



Talidomida: Una nueva oportunidad

Yvette Fernández-Camacho,* Gladys Leon-Dorantes*

RESUMEN

La talidomida originalmente se comercializó como un agente sedante desde 1956 en Alemania Oriental y poco tiempo después en otros países. Por no originar alteraciones en la coordinación motora ni en la función respiratoria, rápidamente fue muy popular. En 1961, sin embargo, se reportó focomelia y otras alteraciones congénitas severas por el uso de la talidomida durante el embarazo. Por lo anterior es retirada del mercado y se restringe su uso. No obstante, al emplearse en dos pacientes con eritema nudoso leproso (ENL) que experimentaron una mejoría espectacular, se convirtió en el medicamento de elección para esta condición. Así, en décadas subsecuentes, se empleó en múltiples enfermedades dermatológicas y no dermatológicas en virtud de que se han descubierto diversas acciones biológicas predominantemente inmunomoduladoras, tales como la inhibición del factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α). Se analizan los principales aspectos farmacológicos, nuevos mecanismos de acción, así como los reportes sobre su uso en enfermedades como el lupus eritematoso, enfermedad de Behcet, prúigo actínico, estomatitis aftosa, prúigo nodular, enfermedad de injerto contra huésped e infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), entre otras.

Palabras clave: Talidomida, lupus eritematoso, prúigo nodular, enfermedad de injerto contra huésped, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

ABSTRACT

Thalidomide, originally marketed as a sedative drug, was introduced in Eastern Germany in 1956 and in numerous other countries thereafter. It became extremely popular very rapidly because it did not impair coordination or respiratory function. By 1961, however, there were mounting reports of phocomelia and other severe congenital abnormalities associated with maternal use of thalidomide, and the drug was withdrawn from the market and its availability highly restricted. Nevertheless, when used in two leprosy patients with erythema nodosum leprosum (ENL) that experienced rapid and dramatic improvement taking the drug it became the drug of choice in this condition. In subsequent decades, it was used in multiple dermatologic and non-dermatologic diseases, as it has been discovery various biologic effects mainly immunomodulatory such as inhibition of tumor necrosis factor alpha (FNT- α). Main pharmacologic issues and new mechanisms of action as well as reports upon its use in diseases such as lupus erythematosus, Behcet's disease, actinic prurigo, aphthous stomatitis, prurigo nodularis, graft versus host disease (GVHD) and human immunodeficiency virus infection (HIV), are discussed.

Key words: Thalidomide, lupus erythematosus, Behcet's disease, actinic prurigo, aphthous stomatitis, prurigo nodularis, graft versus host disease, human immunodeficiency virus infection (HIV)

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En 1954, en Alemania Oriental fue sintetizada la talidomida como un sedante sustituto de los barbitúricos y, en 1956, comercializada en algunos países de Europa y África bajo los nombres de Contergan y Talaragan. Las indicaciones del fármaco fueron múltiples,

por lo que se popularizó con rapidez, principalmente por no originar alteraciones en la coordinación motora ni en la función respiratoria. En ese mismo año, Stolberg reportó el primer caso de malformación en una niña, cuya madre ingirió talidomida durante el embarazo. Posteriormente se reportaron casos aislados de malformaciones congénitas, predominantemente focomelia, por la ingesta del medicamento en los primeros tres meses del embarazo. En 1961, en la Reunión Pediátrica de Rhein Westphalia, Lenz in-

* Servicio de Dermatología del Hospital General de México.

formó del grave potencial teratogénico de la talidomida, por lo que se retiró del mercado y se restringió su uso. Se calculó que el número de casos de malformaciones congénitas ocasionadas en ese entonces por la talidomida fue de 12,000.¹

Así mismo, ya se habían reportado algunos casos aislados de neuropatía periférica por talidomida; sin embargo, fue tal el impacto originado por los efectos teratogénicos, que esta otra reacción adversa fue poco reconocida y mencionada.²

En 1965, Sheskin empleó la talidomida por su efecto sedante en dos pacientes con reacción leprosa, observando una mejoría espectacular en la sintomatología general, incluyendo las lesiones cutáneas.³ A partir de este momento se reinicia el interés por el estudio de este fármaco, además de convertirse en el medicamento de elección para esta condición.

Cainan, Meara y Londoño, en 1971, reportan su efecto benéfico en el prúigo solar,⁴ lo cual fue reconfirmado en 1974 por Flores en la erupción polimorfa lumínica.⁵ En ese mismo año Barba-Rubio mostró la utilidad de la talidomida en una población de 20 pacientes con lupus eritematoso discoide.⁶ En 1977, Saúl recomienda su uso para la dermatitis atópica eritrodérmica o "corticoestropoedada" (comunicación personal). Posteriormente se han reportado múltiples usos en enfermedades dermatológicas y no dermatológicas.⁷⁻¹²

FARMACOLOGÍA

La talidomida o α -phtalimidoglutaramida es un derivado del ácido glutámico, que a su vez deriva de la bemegrída (α -etil- α -metil-glutarimida) y glutetimida (β -etil- β -fenil-glutarimida). Tiene dos anillos, del lado izquierdo es una talimida y del lado derecho es un glutarimido con un átomo de carbono asimétrico. Tiene dos isómeros, una forma L activa y una forma R inactiva (Figura 1).^{1,7}

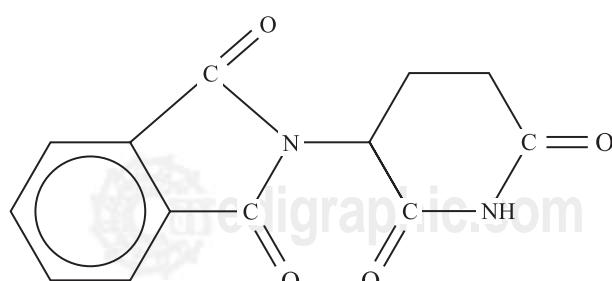


Figura 1. Estructura química de la talidomida.

Después de una dosis de 200 mg por vía oral, la concentración plasmática alcanzada es de 1.15 ± 0.2 g/mL en 4.39 ± 1.27 horas. Su metabolismo se lleva a cabo a través de una degradación hidrolítica no enzimática; sin embargo, existen evidencias de una degradación parcial en el complejo enzimático citocromo P-450.

Presenta dos metabolitos activos la ftaloisoglutamina y la ftaloilglutamina. La vida media de eliminación es de 8.7 horas; sin embargo, puede ser detectada en el plasma después de 24 horas de su administración. La eliminación urinaria es de solo $0.6\% \pm 0.22$.^{1,7,13}

MECANISMOS DE ACCIÓN

Las propiedades sedantes de la talidomida están mediadas por el anillo de glutarimida. Actúa por un mecanismo diferente a los barbitúricos, posiblemente por la activación del centro del sueño. Aun en grandes dosis, no causa incoordinación o depresión respiratoria.² Así mismo presenta un efecto antihistamínico, antipirético y antiserotonino-colinérgico.⁷

Por otro lado, ha mostrado tener múltiples efectos en el sistema inmunológico. Estudios *in vitro* e *in vivo* han documentado los siguientes efectos:

a) **Sobre citocinas y moléculas:** Inhibición de IL-12 e interferón γ , aumento de la degradación del ARN mensajero, del factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), inhibición de la expresión de integrinas $\beta 1$, $\beta 2$ y $\beta 3$ y de moléculas de adhesión intercelular (ICAM).¹³⁻¹⁵

b) **Sobre células:** Inversión de la relación CD4/CD8, cambio en la respuesta de linfocitos T cooperadores del tipo 1 a 2, inhibición en la proliferación de linfocitos en respuesta a estímulos alogénicos y mitogénicos, inhibición de la fagocitosis y quimiotaxis por polimorfonucleares y monocitos,^{1,15,16} supresión de la proliferación de las células tumorales.¹²

c) **Sobre inmunoglobulinas:** Disminución en los niveles circulantes, así como de la cantidad de complejos inmunes.^{10,17}

d) **Otros:** Inhibición potente de la angiogénesis. Bloqueo del factor de transcripción conocido como kappa B, evitando la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana.¹⁸

Mecanismos tales como la inhibición del FNT- α justifica su uso en enfermedades en las cuales la elevación de esta citocina es importante para su patogénesis, como lo son la misma reacción leprosa y los estados caquéticos por neoplasias, tuber-

culosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), etcétera.¹³⁻¹⁵

Sus efectos sobre la respuesta celular y la producción de anticuerpos son relevantes en cuanto a su uso en el campo de los trasplantes de órganos, y en aquellos pacientes en quienes la inmunidad celular está comprometida. Por otro lado, al ser un potente inhibidor de la angiogénesis su uso se ha extendido a enfermedades en las que la proliferación vascular pudiera ser nociva, tales como la neuropatía diabética y la degeneración macular, así como tumores sólidos, hemangiomas, gliomas y sarcoma de Kaposi.^{1,18-20}

INDICACIONES

Después de abrirse nuevamente campo en la terapéutica, con su indicación en la reacción leprosa, la talidomida ha ido cobrando nuevas áreas de aplicación a la par de un mejor conocimiento, tanto de sus diversos mecanismos de acción como de sus efectos indeseables. Algunas indicaciones ya han pasado la prueba del tiempo y de demostración de su eficacia a través de ensayos clínicos. Otras, desafortunadamente aún requieren de mayor documentación. A continuación resumiremos las principales evidencias reportadas sobre sus usos.

USOS EN DERMATOLOGÍA (Cuadro I)

Reacción leprosa tipo 2. Desde 1967 la Organización Mundial de la Salud aprueba el uso de la talidomida para la reacción leprosa.¹⁴ No tiene un efecto directo sobre *Mycobacterium leprae* y se postula que el mecanismo de acción es a través de la disminución del FNT-a, del infiltrado inflamatorio en la dermis y de la regulación de las ICAM. La sintomatología general que incluye cefalea, anorexia, estado nauseoso, vómito, mialgias, artralgias, iritis, neuritis y otras, mejoran a las 24-48 horas; mientras que las lesiones cutáneas, en especial las nudosidades y el eritema polimorfo, remiten a los 10 días. Las dosis iniciales son de 200-400 mg/día y de mantenimiento de 50-100 mg/día por un período de meses a años.^{21,22} Sin embargo, a pesar de los altos índices de efectividad (90%). Saúl ha descrito pacientes que presentan "talidomidorresistencia y talidomidodependencia".²³

Prúigo actínico. Se recomienda en pacientes con enfermedad diseminada y/o que no responden a la terapia convencional.^{24,25}

Cuadro I. Resume las enfermedades y la eficacia de la talidomida en diferentes estudios y series de casos.

Enfermedad	Número de pacientes	Eficacia*
Eritema nudoso leproso	4,522	99.0
Aftosis mayor recurrente	175	94.2
Prúigo actínico	124	93.5
Lupus eritematoso discoide	112	83.9
Enfermedad injerto vs. huésped	58	60.0

* La eficacia corresponde al promedio obtenido de todas las series. Adaptada de Tseng y colaboradores.⁷

Sin embargo, en nuestro país, para algunos autores es el tratamiento de elección. Desde 1971 Londoño y colaboradores reportaron su utilidad en 24 pacientes,⁴ lo cual posteriormente fue confirmado por diversos investigadores mexicanos como Flores y Vega y asociados.^{26,27} Las dosis utilizadas han sido arbitrarias, de 50-100 mg/día para niños y hasta de 300 mg/día para adultos. Se observa una respuesta rápida, inicialmente con desaparición del prurito, posteriormente de las lesiones cutáneas y de la queilitis, existiendo discrepancia en cuanto a la respuesta del componente conjuntival.²⁷ El porcentaje de eficacia es de 90%. Al suspender la talidomida, existe un subgrupo de pacientes que permanece asintomático por períodos prolongados (al menos un año), mientras que otros enfermos necesitan dosis variables de mantenimiento, como 25 mg dos veces por semana.²⁶

Lupus eritematoso. En 1974, Barba-Rubio y colaboradores la utilizaron en 20 pacientes con lupus eritematoso discoide a la dosis de 300 mg/día y de mantenimiento de 25-100 mg/día, con respuesta favorable en el 90%. Los efectos benéficos a nivel clínico se observaron a los 14 días de iniciado el tratamiento, e incluso también a nivel histológico.⁶ La experiencia reportada ha demostrado que las lesiones de lupus eritematoso discoide y subagudo son las que presentan mayor beneficio;^{7,28-30} sin embargo, también existen reportes de su utilidad en la paniculitis lúpica.³¹ También se comenta que existe mejoría de los síntomas generales y articulares. La mayoría de las publicaciones mencionan que no existe un efecto benéfico en la afección visceral ni mejoría serológica.³² Se utiliza como terapia alterna, en aquellos casos que no responden con la terapia convencional (cloroquinas). Las dosis varían de 100-300 mg/día, aun-

que recientemente se ha observado efectividad con dosis menores.²⁹ El porcentaje de recaídas se menciona ser de 83%.³²

Aftosis mayor recurrente. Se emplea como terapia coadyuvante o de segunda línea,¹⁵ en aquellos casos que no responden a la terapia convencional (esteroides)³³ o por contraindicación de la misma.^{1,8,34} Las dosis utilizadas son de 100-300 mg/día por 1-3 meses. Los índices de remisión completa son de 35% y de mejoría de 40%. La mejoría de los síntomas ocurre en las primeras 72 horas y la reepitelización de las lesiones en 7-10 días.

Disminuye la frecuencia e intensidad de las recurrencias.¹⁵ Estos datos han sido recientemente confirmados por un estudio doble ciego controlado, aun con dosis menores, de 100 mg/día.³⁵

Enfermedad de Behcet. En 1982, Saylan y Saltik reportan su uso en 22 pacientes, y la recomiendan en esta entidad, cuando es refractaria a múltiples tratamientos y es de larga evolución.⁹ Tiene efecto benéfico en las aftas orales y/o genitales (principalmente en la forma mucocutánea severa), en la vasculitis pustular y en la sinovitis.^{10,36} Incluso mencionan su beneficio en pacientes con compromiso intestinal.³⁷ El esquema terapéutico es de 100 o 300 mg/día, siendo ambas dosis igualmente efectivas durante 1-3 meses.^{38,39} Se ha observado un índice menor de recurrencias.

Úlceras en pacientes con SIDA. Se utiliza en las úlceras orales, esofágicas y/o genitales, en las que se ha descartado etiología infecciosa.^{1,7} La dosis de inicio es de 100-200 mg/día y de mantenimiento 50 mg/día. La mejoría de los síntomas se presenta en 48 horas y la reepitelización de las lesiones en desde una a cuatro semanas.¹⁵ El índice de respondedores es de 98%. Los períodos de remisión reportados son de 5-6 meses.⁴⁰ En un estudio reciente, doble ciego controlado contra placebo se observó además de su efectividad en esta entidad, el incremento en los niveles de ARN del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), así como las concentraciones de FNT- α , y de los receptores solubles a esta citocina.⁴¹

Enfermedad injerto vs. huésped (EIH). Se emplea en EIH refractaria a la terapia inmunosupresora convencional. Sin embargo, no se observa un efecto "ahorrador" de la terapia citotóxica concomi-

tante. También se reportan beneficios tanto clínicos como histológicos en la EIH cutánea aguda (erupciones maculopapulares, ampollas, eritrodermia, o cuadros similares a la necrólisis epidérmica tóxica) y en la crónica (formas liquenoides y esclerodermiformes).^{11,42-44} Voegelsang la utilizó en pacientes con EIH refractaria y en pacientes con "alto riesgo" (EIH aguda que evoluciona a una forma crónica, trombocitopenia o afección hepática con EIH que presentaba cambios liquenoides cutáneos a nivel histológico); observando índices de eficacia de 76% y 48% respectivamente. Las dosis empleadas fueron de 400 a 1,200 mg/día.⁴⁴

Prúigo nodular de Hyde. Se utiliza en casos refractarios a múltiples terapias, incluso en pacientes VIH positivos. Las dosis empleadas son de 100-400 mg/día. Existe un efecto benéfico sobre el prurito, y remisión parcial o total de las lesiones.⁴⁵⁻⁴⁷ Los resultados son variables; incluso en algunos pacientes con remisión a largo plazo. Se puede utilizar como monoterapia o en combinación con radiación UVB de banda angosta, lo que incrementa su beneficio.⁴⁸

Histiocitosis de células de Langerhans. Gnassia y colaboradores observan su efecto benéfico en un paciente con "granuloma eosinofílico vulvar".⁴⁹ Bensaid y su grupo reportan su utilidad en una localización parotídea de esta entidad.⁵⁰ Así mismo, las dosis son de 300 mg/día durante 4-8 semanas. Tiene un efecto favorable sobre múltiples tipos de lesiones cutáneas, pero ninguno en las viscerales. Inhibe la proliferación de células neoplásicas a nivel cutáneo.^{7,51}

Usos misceláneos. Existen reportes aislados del beneficio del uso de la talidomida en las siguientes enfermedades: eritema polimorfo recurrente,⁵² infiltración linfocítica de Jessner,⁵³ enfermedad de Webber-Christian,⁵⁴ prurito urémico,⁵⁵ dermatitis atópica,² liquen plano erosivo,⁵⁶ síndrome de Melkerson-Rosenthal,⁵⁷ pioderma gangrenoso,⁵⁸ pustulosis palmoplantar,⁷ sarcoidosis,^{59,60} sarcoma de Kaposi,²⁰ penfigoide,⁶¹ penfigoide cicatrizal,⁶¹ enfermedad mixta de tejido conectivo⁶¹ e hiperplasia linfoide.⁶²

Otros usos no dermatológicos, pero que aún carecen de estudios controlados para comprobar su efectividad incluyen: colitis ulcerativa,⁶³ artritis reumatoide,⁶⁴ espondilitis anquilosante,⁶⁵ infecciones por tuberculosis y otras micobacterias,⁶⁶ choque

séptico,⁶⁷ así como cáncer de mama, próstata y de sistema nervioso central,⁶⁸ entre otras.

En cambio, está demostrada su utilidad en el síndrome de desgaste asociado a SIDA,¹⁸ y recientemente en el tratamiento del mieloma múltiple.^{69,70}

Sin embargo, es importante mencionar que en algunos padecimientos la talidomida no ha sido de utilidad, incluso su efecto ha sido desfavorable, específicamente en la necrólisis epidérmica tóxica⁷¹ y la psoriasis.⁶¹

EFECTOS COLATERALES

a) Teratogenicidad. A partir de la gran contribución de Lenz en relación con la talidomida, se han abierto nuevas áreas de investigación en la teratología.^{72,73} Ahora se conoce que el mecanismo de producción es a través de la angiogénesis, específicamente bloqueando la transcripción de genes de factores de crecimiento.⁷⁴ El factor predisponente más importante es el tiempo de exposición durante el embarazo, siendo el período de mayor sensibilidad de la tercera a la quinta semanas de gestación.⁷

Las principales manifestaciones de este efecto son: malformación o aplasia de extremidades superiores y/o inferiores (focomelia), mielomeningocele, parálisis facial, microftalmia, deformidad o ausencia del conducto auditivo externo y paladar hendido.^{7,75} Otras malformaciones menos frecuentes son las cardíacas, renales, esofágicas y urogenitales.¹⁶

El diagnóstico diferencial se realiza con el síndrome de Holt-ram.⁷⁶

b) Neuropatía periférica. Su incidencia varía del 21 al 50%. Este rango tan amplio se explica por la heterogeneidad de los criterios clínicos y electrofisiológicos considerados para su detección. En cuanto a los mecanismos patogénicos, algunos autores postulan que podría ser dosis-dependiente (dosis acumulativas de 3-6 g) o debido a una reacción idiosincrática o de susceptibilidad genética.⁷⁷ Los factores de riesgo para presentarla son pacientes HIV positivos, mujeres, pacientes de edad avanzada y antecedente de enfermedad neurológica previa.⁷⁸ También se ha observado una alta incidencia en los pacientes con prúigo nodular de Hyde.¹⁵

Las principales manifestaciones son parestesias dolorosas en manos, debilidad muscular, síndrome del túnel del carpo y neuropatía sensorial motora.⁷⁷⁻⁷⁹

Los hallazgos histológicos observados a nivel periférico son principalmente una degeneración axonal y ocasionalmente una desmielinización segmentaria, así como una marcada degeneración axonal de las astas posteriores de la médula espinal.⁸⁰

Por lo anterior, se recomienda realizar pruebas electrofisiológicas basales y cada seis meses, aunque en realidad no existe en la literatura un consenso al respecto.^{36,77,79}

c) Otros. Los más frecuentes son somnolencia (presente casi en el 100%), cefalea, irritabilidad, síndrome de *sicca*, náusea y constipación.^{1,7,15}

Los efectos a nivel cutáneo reportados son reacciones de "hipersensibilidad",⁸¹ erupción vesículo-pustulosa,¹⁵ eritrodermia,⁸² síndrome de Stevens-Johnson,²⁰ edema de cara y extremidades, palmas rojas y alteraciones ungueales.^{1,7,15}

Otras reacciones adversas menos frecuentes son púrpura trombocitopénica, vasculitis "alérgica", alteraciones endocrinológicas (amenorrea⁸³, galactorrea, disminución de la libido, etcétera)⁷ y neutropenia.⁴¹

Al parecer la frecuencia de presentación y tipo de efecto adverso por la talidomida varía según la enfermedad y las dosis utilizadas. En el lupus eritematoso es del 25 % y en la enfermedad injerto contra huésped del 36 %.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Incrementa la actividad de los barbitúricos, el alcohol, la cloropromazina y la reserpina. Antagoniza la acción de la histamina, la serotonina, la acetilcolina, las prostaglandinas E2 y F2, así como la hidrotriptamina.^{7,15}

CONCLUSIONES

Si bien la talidomida fue satanizada durante su primera aparición en la terapéutica, su utilidad bien demostrada inicialmente en la reacción leprosa y posteriormente en otras muy diversas condiciones, le ha otorgado una segunda oportunidad de reincorporarse a la armamentaria terapéutica ya no sólo del leprólogo, sino de un número aun no bien determinado de especialistas.

Posiblemente, con el desarrollo científico, en el futuro se puedan crear modificaciones en la estructura química de la talidomida, en la que se puedan preservar sus propiedades y disminuir los principales efectos colaterales y ampliar aún más su utilidad en otros padecimientos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rivitti E. Talidomida en Dermatología. *Med Cutan Iber Lat Am* 1997; 25: 117-129.
2. Vázquez H, Arenas R. Talidomida en Dermatología: Revisión de sus orígenes, su actual redescubrimiento y nuevas aplicaciones. *Rev Mex Dermatol* 1998; 42: 252-265.
3. Barnhill R, McDougall C. Thalidomide: Use and possible mode of action in reactional lepromatous leprosy and in various other conditions. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 317-323.
4. Londoño F. Thalidomide in the treatment of actinic prurigo. *Int J Dermatol* 1973; 12: 326-328.
5. Flores O. Prurigo solar de altiplanicie. Resultados preliminares de tratamiento con talidomida en 25 casos. *Rev Mex Dermatol* 1975; 19: 26-39.
6. Barba-Rubio, Franco-González. Lupus eritematoso discoide. Informe preliminar. *Rev Mex Dermatol* 1972; 21: 131-139.
7. Tseng S, Pak G, Washenik K, Keltz M, Shupack J. Re-discovering thalidomide: A review of its mechanism of action, side effects, and potential uses. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 969-979.
8. Grinspan D. Significant response of oral aphthosis thalidomide treatment. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 85-90.
9. Saylan T, Saltik I. Thalidomide in the treatment of Behcet syndrome. *Arch Dermatol* 1982; 118: 536.
10. Jorizzo J, Schmalstieg F, Solomon A, et al. Thalidomide effects in Behcet's syndrome and pustular vasculitis. *Arch Int Med* 1986; 146: 876-881.
11. Lim S, Mc Whannell, Vora A, Boughtton B. Successful Treatment with thalidomide of acute graft-versus-host-disease after bone-marrow transplantation. *Lancet* 1988; 16: 117.
12. Beunier L, Marck Y, Ribeyre C. Adult cutaneous Langerhans cell histiocytosis: Remission with thalidomide treatment. *Br J Dermatol* 1995; 132: 168.
13. Corral LG, Haslett PA, Muller GW, et al. Differential cytokine modulation and T cell activation by two distinct classes of thalidomide analogues that are potent inhibitors of FNT-a. *J Immunol* 1999; 163 (1): 380-386.
14. Sampaio E, Kaplan G, Miranda A, Nery J, Miguel C, Viana S, Sarno E. The influence of thalidomide on the clinical and immunologic and manifestation erythema nodosum leprosum. *J Infect Dis* 1993; 168: 408-414.
15. Stirling D. Thalidomide and its impact in dermatology. *Sem Cutan Med Surg* 1998; 14: 231-242.
16. Sheldon S, Hender F, Mark F. Thalidomide for autoimmune disease. *Med Hypothesis* 1983; 10: 437-43.
17. Haslett P. Anticytokine approaches to the treatment of anorexia and cachexia. *Semin Oncol* 1985; 25 (suppl 6): 53-57.
18. Rebuck J, Pharm D, Fish DN. Thalidomide Revisited. *AIDS Reader* 1998; 8: 7-9.
19. Fine HA, Figg WD, Jaekle K, et al. Phase II trial of the antiangiogenic agent thalidomide in patients with recurrent high-grade gliomas. *Clin Oncol* 2000; 18: 708.
20. Soler RA, Howard M, Brink NS, Gibb D, Tedder RS, Nadal D. Regression of AIDS-related Kaposi's sarcoma during therapy with thalidomide. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 501-503.
21. Calderon P, Azilotti M, Phelps R. Thalidomide in Dermatology. New indications for an old drug. *Int J Dermatol* 1997; 36: 881-887.
22. Sheskin J. The treatment of lepra reaction in lepromatous leprosy. Fifteen years' experience with thalidomide. *Int J Dermatol* 1980; 6: 318-322.
23. Saúl A. Thalidomide dependence and thalidomideresistance. *Leprología* 1974; 19: 2.
24. Epstein JH. Tratamiento del prúigo actínico. *Rev Mex Dermatol* 1993; 37 (suppl 1): 335-336.
25. Lovell C, Hawk J, Calnan C, Magnus I. Thalidomide in actinic prurigo. *Br J Dermatol* 1983; 108: 467-471.
26. Flores O. Prurigo solar de altiplanicie: Tratamiento con talidomida. *Rev Mex Dermatol* 1993; 37 (Suppl 1): 337-338.
27. Vega ME, Hojo MT, Domínguez L. Tratamiento del prúigo actínico con talidomida. Estudio en 30 pacientes. *Rev Mex Dermatol* 1993; 37(Suppl 1): 342-343.
28. Hasper MF. Chronic cutaneous lupus erythematosus. thalidomide treatment of 11 patients. *Arch Dermatol* 1983; 119: 812-815.
29. Hallman S. Chronic cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1993; 119: 812-815.
30. Burrows N, Walport M, Hammond A, Davey N, Russell J. Lupus erythematosus profundus with partial C4 deficiency responding to thalidomide. *Br J Dermatol* 1991; 125: 62-67.
31. Bessis D, Guillot B, Mondpoint S, Dandurand M, Guilhou JJ. Thalidomide for Systemic Lupus Erythematosus. *Lancet* 1992; 339: 29: 549-550.
32. Ship JA, Arbor A. Recurrent aphthous stomatitis. An update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radio Endod* 1996; 81: 141-147.
33. Torras H, Lecha M, Mascaro J. Thalidomide treatment of recurrent necrotic giant mucocutaneous apthae and aphthosis. *Arch Dermatol* 1992; 18: 875.
34. Revuz J, Guillaume JC, Janier M et al. Crossover study of thalidomide vs placebo in severe recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol* 1990; 126: 923-927.
35. Jorizzo J, Jayashri G. Behcet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(1): 1-20.
36. Larsson H. Treatment of severe colitis in Behcet's syndrome with thalidomide (CG-217). *J Int Med* 1990; 228: 405-407.
37. Hamuryudan V, Mat C, Saip S et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions for the Behcet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 443-50.
38. Erlich GE. Behcet disease and the emergence of thalidomide. *Ann Int Med* 1998; 128: 494-495.
39. Ghigliotti G, Repetto T, Farris A, Roy MT, De Marchi R. Thalidomide: Treatment of choice for aphthous ulcers in patients seropositive for human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 271-272.
40. Jacobson JM, Greenspan JS, Spritzler et al. Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infections. *N Engl J Med* 1997; 336: 1487-1493.
41. Parker PM, Chao N, Nademanee A et al. Thalidomide as Salvage Therapy for Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Blood* 1995; 86: 3604-3609.
42. Lewis JM, Ragland E. Graft-versus-host reactions in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 369-396.
43. Voegelsang G, Farmer E, Hess A et al. Thalidomide For The Treatment of Chronic Graft-Versus-Host-Disease. *N Engl J Med* 1992; 326: 1055-1058.
44. Winkelmann R, Connolly S, Doyle J, Padilha-Goncalves A. Thalidomide treatment of prurigo nodularis. *Acta Derm Venereol* 1984; 64: 412-417.
45. Berger TGB, Hoffman C, Thieberg M. Prurigo nodularis and photosensitivity in aids: treatment with talidomida. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 837-838.

47. Herranz P, Pizorro A, De Lucas R et al. Treatment of AIDS-associated prurigo nodularis with thalidomide. *Clin Exp Dermatol* 1998; 23: 233-235.
48. Ferrandiz C, Carrascosa JM, Just M, Bielsa I, Ribera M. Sequential combined therapy with thalidomide and narrow-band (TL01) UVB in the treatment of prurigo nodularis. *Dermatology* 1997; 195: 359-361.
49. Gnassia AM, Gnassia RT, Bonnaud D et al. Histiocytose X avec "granulome eosinophile vulvaire": Effet spectaculaire de la thalidomide. *Ann Dermatol Venereol* 1987; 114: 1387-1389.
50. Bensaïd PH, Machet L, Vaillant L, Machet MC, Scotto B, Lorette G. Histiocytose langerhansienne de l'adulte: localisation parotidienne régressive après traitement par thalidomide. *Ann Dermatol Venereol* 1992; 119: 281-283.
51. Thomas L, Ducros B, Secchi T, Balme B, Moulin G. Successful treatment of adult's Langerhans cell histiocytosis with thalidomide. Report of two cases and literature. Review. *Arch Dermatol* 1993; 129: 1261-4.
52. Moisson Y, Janier M, Civatte J. Thalidomide for recurrent erythema multiforme. *Br J Dermatol* 1988; 119: 92-93.
53. Guillaume JC, Moulin G, Dieng M et al. Crossover study of thalidomide vs placebo in Jessner's lymphocytic infiltration of the skin. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1032-1035.
54. Eravelli J, Waters. Thalidomide in Weber-Christian. *Lancet* 1977; 1: 251.
55. Silva S, Viana PC, Lugon NV. Thalidomide for the treatment of uremic pruritus: A crossover randomized double-blind trial. *Nephron* 1994; 67: 270-273.
56. Dereure O, Basset-Seguin N, Guiljou. Erosive lichen planus: Dramatic response to thalidomide. *Arch Dermatol* 1996; 132: 96-97.
57. Safa G, Joly P, Boullie MC, Thomine E, Lauret P. Melkersson-Rosenthal syndrome treated by thalidomide. 2 cases. *Ann Dermatol Venereol* 1995; 122 (9): 625-626.
58. Hecker M, Lebwohl M. Recalcitrant pyoderma gangrenosum: Treatment with Thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 490-491.
59. Carlesimo M, Giustini S, Rossi A, Bonaccorsi P, Calvieri S. Treatment of cutaneous and pulmonary sarcoidosis with thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 1995; 866-868.
60. Lee J, Koblenzer P. Disfuring cutaneous manifestation of sarcoidosis treated with thalidomide: A case report. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 835-838.
61. Naafs B, Faber W. Thalidomide therapy: an open trial. *Int J Dermatol* 1985; 24: 131-134.
62. Benchikhi H, Bodemer C, Fraitag S et al. Treatment of cutaneous lymphoid hyperplasia with thalidomide: Report of two cases. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 1005-1007.
63. Walters M, Laing A, Ambikapathy A. Treatment of ulcerative colitis with thalidomide. *Br Med J* 1979; 1: 792.
64. Yoshiki M. A possible mechanism of action thalidomide on rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 836.
65. Breban M, Gombert B, Amor B, Dougados M. Efficacy of thalidomide in the treatment of refractory ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1994; 21: 580-581.
66. Gori A, Franzetti F, Marchetti G et al. Clinical and immunological improvement in a patient who received thalidomide treatment for refractory *Mycobacterium avium* complex infection. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 184-185.
67. Arrieta O, Ortiz-Reyes A, Remba D, Calvillo M, Rivera E, Sotelo J. Protective effect of pentoxifylline plus thalidomide against septic shock in mice. *Int J Exp Pathol* 1999; 80 (1): 11-6.
68. Dixon S, Kruger E, Bauer K, Figg W. Thalidomide up-regulates prostate-specific antigen secretion from LNCaP cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999; 43: S78-84.
69. Singhal S Jayesh M, Desikan R et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Eng J Med* 1999; 341: 1565-1571.
70. Raje N, Anderson K. Thalidomide. A revival story. *N Eng J Med* 1998; 334: 1806-1809.
71. Wolkenstein P y cols. Comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998; 352(9140): 1586-1589.
72. Lipson AH. Thalidomide Retrospective: What did the clinical teratologist learn? *Teratology* 1992; 46: 411-413.
73. Brent RL. The contributions of Widukind Lenz to teratology and science: Comment on "Thalidomide retrospective: What did the clinical teratologist learn?" *Teratology* 1992; 46: 415-416.
74. Stepehns TD, Fillmore BJ. Hypothesis: Thalidomide embryopathy-proposed mechanism of action. *Teratology* 2000; 61: 189-195.
75. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961; 16: 1358.
76. Tappeiner G, Wolff K. Thalidomide. In: Fitzpatrick. *Dermatology in general medicine*. 5a ed. New York: McGraw-Hill 1999; 2864-2870.
77. Clemmensen O, Olsen O, Andersen K. Thalidomide Neuropathy. *Arch Dermatol* 1984; 120: 338-341.
78. Fullerton P. Neuropathy after intake thalidomide (Distaval). *Br Med J* 1961; 30: 855-858.
79. Ochonisky S, Verroust J, Bastuji-Garin, Gherald R, Revuz J. Thalidomide neuropathy incidence and clinicoelectrophysiologic findings in 42 patients. *Arch Dermatol* 1994; 130: 66-69.
80. Fullerton P, Sullivan D. Thalidomide neuropathy: A clinical, electrophysiological, and histological follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1968; 31: 543-551.
81. Bielsa I, Teixidó J, Ribera M, Ferrández C. Erythroderma due to thalidomide: Report of two cases. *Dermatology* 1994; 189: 179-181.
82. Haslett P, Tromontana J, Burroughs M, Hempstead M, Kaplan G. Adverse reactions to thalidomide in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1223-1227.
83. Ordi J, Cortes F, Martínez N, Mauri M, De Torres I, Vilardell M. Thalidomide induces amenorrhea in patients with lupus disease. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 2273-2275.

Dirección para correspondencia:

Dra. Yvette Fernández-C.

José María Rico #529-402.

Col Del Valle Sur.

03100 México, D.F.

E-mail: yvetfe@prodigy.net.mx