

Talidomida. Nuevas utilidades en dermatología

J. Soto de Delás* / A. Leache* / A. Yu* / J. Vázquez* / E. Quintanilla*

Resumen

Se comentan las indicaciones y toxicidad de la talidomida. Tras revisar la bibliografía existente y a la luz de la experiencia de los autores, se considera a la talidomida un fármaco de primera línea en el tratamiento de la aftosis mucocutánea crónica recidivante. Sus efectos teratogénicos limitan la utilización del fármaco en mujeres en edad fértil. En varones es la neurotoxicidad el efecto secundario más importante.

Ocasionalmente será un fármaco útil en otras enfermedades como el lupus eritematoso discoide crónico y subagudo, prurigo nodular y pioderma gangrenoso, entre otras.

Son necesarios controles neurológicos y neurofisiológicos periódicos.

Introducción

En la última década hemos asistido a la revalorización de un fármaco previamente tan denostado como la talidomida. Su evidente utilidad para controlar ciertas enfermedades, que como las aftosis mucocutánea crónica no tenían tratamiento, significa su reintroducción en la farmacopea con indicaciones precisas.

La comprobada teratogenidad y neurotoxicidad del fármaco obligan a restringir al máximo las indicaciones de su uso y a realizar periódicos controles neurológicos y neurofisiológicos.

En el presente artículo se comentan las propiedades farmacológicas, efectos secundarios e indicaciones actuales de la talidomida.

Historia

La talidomida (alfa-N-phtalimidoglutarimida) (Fig. 1) sintetizada en 1954 por la Chemie Gruenetal G.m.b.H., se comercializó en Alemania Occidental en el año 1956 como

sedante hipnótico no barbitúrico, bajo el nombre de Cortegan^(R). Su uso se extendió a otros países a finales de la década de los 50 y principios de los 60: en Inglaterra en 1958 con el nombre de Distaval^(R) y en EE.UU. se distribuyó con el nombre de Kevadon^(R)¹. Se utilizó en mujeres gestantes para el tratamiento de la hiperemesis gravídica.

En 1961 el medicamento fue retirado del mercado debido a las importantes malformaciones que produjo en fetos de mujeres que lo tomaron durante el embarazo. A partir de esa fecha sólo quedó disponible en algunos países para el tratamiento de las leproreacciones y para la investigación, siempre con un uso restringido y bajo estricto control médico².

Farmacocinética

Tras su administración oral, la talidomida se distribuye de manera uniforme en la mayoría de los órganos. Se metaboliza, en su mayor parte, a nivel tisular por hidrólisis espontánea y los metabolitos resultantes se eliminan por el riñón. Una pequeña proporción del fármaco y de los productos resultantes de su hidrólisis se excretan por la bilis³.

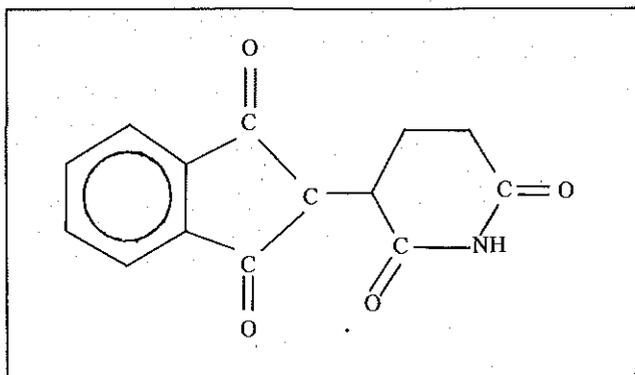


Fig. 1.—(Alfa-N-Phtalimidoglutarimida). Talidomida.

* Dpto. de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

Farmacodinámica

El modo de acción de la talidomida no está definitivamente establecido, postulándose varios posibles mecanismos de acción^{2, 4, 5}:

1. Efectos inmunosupresores:
 - a. Inmunidad celular
 - b. Inmunidad humoral
2. Efectos antiinflamatorios:
 - a. Quimiotaxis neutrofílica
 - b. Fagocitosis neutrofílica
 - c. Antagonismo de mediadores: prostaglandinas, histamina, 5-hidroxitriptamina, acetilcolina
3. Efectos neurales:
 - a. Sobre tejidos neurales anormales o proliferados
 - b. Sobre axones

Toxicidad

En 1959 Weindbach comunicó el caso de una niña recién nacida, con desaparición de miembros superiores e inferiores, salvo manos y pies que se implantaban directamente de la cintura escapular y pelviana respectivamente.

Kosenow y Pfeiffer, en septiembre de 1960, describen 2 casos de recién nacidos con importantes malformaciones: micromelia, hemangioma de la línea media de la cara y estenosis duodenal.

Wiedeman en 1961 presenta una comunicación para llamar la atención sobre el incremento de malformaciones (13 casos en diez meses) del tipo de aplasia e hipoplasia de extremidades. En los meses posteriores observó 27 nuevos casos en su área.

Hasta finales de 1961 no se planteó la posibilidad de una relación causal entre estas malformaciones y el uso de la talidomida por embarazadas. Posteriores estudios retrospectivos confirmaron tal relación.

Entre todas las malformaciones, la más frecuente era la focomelia. Las extremidades superiores se afectaban de manera bilateral y simétrica en un 65-75 %, las extremidades superiores e inferiores simultáneamente en un 10-25 % y las extremidades inferiores en un 2-5 %. Otras anomalías: malformaciones craneales, cardiovasculares, del tracto gastrointestinal y del tracto urinario, eran mucho menos habituales^{1, 6}.

En esta "nueva era" de la talidomida, en los varones los efectos secundarios neurológicos son los que marcan los límites de su utilización. La primera comunicación de polineuritis consecutiva a la talidomida fue recogida en 1960 por Burley y confirmada en 1961 por Fullerton y Kremer². Las manifestaciones clínicas son las consecutivas a una neuropatía periférica sensorial y en menos casos motora: parestesias de extremidades inferiores, calambres musculares, debilidad, síndrome del túnel carpiano^{5, 7, 8}. Estas manifestaciones aparecen tras largos períodos de administración del fármaco, y en la mayoría de los pacientes no comienzan hasta después de la administración una dosis total de 40-50 gramos de talidomida⁹.

El pronóstico mejora si la medicación se retira al detectarse los primeros síntomas o alteraciones electrofisiológicas, aunque en ocasiones los síntomas sensoriales pueden persistir e inclusive empeorar después de la retirada del fármaco. Mediante test electrofisiológicos de control y en su caso modificación de la dosis, es posible reducir el riesgo de neuropatía¹⁰.

Otros efectos secundarios menores suelen desaparecer en el curso del tratamiento y sólo ocasionalmente obligan

a suspenderlo: ligera somnolencia que se solucionó con la administración nocturna del fármaco¹¹ y síntomas gastrointestinales, tales como molestias digestivas (cedieron tras la supresión del fármaco)¹², constipación y diarrea (desaparecieron sin suspender el tratamiento)⁹. También se han comunicado casos de hiperhidrosis y cefaleas, que no requirieron modificar la dosis, así como sequedad de piel y mucosas, eritema, urticaria y edema facial.

Indicaciones en dermatología

Sheskin en 1965 administró talidomida, como sedante, a 6 enfermos afectos de lepra lepromatosa en fase de leproreacción y con sorpresa observó la desaparición de la misma. En 1968 publicó un trabajo con el que confirmó la utilidad de la droga en la leproreacción de tipo lepromatosa, así como su ineficacia sobre el mal de Hansen. La dosis inicial necesaria de Talidomida la cifró en 400 mg/día (6 mg/kg) y la dosis óptima de mantenimiento en 100 mg/día¹³. Con posterioridad estos hallazgos fueron confirmados por otros autores¹⁴⁻¹⁷.

Actualmente ha sustituido, por sus menores efectos secundarios, a otras terapéuticas como corticoides y clofazimina¹¹, y se considera el tratamiento de elección del eritema nodoso leproso. Debido a que el tratamiento se realiza en ciclos breves y discontinuos, la dosis acumulativa no es elevada, con lo que el riesgo de neuropatía en estos pacientes es mínimo.

En las aftosis cutáneo-mucosas recidivantes y en la enfermedad de Behçet no se habían conseguido resultados satisfactorios con los tratamientos ensayados, hasta que en 1979 Mascaró y cols. comunican una favorable evolución en pacientes que presentaban aftas mucosas recurrentes y necróticas tratadas con talidomida¹⁸. En 1981, después del seguimiento de 18 enfermos durante cuatro años, los mismos autores confirmaron estos resultados. De sus pacientes, 6 presentaban aftosis bucal, 3 aftosis bipolar y 9 enfermedad de Behçet. Todas las aftas cutáneo-mucosas evolucionan favorablemente, con rápida desaparición del dolor, curación de las lesiones y retraso en la aparición de las recidivas. En el síndrome de Behçet las lesiones cutáneo-mucosas desaparecieron, la uveítis mejoraba (pero no más que con otros fármacos utilizados) pero el curso de la artritis, tromboflebitis y fiebre no se alteró. La dosis recomendada por estos autores es de 100 mg/día durante diez días, sin que dosis más elevadas tengan mayores efectos. Otros autores, mediante la asociación de talidomida (200-300 mg/día) y colchicina (2-3 mg/día), han logrado controlar todos los síntomas de la enfermedad de Behçet¹⁹. No informaron fenómenos de neurotoxicidad. Hoy se considera que la talidomida es el medicamento más activo en casos de aftosis mucocutánea mutilante y recidivante severas. También ha demostrado utilidad para controlar la mayor parte de las manifestaciones de la enfermedad de Behçet¹².

En Turquía, Saylan y Kurkcuoglu, obtuvieron resultados similares^{20, 21}.

Ramselaar tras tratar a un paciente afecto de síndrome de neuro-Behçet con una asociación de talidomida-cloram-bucil-prednisona, obtuvo la curación del mismo sin recaídas durante el período de observación posterior²².

Durante los últimos años la talidomida también se ha utilizado en otras entidades en las que, a pesar de existir fármacos útiles por su control, éstos se hallaban contraindicados en un paciente concreto o no demostraron la utilidad presupuesta. Así, en Méjico, José Barba Rubio,

animado por los buenos resultados obtenidos en el tratamiento de la leprorreacción, utilizó la talidomida en 20 pacientes afectados de lupus eritematoso discoide con una dosis inicial de 300 mg, para llegar a una dosis de mantenimiento de 25 mg, pauta con la que logró mejoría clínica e histológica en todos los casos²³. Hasper trató con talidomida 11 pacientes afectados de lupus eritematoso crónico resistentes a la cloroquina, consiguiendo, en la mayoría de ellos, remisión clínica completa²⁴.

Dos pacientes que presentaban lupus eritematoso subagudo fueron tratados con talidomida a dosis bajas. En ambos se obtuvo una rápida mejoría de las lesiones cutáneas y en uno de ellos desaparición de la fatiga severa²⁵. Knop en 1981 logró mejorías en el lupus eritematoso profundo tras el tratamiento con talidomida²⁶.

En la literatura hay publicaciones sobre efectos beneficiosos del tratamiento con talidomida en otros procesos dermatológicos, pero se refieren a casos aislados que requieren la confirmación de series más amplias: prurigo actínico²⁷⁻³⁰, pioderma gangrenoso³¹, prurigo nodular de Hyde^{32,33}, enfermedad de Weber-Christian³⁴, eritema exudativo multiforme³⁵, erupción solar polimorfa³⁶, prolongación de supervivencia de homoinjertos de piel³⁷⁻³⁹.

En definitiva, pensamos que la talidomida es un fármaco útil, pero que se debe reservar para tratar a un número restringido de pacientes dermatológicos; su teratogenicidad y neurotoxicidad sustentan tal cautela. A la luz de nuestros conocimientos actuales y dejando al margen la leprorreacción, nos parece admisible su utilización en las aftosis cutáneo-mucosas crónicas recidivantes, en aquellos casos de lupus discoide crónico donde los antipalúdicos estén contraindicados o sean infectivos, y en el prurigo nodular. En mujeres en edad de procreación nos resulta difícil encontrar alguna indicación. La dosis idónea no está fijada definitivamente. Como norma aconsejamos utilizar una dosis inicial de 100 mg/día, si no existe respuesta se puede subir a 200 mg/día. Como dosis de mantenimiento la idónea parece ser entre 25-100 mg/día, según la enfermedad e intensidad de los síntomas.

La evaluación neurológica periódica de todos los pacientes en tratamiento y, en su caso, estudios neurofisiológicos adecuados, reducirán al mínimo los efectos secundarios indeseables.

Bibliografía

- Mellin GW, Katzenstein M. *The saga of thalidomide: Neuropathy to embryopathy, with case reports of congenital anomalies*. N Engl J Med 267: 1.184-1.193 y 1.238-1.244, 1962.
- Barnhill RL, Mc Dougal AC. *Thalidomide: Use and possible mode of action in reactional lepromatous leprosy and various other conditions*. J Am Dermatol 7: 317-323, 1983.
- Van der Broek H. *Treatment of prurigo nodularis with thalidomide*. Arch Dermatol 116: 571-572, 1980.
- Maurice PDL, Barkley AS, Allen BR. *The effect of thalidomide on arachidonic acid metabolism in human polymorphonuclear leukocytes and platelets*. Br J Dermatol 115: 677-680, 1986.
- Aronson IK, Weber L, West D y cols. *Thalidomide and lymphocyte function*. J Am Acad Dermatol 14: 282-283, 1986.
- Newmann CGH. *Síndrome por talidomida: riesgos de exposición y diversidad de malformaciones*. Clínicas de Perinatología 3: 558-576, 1986.
- Clemmensen OJ, Olsen PZ, Andersen KE. *Thalidomide neurotoxicity*. Arch Dermatol 120: 338-341, 1984.
- Sheehan NJ. *Thalidomide neurotoxicity and rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum 29: 1.296, 1986.
- Wulff CH, Hoyer H, Asboe-Hansen y cols. *Development of polyneuropathy during thalidomide therapy*. Br J Dermatol 112: 475-480, 1985.

- Lagueny A, Rommel A, Vignolly B y cols. *Thalidomide neuropathy: an electrophysiologic study*. Muscle and Nerve 9: 837-844, 1986.
- Fonseca E. *Talidomida. ¿Una medicación necesaria?* Piel 1: 221-222, 1986.
- Torrás H, Lecha M, Mascaró JM. *La talidomida en el tratamiento de las aftosis y enfermedad de Behçet. Experiencia de 4 años*. Med Cut ILA 10: 103-112, 1982.
- Sheskin J. *Incorporación de la talidomida al arsenal terapéutico del Mal de Hansen*. Actas Dermosifiliogr 60: 57-72, 1969.
- Iyer CGS, Languillon J, Ramanusam K y cols. *WHOcoordinated short-term double-blind trial with thalidomide in the treatment of acute lepra reactions in male lepromatous patients*. Bull WHO 45: 719-732, 1971.
- Terencio de las Aguas J. *Thalidomide in the treatment of lepra reactions*. Int J Leprosy 39: 593-597, 1971.
- Levy L, Fasal P, Levan NE y cols. *Treatment of erythema nodosum leprosum with thalidomide*. Lancet 2: 324-325, 1973.
- Sheskin J. *The treatment of lepra reaction in lepromatosis leproy: fifteen years experience with thalidomide*. Int J Dermatol 19: 318-322, 1980.
- Mascaró JM, Lecha M, Torrás H. *Thalidomide in the treatment of recurrent, necrotic and giant mucocutaneous aphthae and aphthosis*. Arch Dermatol 115: 636-637, 1979.
- Genvo MF, Faure M, Thikolet J. *Traitement de l'aphthose par la thalidomide et la colchicine*. Dermatologica 168: 182-188, 1984.
- Saylan T, Saltik I. *Thalidomide in the treatment of Behçet's syndrome*. Arch Dermatol 118: 536, 1982.
- Kurkcuoglu N, Atakan N, Eksioglu M. *Thalidomide in the treatment of recurrent necrotic mucocutaneous aphthae*. Br J Dermatol 118: 532, 1985.
- Ramselaar CG, Boone RM, Kluin-Nelemans HC. *Thalidomide in the treatment of neuro-Behçet's syndrome*. Br J Dermatol 115: 367-370, 1986.
- Barba Rubio J, Franco González F. *Lupus eritematoso fijo. Su tratamiento con talidomida*. Med Cut ILA 4: 279-286, 1977.
- Hasper MF. *Chronic cutaneous lupus erythematosus. Thalidomide treatment of 11 patients*. Arch Dermatol 119: 812-815, 1983.
- Naafs B, Bakkers EJM, Flinterman J y cols. *Thalidomide treatment of subacute cutaneous lupus erythematosus*. Br J Dermatol 107: 83-86, 1982.
- Knop J, Happel R, Vakilzadeh H y cols. *Treatment of lupus erythematosus profundus with thalidomide*. Arch Dermatol Res 270: 229, 1981.
- Londoño F. *Thalidomide in the treatment of actinic prurigo*. Int J Dermatol 12: 326-328, 1973.
- Flores O. *Prurigo solar de altiplanicie: resultados preliminares de tratamiento con talidomida en 25 casos*. Dermatol Rev Mex 19: 26-39, 1975.
- Calnan CD, Meara RH. *Actinic prurigo (Hutchinson's summer prurigo)*. Clin Exp Dermatol 2: 365-372, 1977.
- Tamayo L, Ruiz-Maldonado R. *Dermatitis solar. Estudio doble ciego cruzado Talidomida, Hidroxicina, Placebo*. Proc Int Derm Congr Mex, 218-219, 1978.
- Venencie PY, Saurat JH. *Pyoderma gangrenosum chez un enfant traité par la thalidomide*. Ann Pediatr (Paris) 29: 67-69, 1982.
- Mattos O. *Prurigo nodular de Hyde tratado con talidomida*. Bol Div Nac Lepra 32: 71-77, 1973.
- Sheskin J. *Zur therapie der prurigo nodularis Hyde mit thalidomide*. Hautarzt 26: 215, 1975.
- Evarrelly J, Waters MFR. *Thalidomide in Weber-Christian disease*. Lancet 1: 251, 1977.
- Bahmer FA, Zaun H, Luszpinski P. *Thalidomide treatment of recurrent erythema multiforme*. Acta Dermato-venereol 62: 449-450, 1982.
- Londoño F. *Studies of the mechanism of the action of thalidomide in chronic polymorphic light eruption*. IV Congr Int Derm Trop. Nueva Orleans 23-27 Sept, 1979.
- Hellman K, Duke DI, Tucker DF. *Prolongation of skin homograft survival by thalidomide*. Br Med J 2: 687-689, 1969.
- Playfair JHL, Leuchara E, Davies AJS. *Effects of thalidomide on skin graft survival*. Lancet 1: 1.003-1.004, 1963.
- Bore PJ, Scothorne RJ. *Effect of thalidomide on survival of skin homografts in rabbits*. Lancet 1: 1.240-1.242, 1966.