no está aún bien entendido. Makonkawkeyon y col, observaron una reducción en los niveles de ARN mensajero del FNT-alfa. Moreira y col, demostraron que la talidomida era capaz de inhibir el FNT-alfa al acelerar la degradación de su ARN mensajero.^{9,10}

En 1994, D'Amato y col, añadieron otra propiedad a la talidomida: un potente inhibidor de la angiogénesis en un modelo de córnea de conejo. Ellos sugirieron su uso en enfermedades en las cuales este efecto puede ser deseado, como son neuropatía diabética, degeneración macular y tumores sólidos.¹¹

En 1995, Mchugh y col, demostraron su acción inmunorreguladora sobre los subtipos de linfocitos Th. La talidomida transforma la respuesta tipo Th1 a una respuesta tipo Th2 *in vitro*. Además, induce y favorece la producción de Interleucina 4 (IL-4), Interleucina 5 (IL-5) e inhibe en forma significativa la producción de interferón gamma (INF gamma) por células mononucleares de sangre periférica en cultivos estimulados por fitohemaglutinina. La estimulación de estas células por antígenos como SKSD en ausencia de talidomida resulta en una respuesta predominantemente Th1.¹²

El efecto teratogénico de la talidomida podría explicarse por la inhibición en la formación de nuevos vasos sanguíneos durante el desarrollo embrionario de las extremidades. La talidomida inhibe la angiogénesis inducida por el factor de crecimiento endotelial vascular. Estas observaciones han sido reportadas en *Proceedings of the National Academy of Science* en 1994.

En 1996, dos artículos que refieren las propiedades inmunes de esta droga fueron publicados por un grupo en Alemania. Estos artículos muestran la capacidad de la talidomida sobre la expresión de moléculas de adhesión como las integrinas que son cruciales para la interacción matriz-célula y adhesión al endotelio en células sanguíneas de primates que explica en parte el potencial teratogénico de esta droga.¹³⁻¹⁵



En 1995, Ching y col, describieron un sinergismo en el efecto antitumoral estudiado en ratas. Cuando la talidomida fue utilizada con una sustancia antitumor conocida, ellos observaron que una disminución en FNT-alfa inversamente correlacionaba con el grado de necrosis tumoral, y la proporción de cura en el tumor estudiado se incrementó significativamente. La talidomida posee por sí sola un pequeño efecto antitumor y posee la capacidad de incrementar la acción antitumoral de otras drogas.¹⁶ La talidomida ha sido utilizada en cáncer de próstata hormonorrefractario, cáncer de mama metastásico, Sarcoma de Kaposi y glioma.¹⁷

INDICACIONES

El resurgimiento de la talidomida en ENL dio lugar al interés en otras aplicaciones clínicas. En los últimos 10 años el conocimiento sobre los mecanismos de acción de la talidomida, han ofrecido al clínico su aplicación sobre diferentes enfermedades dermatológicas, la mayoría de éstas con una base inmunológica. Existen además diversas publicaciones anecdóticas sobre enfermedades como: enfermedad de Weber-Christian, prurito urémico, histiocitosis de células de Langerhans, liquen plano, pustulosis palmoplantar, y sarcoidosis pulmonar y cutánea. Otras aplicaciones han sido enfocadas sobre su acción antiangiogénica y antitumoral.

Las guías para el uso de talidomida fueron publicadas en 1994, en donde se proporcionan indicaciones, recomendaciones en su uso y disponibilidad del medicamento. Se enfatiza el conocimiento en sus efectos colaterales, lo que hará posible eliminar los efectos indeseables para obtener una droga eficaz y segura.¹⁸

ERITEMA NODOSO LEPROSO

La lepra es una enfermedad infecciosa causada por *Mycobacterium leprae*, un parásito intracelular de macrófagos y células de Schwann de nervios periféricos.¹⁹ Los pacientes con lepra lepromatosa tienen un defecto en la inmunidad mediada por células (IMC) y no reconocen a los antígenos de *M Leprae* como extraños; poseen además una disminución en la producción de INF-gamma lo que produce una inadecuada activación de macrófagos.²⁰ Estos eventos dan lugar a una replicación incontrolada de la micobacteria dentro de los macrófagos de la piel y células de Schwann de los nervios periféricos. La interleucina 2 (IL-2) e INF-gamma son las principales citocinas que activan a los macrófagos para la eliminación de parásitos intracelulares; ambas, disminuidas en la lepra lepromatosa.²¹

Aunque la inmunomodulación con citocinas es claramente efectiva en lepra lepromatosa, los episodios agudos de respuesta inflamatoria e inmunológica constituyen un potencial efecto deletéreo. Una de estas reacciones

inflamatorias lo constituye el ENL, el cual puede ocurrir en respuesta tanto a la quimioterapia convencional y/o INF-gamma.²² Los pacientes que desarrollan este tipo de complicación presentan niveles elevados de FNT-alfa.

La talidomida no tiene una actividad directa sobre la micobacteria, su acción principal se debe a la disminución en los niveles séricos de FNT-alfa e inhibe el paso de células inflamatorias a las lesiones. Sheskin en 1964, mostró que la talidomida era efectiva en más del 90% de los casos con ENL. más tarde se demostró su correlación con una disminución en los niveles séricos de FNT-alfa.³ En 1992, Shannon y col, reportaron que la talidomida disminuyó la relación de linfocitos CD4/CD8 en la sangre de dos pacientes con ENL.²³

Estudios previos a estos resultados han hipotetizado que el ENL es precipitado por un imbalance en la población CD4/CD8.¹ Sin embargo, estos hallazgos no han sido observados en los pacientes con SIDA tratados con talidomida.

En un estudio realizado por la Organización Mundial de la Salud en cuatro países, se estableció la superioridad de la talidomida sobre la aspirina en ENL.³

ENFERMEDAD CRÓNICA DE INJERTO CONTRA HUÉSPED (CGVHD)

La enfermedad crónica de injerto contra huésped (CGVHD) es la principal causa de morbilidad y mortalidad de pacientes con rechazo 100 días después del trasplante alogénico de médula ósea. EL CGVHD ocurre en el 20% a 50% de estos pacientes con una mortalidad que va del 20% al 70% dependiendo de los factores de riesgo asociados.²⁴ El tratamiento convencional para CGVHD es principalmente con prednisona, ciclosporina y azatioprina.

El descubrimiento de la talidomida como una droga con efectos inmunomoduladores dio lugar a su uso en el tratamiento de CGVHD. Los resultados obtenidos en los primeros casos reportados fueron realmente alentadores. Se han realizado estudios más extensos con el uso de esta droga en CGVHD tanto en un modelo de la enfermedad en ratones y posteriormente en estudios clínicos fase II. En este estudio 7 de 23 pacientes con CGVHD refractaria a la terapia primaria con prednisona sola o añadiendo ciclosporina, azatioprina o PUVA tuvieron una remisión completa.^{25,26}

En 1995, Parker y col. determinaron la eficacia de la talidomida en 80 pacientes con CGVHD refractaria a prednisona o prednisona más ciclosporina. Los pacientes recibieron talidomida en una dosis inicial de 100 mg vía oral cuatro veces al día, si no se presentaban efectos indeseables ésta se incrementaba de 200 a 300 mg cuatro veces al día. El tratamiento con prednisona y/o prednisona/ciclosporina se continuó y se suspendió



paulatinamente si la CGVHD mejoraba con la adición de la talidomida. En este estudio, 16 pacientes (20%) tuvieron una respuesta sostenida, 9 con una remisión completa y 7 con una respuesta parcial. Veintinueve pacientes (35%) tuvieron que suspender la talidomida debido a efectos indeseables, tales como sedación, constipación, neuritis, exantema cutáneo y neutropenia. Los efectos indeseables fueron reversibles con la suspensión de la droga excepto en un caso con neuritis residual moderada.²⁷

El mecanismo exacto de la talidomida en CGVHD, aún no es entendido por completo. En 1991, Keenan y col reportaron que la talidomida inhibía la proliferación linfocitaria en respuesta a estímulos mitógenos o alógenos.²⁸ Sin embargo, estudios más recientes han demostrado que la talidomida incrementa la expresión intra y extracelular de IL-2, en cultivos de células mononucleares humanas estimuladas con mitógenos o antígenos como concanavalina A y enterotoxina A estafilocócica respectivamente.¹³ La IL-2 es crucial para la expresión del receptor de IL-2 en la superficie del linfocito T y a la vez mayor producción de IL-2, lo que da lugar a blastogénesis, replicación y secreción de citocinas. Dentro de estas citocinas está el INF-gamma que además de poseer efectos antiproliferativos y antivirales tiene efectos inmunomoduladores como activación de macrófagos e inducción de antígenos de histocompatibilidad clase II. Éstas y otras observaciones muestran como la talidomida puede poseer un papel bifuncional en un mismo padecimiento.

LUPUS ERITEMATOSO

La talidomida ha mostrado ser de gran utilidad sobre las lesiones cutáneas que se presentan en lupus eritematoso, básicamente sobre lupus eritematoso discoide (LED). Las manifestaciones cutáneas y artritis de lupus eritematoso sistémico (LES) se han visto beneficiadas con el uso de talidomida, no así la afección sistémica de la enfermedad. En 1975, Barba Rubio y Franco González, fueron los primeros en reportar el tratamiento y seguimiento de 20 pacientes con LED.²⁹ En 1983, Knop y col. reportaron el efecto terapéutico de la talidomida en 60 pacientes con lupus eritematoso discoide crónico (LEDC). El 90% de los pacientes presentó una completa o marcada mejoría de la enfermedad, pero cuando la talidomida se suspendió la recaída se presentó en el 71% de los pacientes. Un segundo ciclo de tratamiento con talidomida proporcionó la mejoría esperada.³⁰ Meses más tarde, Hasper publicó su experiencia con 11 pacientes con lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC) resistente a cloroquina; siete pacientes mostraron remisión completa, dos con mejoría significativa, un paciente no respondió satisfactoriamente y otro más tuvo que suspender el tratamiento debido a los efectos indeseables.

En este estudio se observó recaída en seis pacientes después de suspendido el tratamiento; sin embargo, el uso de la talidomida en dosis de mantenimiento resultó excelente sin más recaídas o exacerbaciones.³¹ En general, la talidomida ha sido utilizada en las diferentes manifestaciones cutáneas de lupus. En 1997, Stevens y col reportan su experiencia en 16 pacientes con manifestaciones cutáneas de lupus, que incluyeron: lupus eritematoso discoide, lupus cutáneo subagudo, exantema malar por fotosensibilidad y eritema crónico no específico. Los resultados obtenidos en respuesta, recaídas y la utilización de dosis de mantenimiento fueron similares a las reportadas en series anteriores.³²

En 1998, Sato y cols. reportan resultados similares en el tratamiento de lesiones cutáneas de 18 pacientes con LES.³³

Las dosis de 100 a 200 mg/día son generalmente adecuadas. La mejoría se presenta rápidamente, dentro de las primeras dos semanas de tratamiento, mientras que remisiones completas se presentan en uno a dos meses de tratamiento. Sin embargo, las recaídas son comunes después de que esta droga se suspende, con un 70% de recaídas dentro del primer año, y un rango de remisión entre el 80% y 90%. De tal forma, que la terapia de mantenimiento con dosis de 25 a 50 mg/día frecuentemente son requeridas.

A pesar de su demostrada efectividad, la limitante más importante en el tratamiento de LED es la falta de disponibilidad de la droga, así como su uso restringido a los casos severos y refractarios.

SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA ADQUIRIDA

Actualmente la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el uso de talidomida para el tratamiento de úlceras orales en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).³⁴ Los mecanismos por los cuales la talidomida es útil no sólo en el tratamiento de úlceras en mucosas sino en la propia enfermedad, son realmente complejos.

El desgaste y pérdida de peso en pacientes infectados con el VIH, representa un problema real.³⁵ Aún en la era actual en la que se cuenta con agentes antirretrovirales altamente activos, algunos individuos continúan con pérdida de peso. Se estima que en el 40% al 50% de los pacientes con tratamiento antirretroviral pueden presentar falla con la terapia combinada, incluyendo los inhibidores de proteasas, dentro de los primeros 12 a 18 meses de tratamiento. Esto se presenta ya sea por la incapacidad para tolerar la terapia combinada o la incapacidad para tomar estas terapias por otras razones. Una proporción razonable de pacientes de estas dos categorías tienen desgaste y pérdida de peso, lo que incrementa la morbilidad y mortalidad de los pacientes



infectados por VIH.³⁶ El FNT-alfa está elevado en los pacientes con VIH, esta citocina ha mostrado tener un papel importante no sólo en caquexia y síndrome de choque séptico, si no también en la replicación y progresión de la infección por VIH. Es conocido el papel de la talidomida en la disminución de los niveles séricos de FNT-alfa en pacientes con tuberculosis o lepra lepromatosa. En un estudio piloto doble-ciego placebo controlado de 39 pacientes con VIH asociado con desgaste y pérdida de peso con o sin tuberculosis concomitante fue llevado durante 21 días. Este estudio mostró datos muy interesantes. Los pacientes con VIH asociado a infección por tuberculosis, la terapia con talidomida se relacionó con la disminución plasmática tanto de los niveles de FNT-alfa como de los niveles de VIH. Sin embargo, esto no se observó de manera significativa en los pacientes con VIH únicamente.⁸ La explicación a estas observaciones podría ser que si bien la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana promueve la patogénesis de *Mycobacterium tuberculosis*, también se ha propuesto que el *M. tuberculosis* acelera la progresión de la infección por VIH. Esta idea está sustentada por estudios clínicos y por experimentos *in vitro* en los cuales se ha demostrado que la fagocitosis del bacilo tuberculoso por monocitos infectados por VIH inducen la expresión viral. Por otra parte, la lipoarabinomannan (LAM) un componente de la pared celular de la micobacteria estimula la producción de FNT-alfa por los fagocitos mononucleares.³⁷ Otro estudio doble-ciego controlado con 12 semanas de tratamiento con 100 mg de talidomida, cuatro veces al día, contra placebo fue llevado a cabo en 28 pacientes que presentaban pérdida de peso asociada con VIH. Los pacientes tratados con talidomida ganaron significativamente más peso que aquéllos que fueron tratados con placebo.³⁸

LESIONES MUCOCUTÁNEAS EN SÍNDROME DE BEHCET

El síndrome de Behcet es un tipo de vasculitis sistémica caracterizada por úlceras aftosas recurrente en boca y genitales, diferentes lesiones cutáneas, artritis y panuveítis. El curso del síndrome consiste en exacerbaciones y remisiones, y la severidad generalmente disminuye con el tiempo.

Diferentes estudios de casos retrospectivos han mostrado que la talidomida es efectiva en prevenir la recurrencia de úlceras orales y genitales en el síndrome de Behcet. En 1998, Hamuryudan y cols, realizaron un estudio al azar doble-ciego placebo-controlado en 96 pacientes masculinos durante un periodo de 24 semanas. La talidomida resultó ser efectiva en el tratamiento de úlceras genitales y orales y lesiones foliculares del síndrome de Behcet. Al suspender la talidomida la recurrencia se presentaba. Los autores refieren que la dosis

de 100 mg/día de talidomida es tan efectiva como la de 300 mg/día.³⁹ En un estudio placebo-controlado de pacientes con úlceras orales idiopáticas se reportó mejoría con 100 mg/día de talidomida, pero las úlceras recurrieron una vez que el tratamiento fue suspendido.⁴⁰ En otro estudio, utilizando cuatro ciclos de tratamiento secuenciales y semanales de una semana sí y otra no con 200 mg/día de talidomida mostró los mismos resultados. Así, en el síndrome de Behcet, la talidomida no puede ser considerada como un verdadero agente que modifique la enfermedad.

ARTRITIS REUMATOIDE

La talidomida ha resultado ser efectiva en artritis reumatoide (AR) y artritis que acompaña a otras enfermedades autoinmunes (ej. LES, Síndrome de Behcet).

En 1984, Gutiérrez-Rodríguez en un estudio abierto, administró talidomida en dosis de 6.9 a 15 mg/kg/d a 7 mujeres con AR, observando mejoría clínica, con normalización o marcada reducción de la velocidad de sedimentación globular, y una disminución significativa en los títulos de factor reumatoide, con pocos y moderados efectos indeseables.⁴¹

Más tarde (1989), Gutiérrez-Rodríguez y cols, trataron a 17 pacientes con AR refractaria o severa. Dos pacientes suspendieron el tratamiento dentro de las dos primeras semanas. Trece pacientes recibieron 531 ± 63 mg/día de talidomida por 18.8 ± 8.8 semanas; la dosis fue de 300 mg/día durante 62 y 65 semanas. Siete pacientes presentaron remisión completa, cinco una remisión parcial y tres no presentaron una mejoría satisfactoria.

La duración del tratamiento fue muy variable, y se administró dosis de mantenimiento en aquellos pacientes que presentaron recaídas. En general los resultados fueron alentadores, sin embargo los efectos colaterales observados fueron más relevantes que los que se presentaron en su estudio previo concluyendo que el tratamiento con talidomida justificaba el realizar estudios controlados.⁴²

Estudios más recientes, utilizando talidomida y sus análogos en un modelo de AR en ratones, evaluaron su efecto sobre la inducción de colágena. Observándose que podían suprimir la severidad clínica de la inducción de colágena por artritis, pero el mecanismo de acción no era resultado de la disminución de FNT-alfa y factor de crecimiento endotelial vascular.⁴³

El mecanismo de acción de la talidomida en AR es poco entendido. Podemos inferir que si la talidomida influye sobre las células inflamatorias al modificar los patrones de migración y de adherencia endotelial, además de disminuir los niveles de FNT-alfa y de IL-12,⁴⁴ originando efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores sobre citocinas que en forma patológica se encuentran



incrementadas en AR. Sin embargo, no explica por completo su acción sobre AR.

POLIARTERITIS NODOSA CUTÁNEA

La poliarteritis nodosa cutánea, (PANC), es una vasculitis que afecta los vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre.⁴⁵ La enfermedad se caracteriza por su curso benigno, prolongado y sin evidencia de afección sistémica.⁴⁶ Las lesiones cutáneas características de PANC son nódulos subcutáneos dolorosos que predominan en extremidades inferiores, úlceras, livedo reticularis y gangrena.⁴⁷ Otras manifestaciones que pueden presentarse en PANC, incluyen fiebre, pérdida de peso, artralgias, mialgias, artritis, enfermedad inflamatoria intestinal.⁴⁸ La etiología de PANC es desconocida. La PANC de los niños se ha relacionado con estreptococo beta hemolítico del grupo A, mientras que la del adulto al igual que la PAN sistémica se relaciona con el virus de la hepatitis B.⁴⁹ El tratamiento convencional de PANC ha sido con antiinflamatorios no esteroideos y corticosteroides. Existen casos de PANC refractarios a esta terapia, en donde se justifica el uso de inmunosupresores.⁵⁰ El tratamiento en estos casos suele ser difícil ya que a diferencia de PAN sistémica no presenta un beneficio claro el uso de inmunosupresores.

Debido a la efectividad de la talidomida en diferentes trastornos dermatológicos y enfermedades como cáncer, caquexia, tuberculosis, SIDA, y eritema nodoso leproso, en donde existe elevación del factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa), se probó en el Instituto Nacional de Pediatría, el tratamiento con talidomida en tres pacientes con PANC. La primera paciente tenía una historia de múltiples recaídas en forma severa que llegó a ocasionar mutilación de falanges distales de manos y efectos secundarios al uso prolongado de esteroides. El tratamiento con ciclofosfamida no proporcionó ningún beneficio.

Después de 8 años de una enfermedad refractaria a terapia convencional e inmunosupresores, al iniciar tratamiento con talidomida los resultados fueron realmente sorprendentes, con remisión de la enfermedad. La paciente recibió en forma conjunta esteroides y talidomida a 100 mg/día durante el primer año, se logró suspender el esteroide sin presentarse recaídas, durante un año más se suministró talidomida en dosis de reducción. A cinco años de haber iniciado esta terapia, la paciente se encuentra asintomática y sin haber presentado recaídas. Los otros dos casos de PANC fueron tratados en forma temprana con resultados similares. Ambos pacientes actualmente están asintomáticos, aunque el último paciente aún recibe la terapia conjunta.⁵¹

SARCOIDOSIS PULMONAR Y CUTÁNEA

Aunque la sarcoidosis es un trastorno generalizado, el mayor impacto es sobre el pulmón. El agente causal de

la sarcoidosis aún no ha sido identificado, por lo que no existe un tratamiento específico. El tratamiento con corticosteroides alivia la sintomatología, pero no modifica la fibrosis establecida.⁵² Diversas estrategias terapéuticas se han desarrollado utilizando metotrexato, pentoxifilina y talidomida que han mostrado ser efectivas para suprimir la inflamación.⁵³

Si tomamos en consideración que una sobreproducción de FNT-alfa por macrófagos alveolares contribuye al desarrollo de daño pulmonar permanente, resulta lógico el efecto de la talidomida.

Existen diferentes reportes con pocos pacientes, pero con una buena respuesta clínica al administrarse talidomida. En 1995, Carlesimo y col la utilizaron en dosis de 200 mg/día durante dos semanas seguido por 100 mg/día durante 11 meses en sarcoidosis cutánea y pulmonar obteniendo resultados alentadores.⁵⁴

En 1998, Lee y col. trataron a un paciente con sarcomas sarcoideos resistentes a esteroides, utilizando talidomida en una dosis inicial de 200 mg/día hasta llegar a 400 mg/día, la dramática respuesta clínica demostró su utilidad en esta enfermedad.⁵⁵

Tavares y cols, demostraron la utilidad de la talidomida en condiciones inflamatorias pulmonares. Obtuvieron macrófagos de lavado bronquioalveolar de diferentes patologías pulmonares como tuberculosis, sarcoidosis, bronquitis crónica, neumonía y cáncer, y fueron estimulados con lipopolisacáridos (LPS) únicamente, LPS más dexametasona o talidomida. Se observó que cuando los macrófagos fueron incubados únicamente con LPS hubo un incremento significativo en los niveles de FNT-alfa. Este efecto no se observó cuando se añadió LPS más talidomida o dexametasona. Los resultados obtenidos demostraron la disminución en la producción de FNT-alfa por macrófagos tanto de las muestras de tuberculosis como las otras enfermedades inflamatorias.⁵⁶

PIODERMA GANGRENOSO

El pioderma gangrenoso (PG) se caracteriza por ulceraciones cutáneas con bordes congestivos eritematovioláceos y un centro purulento, que se presenta en forma crónica y repetida. La etiología es desconocida, aunque con frecuencia se encuentra asociada a colitis ulcerativa, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, leucemia y otros desórdenes inmunológicos. El PG en niños representa un reto diagnóstico y terapéutico. Los regímenes de tratamiento propuestos por diferentes autores han mostrado que el tratamiento más efectivo es la combinación de corticosteroides sistémicos y drogas citotóxicas.

En el Instituto Nacional de Pediatría se realizó un estudio retrospectivo, en el periodo de 1971 a 1993 de 8 pacientes con diagnóstico de PG. Los resultados obtenidos mostraron que a pesar de la mejoría inicial con los diferentes esquemas de tratamiento, todos los pa-



cientes presentaron recaídas; excepto, en el único paciente que recibió talidomida más azatioprina y ha permanecido en remisión durante 5 años.⁵⁷

CONCLUSIONES

El uso de la talidomida ha estado controvertido durante 40 años. Si bien se trata de una droga antiinflamatoria e inmunomoduladora única, los efectos teratogénicos devastadores en más de 10,000 niños entre 1959 y 1961 y su potencial neuropático son dos situaciones que obligan a médicos e industria farmacéutica, a informar, monitorizar y tener un control apropiado tanto del paciente como del mismo medicamento. Las medidas así tomadas proporcionarán una droga segura, de gran utilidad y futuro en el tratamiento de diversos desórdenes inmunológicos.

Sus diversos mecanismos de acción, deben ser conocidos por el clínico, lo que permitirá el reconocimiento de su efecto y alertar cualquier respuesta contraria a lo esperado.

Actualmente se han sintetizado drogas análogas a la talidomida para el tratamiento de enfermedades donde la producción del FNT-alfa es exagerado como son meningitis tuberculosa y choque séptico.

Queda aún un amplio campo de investigación sobre la talidomida. Harland y col., reportan que la neuropatía inducida por la talidomida podría estar relacionada con una predisposición farmacogenética, en donde la dosis acumulada o duración de la terapia no fueran factores de riesgo en la neuropatía.

La talidomida es una droga con gran potencial y su futuro es prometedor, es necesario por lo tanto utilizarla con responsabilidad. Su uso debe ser estrictamente regulado en mujeres en edad fértil y se deberá contar con una evaluación basal neurológica previa al tratamiento así como seguimiento posterior.

BIBLIOGRAFÍA

- Calderon P, Anzilotti MP. Thalidomide in dermatology. New indications for an old drug. *International Journal of Dermatology* 1997; 36: 881-887.
- Barnhill RL, McDougall AC. Thalidomide: Use and possible mode of action in reactional lepromatous leprosy and in various other conditions. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7 (3): 317-323.
- Powell RJ. New roles for thalidomide. *BMJ* 1996; 313: 377.
- Zwigenberger K, Wnendt S. Immunomodulation by thalidomide: systematic review of the literature and of unpublished observations. *J Inflamm* 1995; 46 (4): 177-211.
- Barnhill RL, Doll NJ, Millikan LE, Hasting RC. Studies on the antiinflammatory properties of thalidomide. *Arch Dermatol Res* 1980; 269: 275-280.
- 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.
- Tramontana JM, Utaipar U, Molloy A et al. Thalidomide treatment reduces tumor necrosis factor alpha production and enhances weight gain in patients with pulmonary tuberculosis. *Mol Med* 1995; 1: 384-397.
- Klausner JD, Makonkawkeyoon S, Akarasewi P, Nakata K, Kasinrerker W, Corral L. The effect of thalidomide on the pathogenesis of human immunodeficiency virus type 1 and M. tuberculosis infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 11(3): 247-57.
- Makonkawkeyoon, Limson-Pobre RNR, Moreira AL y col. Thalidomide inhibits replication of the human immunodeficiency virus type 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 5974-5978.
- Moreira AL, Sampaio EP, Zmurquinas A y col. Thalidomide enhances its inhibitory action on tumor necrosis factor alpha by enhancing mRNA degradation. *J Exp Med* 1993; 177: 1675-1680.
- D'Amato RJ, Loughman MS, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4082-4085.
- Mchugh SM, Rifkin IR, Deighton J et al. The immunosuppressive drug thalidomide induces T helper cell type 2 (Th2) and concomitantly inhibits Th1 cytokine production in mitogen- and antigen-stimulated human peripheral blood mononuclear cell cultures. *Clin Exp Immunol* 1995; 99: 160-167.
- Shannon FJ, Sandoval F. Thalidomide Increases the synthesis of IL-2 in cultures of human mononuclear cells stimulated with concavalin-A, Staphylococcal enterotoxina A. *Ann Immunopharmacology* 1995; 31(1): 109-116.
- Neubert R, Hinz N, Thiel R, Neubert D. Down regulation of adhesion receptors on cells of primate embryos as a probable mechanism of the teratogenic action of thalidomide. *Life Sci* 1995-1996; 58: 295-316.
- Nogueira AC, Neubert R, Felies A et al. Thalidomide derivatives and the immune system 6. Effects of two derivatives with no obvious teratogenic potency on the pattern of integrins and the other surface receptors on blood cells of marmosets. *Life Sci* 1995-1996; 58: 337-348.
- Cing LM, Xu FE, Gummer BH et al. Effect of thalidomide on tumor necrosis factor production and antitumor activity induced by 5,6-dimethyl-xanthenone-4-acetic acid. *Br J Cancer* 1995; 72: 339-343.
- Olson K. Angiogenesis Research Enjoys Growth Spurt in the 1990s. *Journal of the National Cancer Institute* 1996; 88 (12): 786-787.
- Powell RJ, Gardner-Medwin. Guideline for the clinical use dispensing of thalidomide. *Postgrad Med J* 1994; 70: 901-904.
- Ridley DS, Job CK. The pathology of leprosy. In: Hasting RC, ed. *Leprosy*. New York: Churchill Livingstone 1985:100-33.
- Nathan CF, Kaplan G, Levis WR. et al. Local and systemic effects of intradermal recombinant interferon-gamma in patients with lepromatous leprosy. *N Engl J Med* 1986; 315: 6-15.
- Kaplan G. Recent Advances in Cytokine Therapy in Leprosy. *The Journal of Infectious Diseases*. 1993; 167 (Suppl 1): S 18-22.
- Sampaio EP, Moreira AL, Sarno EN et al. Prolonged treatment with recombinant interferon-gamma induces erythema nodosum leprosum in lepromatous leprosy patients. *J Exp Med* 1992; 175: 1729-37.
- Shannon EJ, Ejigu M, Haile-Mariam HS et al. Thalidomide effectiveness in erythema nodosum leprosum is associated with a decrease in CD4 cells in the peripheral blood. *Lepr Rev* 1992; 615-11.
- Vogelsang GB, Wagner JE. Graft-versus-host disease, in Forman SJ (ed). *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 1990; (4:3): 625.
- Vogelsang GB, Hess AD, Friedman KJ, Santos GW. Therapy of chronic graft-v-host disease in a rat model. *Blood* 1989; (74): 507.
- Vogelsang GB, Evan MD, Farmer ER, Hess AD, Altamonte V, Beschoner WE, Jabs DA, Corio RL, Levin LS, Colvin OM, Wingard JR, Santos GW. Thalidomide for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 1992; 326: 1055.



27. Parker PM, Chao N, Ndemane A, O'Donnel MR et al. Thalidomide as Salvaje Therapy for Chronic Graft-versus-Host Disease. *Blood* 1995; 86 (9): 3604-3609.
28. Keenan RJ, Eiras G, Burckart GJ et al. Immunosuppressive properties of thalidomide. Inhibition of *in vitro* lymphocyte proliferation alone and in combination with cyclosporine or FK 506. *Transplantation* 1991; 52: 908-910.
29. Barba Rubio J, Franco González F. Lupus eritematoso discoide y talidomida. *Dermatología Rev Mex* 1975; 19: 131.
30. Knop J, Bonsmann G, Happle R, Ludolph A, Matz DR, Mifsud EJ, Macher E. Thalidomide in the treatment of sixty cases of chronic discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1983; 108(4): 461-466.
31. Hasper MF. Chronic cutaneous lupus erythematosus: thalidomide treatment of 11 patients. *Arch Dermatol* 1983; 119(10): 812-815.
32. Stevens RJ, Andujar C, Edwards CJ, Ames PR, Khamashta MA, Hughes GR. Thalidomide in the treatment of the cutaneous manifestations of lupus erythematosus: experience in sixteen consecutive patients. *Br J Rheumatol* 1997; 36 (3): 353-359.
33. Sato EI, Assis LS, Lourenzi VP, Andrade LE. Long-term thalidomide use in refractory cutaneous lesions of systemic lupus erythematosus. *Rev Assoc Med Bras* 1998; 44 (4): 289-293.
34. Thompson J. Thalidomide effective for AIDS related oral ulcers. *Lancet* 1995; 346: 1289.
35. Hoover DR, Saah AJ, Bacellar H. Clinical manifestations of AIDS in the era of Pneumocystis prophylaxis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1922-1926.
36. Wanke C. Single-Agent/Combination Therapy of Human Immunodeficiency Virus-Related Wasting. *Seminars in Oncology* 1998; 25 (2 suppl 6): 98-103.
37. Peterson PK, Gekker G, Bornemann M, Chatterjee D, Chao CC. Thalidomide Inhibits lipoarabinomannan-Induced Upregulation of Human Immunodeficiency Virus Expression. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1995; 39: 2807-2809.
38. Reyes-Teran G, Sierra-Madero JG, Martínez del Cerro V et al. Effects of thalidomide on HIV-associated wasting syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *AIDS* 1996; 10: 1501-1507.
39. Hamuryudan V, Mat C, Saip S et al. Thalidomide in the treatment of the Mucocutaneous Lesions of the Behcet Syndrome. *Annals of Internal Medicine* 1998; 128(6): 443-450.
40. Revuz J, Guillaume JC, Janier M, Hans P, Marchand C, Souteyrand P et al. Crossover study of thalidomide vs placebo in severe recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol* 1990; 126: 923-927.
41. Gutiérrez-Rodríguez O. Thalidomide. A promising new treatment for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1984; 27 (10): 1118-1121.
42. Gutierrez-Rodríguez O, Starusta-Becal P, Gutierrez-Montes O. Treatment of refractory rheumatoid arthritis-the thalidomide experience. *J Rheumatol* 1989; 16(2): 158-163.
43. Oliver SJ, Cheng TP, Banquerigo ML, Brahn E. The effect of thalidomide and 2 analogs on collagen induced arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25 (5):964-969.
44. Moller DR, Wysocka M, Greenlee BM, Ma X, Wahl L, Flockhart DA, Trinchieri G, Karp CL. Inhibition of IL-12 production by thalidomide. *J Immunol* 1997; 159(10): 5157-5161.
45. Ginarte M, Pereiro M, Toribio J. Cutaneous polyarteritis nodosa in a child. *Pediatr Dermatol* 1998; 15(2): 103-107.
46. Mocan H, Mocan MC, Peru H, Ozaran Y. Cutaneous polyarteritis nodosa in a child and review of the literature. *Acta Pediatr* 1998; 87 (3): 351-353.
47. Rauh G, Kamill I, Gresser U, Landthaler M. Relapsing poly-chondritis presenting as cutaneous polyarteritis nodosa. *Clin Invest* 1993; 71 (4): 305-309.
48. Mekori YA, Awai L, Wiedel JD, Kohler P. Cutaneous polyarteritis nodosa associated with rapidly progressive. Arthritis and Rheumatism 1984; 27(5): 574-578.
49. Shet AP, Olson JC, Estely NB. Cutaneous polyarteritis nodosa of childhood. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1994; 31(49): 561-566.
50. Cejudo-Rodríguez C, Hernández-Bautista V, Rodríguez-Jurado R, Berrón-Pérez R. Thalidomide in mild and severe recurrent cutaneous polyarteritis nodosa. Clinical experience. Poster Sessions in the American College of Allergy. *Asthma and Immunology* 1998; Philadelphia.
51. Durán MM, Ordoñez CP, Prieto JC, Bernal J. Treatment of actinic prurigo in Chimilia Indians. *International Journal of Dermatology* 1996; 35(6): 413-416.
52. Brostoff J, Scadding GK, Male D, Roitt IM. Inmunología clínica. *Sarcoidosis* 1994; 12:14.
53. Muller-Quernheim J. Sarcoidosis immunopathogenic and their clinical application. *Eur Respir J* 1998; 12 (3):716-738.
54. Carlesimo M, Giustini S, Rossi A, Bonaccorsi P, Calvieri S. Treatment of cutaneous and pulmonary sarcoidosis with thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32 (5 pt 2):866869.
55. Lee JB, Koblenzer PS. Disfiguring cutaneous manifestation of sarcoidosis treated with thalidomide: a case report. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39 (5 pt 2) 835-838.
56. Tavares JL, Wangoo A, Dilworth P, Marshall B, Kotecha S, Shaw RJ. Thalidomide reduces tumor necrosis factor-alpha production by human alveolar macrophages. *Respir Med* 1997; 91 (1): 31-39.
57. Amelio PX, Laterza AM, Durán-Mckinster C, Berrón R, Tamayo L, Ruíz-Maldonado R. Pyoderma gangrenosum, in children. Report of eight cases and review of the literature. *Eur J Dermatol* 1994; (4):514-520.