

Artículo original

Prevalencia de neuropatía periférica en pacientes tratados con talidomida

Verónica Merelo Alcocer,* Myrna Rodríguez Acar**

RESUMEN

Antecedentes: la talidomida es un medicamento efectivo para tratar numerosas enfermedades cutáneas. La neuropatía periférica es el episodio adverso más importante que se manifiesta en los pacientes que la ingieren; ésta es irreversible y, por lo tanto, es necesario detectarla a tiempo. Por lo regular, su diagnóstico es clínico y se toma en cuenta el tipo y el sitio del dolor que refieren los pacientes. Se sugiere que un examen médico y un interrogatorio adecuado son suficientes para detectarla, aunque el diagnóstico definitivo se realiza con una serie de pruebas que incluyen, sobre todo, estudios de conducción nerviosa.

Objetivo: determinar la prevalencia de neuropatía periférica, mediante estudios de conducción nerviosa, en los pacientes tratados con talidomida en el Centro Dermatológico Pascua.

Pacientes y método: se realizaron interrogatorios dirigidos y estudios de conducción nerviosa a 30 pacientes tratados con talidomida.

Resultados: la prevalencia de neuropatía periférica en la población estudiada fue del 13%. Dicho valor se considera alto, a pesar que el tamaño de la muestra puede considerarse pequeño.

Conclusiones: es necesario detectar los signos y síntomas de la neuropatía periférica y realizar estudios de conducción nerviosa para tener un control adecuado de los pacientes tratados con talidomida.

Palabras clave: estudios de conducción nerviosa, neuropatía periférica, talidomida.

ABSTRACT

Background: Thalidomide is effective in several cutaneous diseases. The most important adverse event in patients with thalidomide treatment is peripheral neuropathy. This effect has been reported as irreversible and should be detected promptly. Diagnosis can be made considering the type and place where patients refer the pain. A medical examination and a proper interrogation are suggested, though definite diagnosis should be reached through a series of tests that include nerve conduction studies.

Objective: To determine the prevalence of peripheral neuropathy using nerve conduction studies in patients with thalidomide treatment at the Centro Dermatológico Pascua.

Patients and method: We made direct interviews and nerve conduction studies in 30 patients treated with thalidomide at the Centro Dermatológico Pascua.

Results: Prevalence of peripheral neuropathy was 13%, which is considered a high value, although the sample size was small.

Conclusions: It is necessary to identify the signs and symptoms of the peripheral neuropathy and to make nerve conduction studies in order to have an adequate control of the patients treated with thalidomide.

Key words: nerve conduction studies, peripheral neuropathy, thalidomide.

En los últimos 20 años la talidomida ha sido un tratamiento útil para una gran variedad de enfermedades dermatológicas que no reaccionan a los tratamientos convencionales.¹

En 1960 Hoff realizó los primeros informes de sus efectos adversos y reportó la manifestación de polineuritis en los pacientes con tratamiento prolongado. En Inglaterra y Alemania varios autores corroboraron esta hipótesis.²

En la actualidad, la neuropatía periférica es el principal episodio adverso asociado con la administración de talidomida; ésta es sintomática en más del 25% de los pacientes, aunque cerca del 50% padece neuropatía subclínica. Para algunos autores la causa es una dosis acumulada superior a 200 g, mientras que para otros, la dosis diaria es el factor pronóstico más importante. No se han visto casos de neuropatía con dosis menores

* Residente de dermatopatología.

** Jefa de la consulta externa.
Centro Dermatológico Pascua.

Correspondencia: Dra. Verónica Merelo Alcocer. Centro Dermatológico Pascua. Avenida Dr. Vértiz número 464, colonia Buenos Aires, CP 06780, México, DF, México.

Recibido: enero, 2006. Aceptado: febrero, 2006.

de 25 mg al día, pero las dosis superiores a 75 mg se asocian con mayor riesgo relativo de manifestarla.³

Aún se desconoce el mecanismo por el cual la talidomida causa neuropatía periférica. Los síntomas iniciales son básicamente de tipo sensorial y algunas veces van acompañados por debilidad muscular proximal o daño en la vía piramidal. A pesar de que la debilidad muscular cede rápido después de discontinuar su administración, el daño sensorial mejora poco y en ocasiones empeora, aun cuando el paciente ya no está ingiriendo el medicamento.^{4,5}

El cuadro clínico incluye parestesias simétricas dolorosas de las manos y los pies, a menudo acompañadas por pérdida de la sensibilidad de los miembros inferiores.^{6,7} En varios casos se ha comunicado, además, debilidad muscular, sensación de calambres y el síndrome del túnel del carpo.⁸

Los hallazgos electrofisiológicos son los mismos de la neuropatía axonal y demuestran cambios en los estudios de conducción nerviosa, como disminución de la amplitud en los potenciales de acción de los nervios sensitivos (sural, mediano y cubital) con relativa conservación de las velocidades de conducción.⁹ La neuropatía periférica causada por talidomida se define como la reducción del 50% de la amplitud del potencial de acción del nervio sural en dos mediciones en el mismo paciente, al inicio del tratamiento y tres meses después de continuar con el mismo, con relativa conservación de las velocidades de conducción.¹⁰ También puede observarse incremento de la latencia de los potenciales evocados somatosensoriales del nervio sural, después de la estimulación en pacientes tratados con talidomida, sin anormalidades clínicas. Los hallazgos patológicos en la biopsia de dicho nervio muestran pérdida selectiva del diámetro de las fibras largas, sin desmielinización segmentaria.^{10,11}

En varios estudios retrospectivos se ha observado que la incidencia de neuropatía periférica causada por talidomida es muy variable y que fluctúa entre menos del 1% en pacientes tratados por reacción leprosa hasta más del 70% en pacientes con prurigo nodular. Se sugiere que el desencadenamiento de la neuropatía es dosis-dependiente y que inicia después de dosis acumuladas entre 40 y 200 g.^{2,12} Una consideración aparte merecen los pacientes con infección por VIH, debido a la elevada incidencia de neuropatía preexis-

tente, calculada del 15 al 50%, lo que hace que estos pacientes sean particularmente sensibles a los efectos neurotóxicos de la talidomida.¹³

El ocasional empeoramiento de las anormalidades electrofisiológicas después de suspender su utilización sugiere una acción prolongada de la misma.¹

PACIENTES Y MÉTODO

El estudio se realizó en el Centro Dermatológico Pascua, en el periodo comprendido entre julio y noviembre del 2003.

Se estudiaron 30 pacientes, a quienes se les estaba tratando por diferentes enfermedades y en las que está indicada la talidomida, como: prurigo actínico o nodular de Hyde, dermatitis atópica, liquen plano, lupus eritematoso cutáneo y fotosensibilidad (cuadro 1). Se les aplicó un cuestionario para saber si tenían o no síntomas de neuropatía periférica. Se excluyeron los pacientes con lepra o con alguna otra enfermedad crónico-degenerativa que pudiera ser la causante de la neuropatía periférica.

Cuadro 1. Diferentes diagnósticos de los pacientes en tratamiento con talidomida

Diagnóstico	Número de casos	Porcentaje
Prurigo actínico	11	36.7
Fotosensibilidad	7	23.3
Liquen plano	3	10.0
Lupus cutáneo	2	6.7
Dermatitis atópica	2	6.7
Aftosis	2	6.7
Prurigo nodular	2	6.7
Enfermedad de Behçet	1	3.3
Total	30	100.0

A cada paciente se le hicieron estudios de conducción nerviosa en el Departamento de Rehabilitación; éstos los realizó un médico especialista en medicina física y rehabilitación. Se utilizó un equipo para realizar electromiografías y estudios de conducción nerviosa de la marca Excel Tech, modelo AV STIM 1000.

Las técnicas usadas para hacer los estudios de conducción nerviosa se llaman técnicas de Puerto Rico.

Los valores obtenidos en amplitud, latencia y velocidad de conducción se compararon con los publicados por Kimura en el libro *Electrodiagnosis in diseases*

of nerve and muscle.¹⁴ El diagnóstico de neuropatía periférica asociado con la ingestión de talidomida se realizó al encontrar daño bilateral en la medición de las amplitudes de los potenciales de acción del nervio sural (figura 1). También se evaluaron las amplitudes, latencias y velocidades de conducción de los nervios mencionados.

En caso de manifestar neuropatía se comentó el resultado del estudio al médico tratante para que éste valorara la suspensión del medicamento o, en caso necesario, lo cambiara por otro.



Figura 1. Esquemas que demuestran un estudio de conducción nerviosa del nervio sural normal (A) comparado con uno anormal (B).

Análisis estadístico

La base de datos y el análisis estadístico se realizaron con el paquete software SPSS versión 10.

Se describieron las principales características socio-demográficas de los pacientes de la muestra mediante medidas de tendencia central, de dispersión y porcentajes, según la naturaleza de cada variable.

Se estudiaron las probables asociaciones entre el tiempo de administración de talidomida, el sexo, la edad y los síntomas de la neuropatía periférica en relación con la manifestación de la misma, documentada como daño bilateral en la amplitud del nervio sural mediante coeficientes de correlación de la prueba de la ji al cuadrado.

RESULTADOS

De los 30 pacientes estudiados, 21 fueron mujeres y 9 hombres, con relación 2.3:1. El rango de edad abarcó

desde los 18 hasta los 68 años y se observó que 50% de los casos pertenecían al rango de 41 ± 13 años.

Al final del estudio cuatro pacientes tuvieron alteraciones en la amplitud del nervio sural (criterio diagnóstico de neuropatía tóxica) (figura 2). A 50% se le trató por lupus eritematoso cutáneo, a uno por dermatitis atópica y a otro más por fotosensibilidad.

Por lo que se refiere a la correlación entre los síntomas de la neuropatía periférica y la afección en la amplitud del nervio sural se observó que de los pacientes sintomáticos 7 (77%) no cursaron con ninguna alteración y 2 (23%) tuvieron daño bilateral, mientras que de los pacientes asintomáticos en 19 (90%) el estudio fue normal y en 2 (10%) hubo daño bilateral (figura 3).

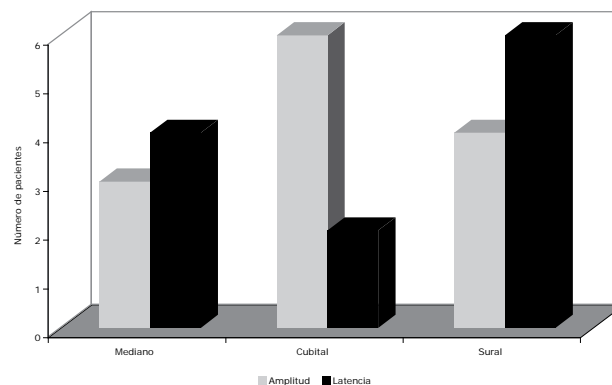


Figura 2. Afectación de los nervios sensitivos.

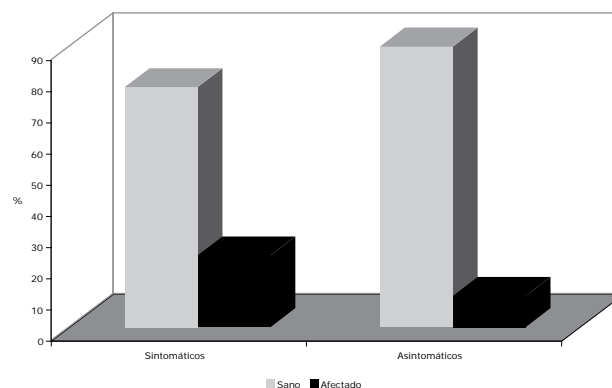


Figura 3. Síntomas/amplitud del nervio sural.

En la correlación entre la afección en la amplitud del nervio sural y la edad de los pacientes se apreció que la afección no tiene predominio por un grupo de edad específico. Hubo un paciente afectado en los

grupos de edad de 18 a 25, 26 a 33, 42 a 49 y 50 a 57 años (figura 4).

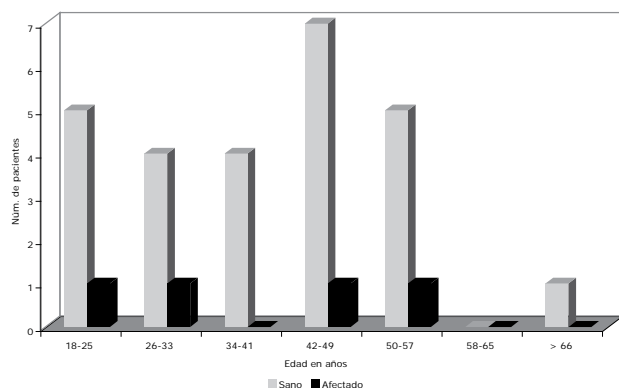


Figura 4. Correlación entre la afectación del nervio sural y la edad en años.

Si se consideran los 30 pacientes se observa que el nervio mediano resultó afectado en tres pacientes en cuanto a amplitud y en cuatro en cuanto a latencia; el nervio ulnar se vio afectado en seis pacientes en amplitud y en dos en latencia, y el nervio sural se afectó en cuatro pacientes en amplitud (criterio diagnóstico de neuropatía tóxica) y en seis en latencia (figura 2).

DISCUSIÓN

Cuatro pacientes manifestaron neuropatía periférica, dos en forma sintomática y dos en forma subclínica, lo que equivale a una prevalencia del 13%. No hubo predominio de sexo.

Los síntomas principales fueron las disestesias, distinguidas por calambres musculares. Sin embargo, de los seis pacientes con dichos síntomas sólo en uno pudo corroborarse daño bilateral en la amplitud del nervio sural, por lo que puede plantearse la hipótesis de que aunque el paciente curse con disestesias esto no es sinónimo de neuropatía periférica. Dos pacientes sintomáticos y dos asintomáticos tuvieron daño bilateral en la amplitud del nervio sural, por lo que en este caso la frecuencia de la forma subclínica de la neuropatía fue del 50%.

Dos de los pacientes con neuropatía tomaron el medicamento durante menos de dos meses y los otros dos por más de siete meses; esto sugiere que la neuropatía periférica puede manifestarse aun

con periodos cortos de tratamiento. En este caso no existió relación entre el tiempo de tratamiento y la manifestación del efecto adverso.

Cuatro pacientes tuvieron daño bilateral en la amplitud del nervio sural; por lo tanto, puede calcularse que la prevalencia de neuropatía periférica debida a la ingestión de talidomida fue del 13% (IC 95%: 0.1-25). Esta cifra se considera alta si se toma en cuenta que un episodio poco frecuente se manifiesta con prevalencias menores al 5%. La dosis manejada en este estudio no varió, ya que todos los pacientes incluidos recibieron 100 mg de talidomida, por lo que sólo puede buscarse una relación con la dosis acumulada. El 50% de los pacientes estudiados tomaron 100 mg del medicamento por tiempos relativamente cortos.

La neuropatía periférica fue más frecuente en los pacientes con diagnóstico clínico de lupus eritematoso cutáneo; se manifestó en 50% de los cuatro pacientes afectados.

CONCLUSIONES

En este estudio descriptivo se observó que la neuropatía periférica de nervios sensitivos, considerada como diagnóstico de neuropatía tóxica, fue frecuente en la población estudiada, que el tiempo de tratamiento no fue un factor determinante en la aparición del problema y que los pacientes afectados pueden ser asintomáticos. Esto obliga a realizar una revisión completa de los pacientes, sintomáticos o no, en tratamiento con talidomida, a partir de las etapas tempranas. Debe investigarse más acerca de la utilidad de los síntomas descritos para el diagnóstico de la neuropatía.

COMENTARIO

Este estudio se realizó con el fin de identificar algún dato que hiciera sospechar que en el Centro Dermatológico Pascua los pacientes adultos en tratamiento con talidomida pudieran tener datos clínicos o subclínicos de neuropatía periférica. Se observó que la prevalencia de neuropatía periférica sensitiva fue alta, comparada con la referida en la bibliografía, cuyos rangos oscilan entre 0.1 y 70%. Sin embargo,

es necesario realizar más estudios experimentales para poder asegurar que los datos obtenidos en este estudio pueden atribuirse de manera específica a la ingestión de talidomida.

Debe hacerse un estudio, con un tamaño de muestra mayor, que permita valorar distintas dosis en diferentes tiempos de tratamiento, para encontrar alguna correlación en este rubro.

En la dermatología, salvo en casos excepcionales, las dosis de talidomida utilizadas son bajas en comparación con las de los pacientes oncológicos o con SIDA. Por lo tanto, valdría la pena cuestionarse si las dosis que pueden llegar hasta los 800 mg son las causantes de que aparezca este efecto adverso con mayor frecuencia o si es sólo la idiosincrasia de cada individuo lo que hace la diferencia.

Deben hacerse estudios de base de conducción nerviosa (antes de iniciar la administración de talidomida) y luego de seguimiento a los tres meses del tratamiento, ya que cualquier daño comparado con los datos basales podría sugerir que el fármaco está siendo tóxico para el nervio periférico. Sin embargo, sólo en contadas ocasiones se realizan dichos estudios, debido a que no en todas las instituciones de salud se cuenta con la infraestructura necesaria y a que en algunos casos el costo de éstos resulta prohibitivo para algunos pacientes.

REFERENCIAS

1. Chare TA, Finlay AY, Knight AG. Thalidomide usage in Wales: the need to follow guidelines. *Br J Dermatol* 2001;144:310-5.
2. Aitken G. La thalidomide dans les etats de reaction lepreux. Tesis Facultad de Medicina de París, 1968.
3. Casanova JM, Baradad M, Martí L. Talidomida, redescubrir un viejo fármaco. *Piel* 2004;5(6):297-309.
4. Clemmensen OJ, Olsen PZ, Andersen KE. Thalidomide neurotoxicity. *Arch Dermatol* 1984;120:338-41.
5. Fullerton PM, O'Sullivan DJ. Thalidomide neuropathy: a clinical, electrophysiological and histological follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1968;31:543-51.
6. Aronson IK, Yu R, West DP. Thalidomide-induce peripheral neuropathy. *Arch Dermatol* 1984;120:1466-70.
7. Lagueny A, Rommel A, Vignolly E. Thalidomide neuropathy: an electrophysiologic study. *Muscle Nerve* 1986;9:837-44.
8. Tseng S, Pak G, Washenik K, Keitz M, Shupack J. Rediscovering thalidomide: a review of its mechanism of action, side effects and potential uses. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:969-79.
9. Hess CW, Hunziker T, Kuofer A. Thalidomide induced peripheral neuropathy: a prospective clinical, neurophysiological and pharmacogenetic evaluation. *J Neurol* 1986;223:83-89.
10. Bastuji-Garin S, Ochoinoski S, Bouche P, Duguet C, Djerradine Z. Incidence and risk factors for thalidomide neuropathy: a prospective study of 135 dermatologic patients. *Invest Dermatol* 2002;119:1020-6.
11. Iris K, Aronson, Yu R, Dennis Pvan Der Broek H. Thalidomide-induce peripheral neuropathy. *Arch Dermatol* 1984;120:1466-70.
12. Radomsky C, Levine N. Thalidomide. *Dermatol Clin* 2001;19:87-102.
13. Hendler S, McCarty M. Thalidomide for autoimmune diseases. *Med Hypotheses* 1983;10:437-43.
14. Kimura J. *Electrodiagnosis of nerve and muscle*. 2nd ed. Philadelphia: FA Davis Company, 1989;pp:107-31.