11212

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
SECRETARIA DE SALUD.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: Yvette Fernández Camacho
FECHA: 18 septiembre 2003
FIRMA:

TALIDOMIDA: UNA NUEVA OPORTUNIDAD

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A R T I C U L O

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
LA ESPECIALIDAD DE DERMATOLOGIA
P R E S E N T A :

DRA. YVETTE FERNANDEZ CAMACHO
TUTOR DE LA TESIS: DRA. GLADYS LEON DORANTES
JEFE DE SERVICIO DE DERMATOLOGIA

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO DESCENTRALIZADO
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

MEXICO, D.F. 2003

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN

TUTOR DE LA TESIS. DRA. GLADYS LEON DORANTES.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AGRADECIMIENTO

Mi agradecimiento al Hospital General de México, y al Servicio de Dermatología, que me permitieron concluir exitosamente esta etapa de mi vida. A la Dra Gladys León por darme la oportunidad de ser parte de este Servicio durante tres años y por su apoyo en este trabajo para poder concluir mi especialidad de Dermatología.

A los Dres. Amado Saúl, Jorge Peniche y Alexandro Bonifaz, gracias por su vocación y espíritu docente y su amor a la Dermatología, todo esto me permitió adquirir todas las herramientas necesarias para poder ser una especialista de calidad, los quiero y los respeto y los llevo en mi corazón.

Así mismo agradezco a todo el cuerpo de médicos del servicio, al personal del mismo, a los estudiantes que rotaron en nuestro Servicio de Dermatología incluyendo personal de enfermería, administrativo, de intendencia.

Gracias a Ud. por su vocación, por su sabiduría, por su talento e inteligencia sin igual, por sus enseñanzas las cuales forjaron un férreo y sagaz deseo de aprendizaje y superación constante, mi agradecimiento y cariño de por vida.

A mis compañeras en especial a la Dra. Patricia Pichardo, Dra. Lucía Ortega, Dra. Verónica Fonte, Dra. Ana Elena Espinosa y Dra. Alejandrina Martínez, gracias por su amistad, su cariño y hasta su complicidad.

Por último y no menos importante gracias a mis pacientes quienes desafortunadamente en el dolor o angustia de su enfermedad, me permitieron a través de ellos poder obtener los conocimientos que hoy he adquirido, Dios los bendiga.

TESIS
FALLA

DEDICATORIA

Con mucho cariño agradezco a mis padres que me han forjado mis valores, en especial el amor al trabajo, la honestidad, y la dedicación continua, por su apoyo y amor incondicional gracias.

Al amor de mi vida mi hijo Iván, quien ha tenido que sacrificar horas de compañía y juego conmigo, para poder ver mi sueño, nuestro sueño en realidad. Gracias hijo eres parte de mi sueño y de mi vida, y sin ti no lo concebiría.

A mi hermana Edith por su serenidad, su empatía, su armonía, a mi pequeño y adorado José Francisco.

Al Dr Enrique Piña por su apoyo profesional y moral en momentos difíciles.

A la Dra Ma. Luisa Rodríguez. Gracias por su sabiduría, mi ángel de la guardia.

A la familia Camacho Moreno, tíos, Bere y Rodrigo por su compañía, alegría y solidaridad.

Al Mayor Arturo Camacho Chávez (QEPD) porque se que donde quiera que te encuentres, eres parte de mi felicidad, como me hubiera gustado compartir esta etapa contigo, siempre te recordaré.

Al Lic Javier Castillo, por su ingenio, su inteligencia, y su amistad, que aunque conocí concluida esta etapa de formación, su solidaridad y apoyo me permitieron concluir este proyecto.

TESIS CON
FALLA DE OR

INDICE

Resúmen	1
Abstract	2
Antecedentes históricos	3
Farmacología	4
Mecanismo de acción	5
Reacción leprosa tipo II	6
Prurito actínico	6
Lupus eritematoso	6,7
Aftosis mayor recurrente	7
Enfermedad de Behcet	7
Ulceras en pacientes con SIDA	7
Enfermedad injerto vs huésped	8
Prúrigo nodular de Hyde	8
Histiocitosis de células Langerhans	8
Usos en enfermedades dermatológicas	8,9
Efectos colaterales:	
Teratogenicidad	9
Neuropatía periférica	10
Otros	10
Interacciones medicamentosas	10
Conclusiones	11
Bibliografía	12-8

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN:

La talidomida, originalmente se comercializó como un agente sedante, estando disponible en Alemania Oriental en 1956, y en varios países poco tiempo después. Por no originar alteraciones en la coordinación motora ni en la función respiratoria, rápidamente fue muy popular. En 1961, sin embargo iniciaron los reportes de focomelia y otras alteraciones congénitas severas por el uso de la talidomida durante el embarazo; por lo anterior se retira del mercado, y se restringe su uso. Pocos años después la talidomida se utilizó en dos pacientes con eritema nudoso leproso (ENL) y experimentaron una mejoría dramática, es actualmente en esta enfermedad el medicamento de elección. En décadas subsecuentes, se ha empleado en múltiples enfermedades dermatológicas y no dermatológicas. La talidomida posee múltiples acciones biológicas, como la inhibición del factor de necrosis tumoral alfa (FNT-α), siendo relevante en su eficacia clínica. Otras entidades en las cuales ha sido documentada su efectividad son prúrigo actínico, lupus eritematoso discoide estomatitis aftosa, enfermedad de Behcet, enfermedad injerto vs huésped, y prúrigo nodular. En años recientes se ha empleado para otras entidades infecciosas y neoplásicas. Conociendo y previniendo sus principales efectos adversos como son la teratogenicidad y la neuropatía periférica, la talidomida se convierte en una buena opción terapeútica en múltiples pacientes en los cuales otros tratamientos han sido ineficaces.

Palabra clave: Talidomida

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ABSTRACT:

Thalidomide, originally marketed as a sedative drug, was introduced in West Germany in 1956 and in numerous other countries soon thereafter. In part because it did not impair coordination o respiratory function, the drug rapidly became extremely popular. 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 for the market and its availability highly restricted. A few years later, would find use in dermatology after was reported that leprosy patients with erythema nodosum leprosum (ENL) experienced rapid and dramatic improvment after taking the drug as a sedative. Additional data quickly confirmed thalidomide's efficacy in ENL, and today it is the drug of choice in this condition. In subsequent decades, the drug has been succesfully tried in the treatment of a variety of apparently unrelated dermatologic disorders. Meanwhile thalidomide has been shown to possess a range of biologic actions, including inhibition of tumor necrosis factor alpha, possibly relevant to its clinical efficacy. Dermatologic disorders in addition to ENL in which thalidomide's effectiveness is well documented include actinic prurigo discoid lupus erythematosus, aphtous stomatititis, Behcet's disease, graft-versus-host-disease and prurigo nodularis. More recently, the drug has been employed in other infectios and neoplasic conditions. When used with safeguards to prevent teratogenicity and the drug's other major adverse effect, peripheral neuropathy, thalidomide may offer a good therapeutic option for many patients in whom other drug therapies have proven inadequate.

Key word: Thalidomide.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANTECEDENTES HISTORICOS.

En 1954 en Alemania Oriental fue sintetizada la talidomida como un sustituto de los barbitúricos y en 1956 es comercializada en algunos países de Europa y Africa bajo los nombres de Contergan y Talargan. Las indicaciones del fármaco fueron múltiples.[1]

En ese mismo año, Stolberg reporta 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, y en 1961 en la Reunión Pediátrica de Rhein Westphalia, Lenz informa del grave potencial teratogénico de la talidomida y por lo cual fue retirada del mercado. Se calculó que el número de casos de malformaciones congénitas fue de 12,000.[1]

Así mismo se habían reportado algunos casos aislados de neuropatía periférica por talidomida, sin embargo fue tal el impacto originado por los efectos teratogénicos, que originó que esta reacción adversa fuera 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.

Cainan, Meara y Londoño en 1971 reportan su efecto benéfico en el prúrigo 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]. Saúl en 1977 recomienda su uso para la dermatitis atópica eritrodérmica o "corticoestropeada" (comunicación personal). Posteriormente se reportaron múltiples usos en enfermedades dermatológicas y no dermatológicas. [7 8 9 10 11 12]

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FARMACOLOGIA.

La talidomida o α-phtalimidoglutaramida es un derivado del ácido glutámico, que a su vez deriva de la bemegrida (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 carbón asimétrico. Tiene dos isómeros, una forma L activa y una forma R inactiva.[17]

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 la talidomida puede ser detectada en el plasma después de 24 horas de su administración. La eliminación urinaria es de solo 0.6% +- 0.22%.[17 13]

ESTRUCTURA QUIMICA

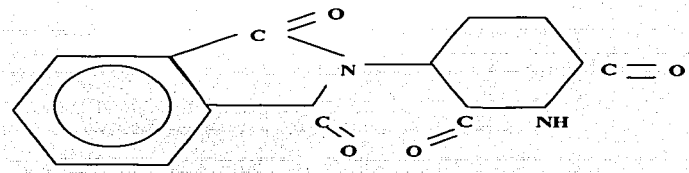

Figura I. Estructura química de la talidomida.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MECANISMOS DE ACCION.

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. Aún en grandes dosis no causa incoordinación o depresión respiratoria.[2]

La talidomida ha demostrado tener múltiples efectos en el sistema inmunológico.

Presenta un efecto inhibitorio en la producción de múltiples citocinas como IL-12 e interferón γ, pero en especial en incrementar la degradación del ARN mensajero del factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) en los monocitos y los macrófagos. Esto tiene aplicación sobre enfermedades, en las cuales la elevación de esta citocina es importante para su patogénesis, como en los estados caquécticos por neoplasias, tuberculosis, SIDA, etc.[13 14 15]

También se ha observado un efecto inhibitorio en la expresión sobre las β1, β2, β3, α integrinas y en las moléculas de adhesión intercelular (ICAM) 4. [16]

La talidomida invierte la relación CD4 y CD8; e induce un cambio en la respuesta de los linfocitos T cooperadores de tipo 1 al 2. Se ha demostrado que inhibe la proliferación de linfocitos en respuesta a estímulos alogénicos y mitogénicos, así como una disminución de los niveles de las inmunoglobulinas, todo lo anterior es relevante en el campo de los transplantes y en aquellos padecimientos en los que la inmunidad celular esta comprometida.

Así mismo produce una reducción de los complejos inmunes circulantes.[1 10 17]

Inhibe la fagocitosis y quimiotaxis por polimorfonucleares (PMN) y monocitos.[1 7 16]

La talidomida es un potente inhibidor de la angiogénesis; lo que sugiere un beneficio en enfermedades en las que la proliferación vascular pudiera ser nociva como en la neuropatía diabética, la degeneración macular, los tumores sólidos, hemangiomas y gliomas.[1 18]

Presenta una acción tóxica en las terminaciones nerviosas hipertrofiadas. [7]

Bloquea el factor de transcripción conocido como kappaB. evitando la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana. [19]

Suprime la proliferación de células neoplásicas.[7 13]

Así mismo presenta un efecto antihistamínico, antipirético y antiserotonino-colinérgico.

Se han elaborado algunos metabolitos congéneres de la talidomida, pero parece que sus efectos benéficos están ligados al teratogénico. [1 2 7]

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

REACCION LEPROSA TIPO 2.

Después del reporte original de Sheskin, y respaldado por otros investigadores, en 1967 la OMS aprueba el uso de la talidomida para la reacción leprosa[14].
No tiene un efecto directo vs. *Micobacterium leprae* y se postula que el mecanismo de acción es a través de la disminución del FNT-α, del infiltrado inflamatorio en la dermis y de la regulación de las ICAM. La sintomatología general que incluyen cefalea, anorexia, estado nauseoso, vómito, mialgias, artralgias y otras, mejoran a las 24-48 horas, mientras que las lesiones cutáneas, en especial las nudosidades y de 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. [20] [21] Sin embargo a pesar de los altos índices de efectividad (90% aproximadamente), Saúl ha descrito pacientes que presentan talidomidorresistencia y talidomidodependencia.[22]

PRURIGO ACTINICO.
Se utiliza en pacientes con enfermedad diseminada y/o que no responden a la terapia convencional[23], sin embargo para algunos autores es el tratamiento de elección en nuestro país[24]. Londoño y colaboradores en 1971 reportaron su utilidad en 24 pacientes[4], lo cual posteriormente fue confirmado por múltiples investigadores[25], principalmente en nuestra población mestiza mexicana[24] [26]. Las dosis utilizadas han sido arbitrarias, para niños de 50-100 mg/día, mientras que en adultos hasta de 300 mg/día. 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[24]. El porcentaje de eficacia es de 90%. Al suspender la talidomida existe un subgrupo de pacientes el cual permanece asintomático por periodos prolongados (al menos un año), mientras que otros pacientes necesitan dosis de mantenimiento variables, con reporte de casos utilizando 25 mg 2 veces por semana durante 10 años[24].

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% [6]. Los efectos benéficos a nivel clinico se observaron a los 14 días de iniciado el tratamiento, después incluso a nivel histológico en algunos casos [6]. La experiencia adquirida ha demostrado que las lesiones de lupus eritematoso discoide y subagudo son las que presentan mayor beneficio[7] [27] [28] [29], sin embargo también existen reportes de su utilidad en la paniculitis lúpica[30].

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

También 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[31]. Se utiliza como terapia coadyuvante, en aquellos casos que no responden con la terapia "convencional". Las dosis varían de 100-300 mg/día, aunque recientemente se ha publicado su efectividad con dosis menores[29]. Los efectos colaterales en este grupo se presentan de un 10-25%. El porcentaje de recaídas es de 83%[29].

AFTOSIS MAYOR RECURRENTE.

Se emplea como terapia coadyuvante o de segunda línea[16], en aquellos casos que no responden a la terapia convencional (esteroides[32]) o por contraindicación a la misma[1 8 33]. 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[16]. Estos datos han sido recientemente confirmados por un estudio doble ciego controlado, aún con dosis menores, de 100mg/día[34].

ENFERMEDAD DE BEHCET.

Saylan y Saltik en 1982 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, en la sinovitis y la vasculitis pustular,[10] incluso mencionan su beneficio en pacientes con compromiso intestinal.[35] El esquema terapeútico es de 100-300 mg/día durante 1-3 meses. Se ha observado un índice menor de recurrencias.[36]

ULCERAS EN PACIENTES CON SIDA.

Se utiliza en las úlceras orales, esofágicas y/o genitales, en las que se ha descartado etiología infecciosa,[1 7] Las dosis de inicio son de 100 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 6-7 días.[16] El índice de respondedores es de 98%. Los periodos de remisión reportados son de 5-6 meses.[37]

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ENFERMEDAD INJERTO VS HUESPED (EIH).

Se emplea con utilidad en EIH refractaria a la terapia inmunosupresora convencional, sin embargo no se observa un efecto "ahorrador" de la terapia citotóxica concomitante, reportándose beneficios en la EIH cutánea aguda (erupciones maculopapulares, ampollas, eritrodermia, o cuadros similares a la necrólisis epidérmica tóxica) y en la crónica (formas liquenoides y esicerodermiformes), tanto clínica como histológicamente.[11 38 39 40]

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 con cambios liquenoides cutáneos a nivel histológico). Las dosis empleadas son de 400 a 1,200 mg/día, y el índice de eficacia fue de 76% y 48% respectivamente. Los efectos colaterales se presentaron en el 36% y obligaron a suspender el tratamiento. [41]

PRURIGO NODULAR DE HYDE.

Se ha utilizado 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.[42 43 44] 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.[45] En este subgrupo de pacientes, se ha observado una alta incidencia de neuropatía periférica.[16]

HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS.

Gnassia y cols. reportan su efecto benéfico en un paciente con "granuloma eosinofílico vulvar". [46] Las dosis han sido 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 47]

USOS TERAPEUTICOS EN ENFERMEDADES DERMATOLOGICAS

Existen reportes aislados del beneficio del uso de la talidomida en las siguientes enfermedades, eritema polimorfo recurrente[48], infiltración linfocítica de jessner[49], enf. de webber-christian[50], prurito urémico[51], dermatitis atópica [2] (comunicaciones personales), liquen plano erosivo[52], síndrome de melkerson-rossenthal[53], pioderma gangrenoso[54], pustulosis palmoplantar[7], sarcoidosis[55 56], sarcoma de kaposi[57], penfigoide[58], penfigoide cicatrizal [58], hiperplasia linfoide[59].

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Otros usos no dermatológicos pero que aún carecen de estudios controlados para comprobar su efectividad, son colitis ulcerativa[60], artritis reumatoide[61], espondilitis anquilosante[62], infecciones por tuberculosis y otras micobacterias [19], choque séptico[63], y, cáncer de mama, próstata y de sistema nerviosos central[64], entre otras. En cambio está demostrada su utilidad en el síndrome de desgaste asociado a SIDA[19], y recientemente en el tratamiento de mieloma múltiple.[65 66]

Sin embargo, es importante mencionar que en algunos padecimientos la talidomida no ha sido de utilidad, incluso su efecto ha sido desfavorable, específicamente en necrólisis epidérmica tóxica.[67]

ENFERMEDAD	No. PACIENTES	*EFICACIA %
ERITEMA NUDOSO LEPROSO	4522	99
AFTOSIS MAYOR RECURRENTE	175	94.2
PRURIGO ACTINICO	124	93.5
LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE	112	83.9
ENF. INJERTO vs HUESPED	58	60

** La eficacia corresponde al promedio obtenido de todas las series.*[7]

EFECTOS COLATERALES.

a) TERATOGENICIDAD.

El número de casos de malformaciones congénitas por talidomida reportados son de aproximadamente 12,000.[1] El mecanismo de acción es a través de la inhibición de la angiogénesis, específicamente bloqueando la transcripción de genes de factores de crecimiento. [68] El factor predisponente mas importante es el tiempo de exposición durante el embarazo, siendo el período de mayor sensibilidad de la 3a. a la 5a. semana 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 69]

Otras malformaciones menos frecuentes son las cardíacas, renales, esofágicas y urogenitales. [16]

El diagnóstico diferencial se realiza con el síndrome de holt-oram.[70]

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

b) NEUROPATIA PERIFERICA

Su incidencia varía del 21 al 50%, este intervalo tan amplio se explica por la heterogenicidad 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 gr) o debido a una reacción idiosincrática o de susceptibilidad genética.[71]

Los factores de riesgo para presentarla son pacientes HIV positivos, mujeres, pacientes de edad avanzada y antecedente de enfermedad neurológica previa. [72]

Las principales manifestaciones son parestesias dolorosas en manos, debilidad muscular, síndrome del tunel del carpo, neuropatía sensorial motora, etc. [71 72]

Los hallazgos histológicos observados a nivel periférico fue principalmente una degeneración axonal y ocasionalmente una desmielinización segmentaria, así como una marcada degeneración axonal de las astas posteriores de la médula espinal. [73]

Se deben realizan pruebas electrofisiológicas basales y cada 6 meses, aunque en realidad no existe un consenso en la literatura al respecto. [71 72]

c) OTROS

Los más frecuentes son la somnolencia la cual es un efecto presente casi en el 100%: cefalea, irritabilidad, síndrome de sica, nausea, y constipación.[1 7 16]

Los efectos a nivel cutáneo reportados son reacciones de "hipersensibilidad" como, erupción vesículo-pustulosa, eritrodermia[74], síndrome de Steven-Johnson[75], edema de cara y extremidades, palmas rojas y alteraciones ungueales. [1 7 16]

Otras reacciones adversas menos frecuentes fueron, púrpura trombocitopénica, vasculitis "alérgica", alteraciones endocrinológicas (amenorrea [76], galactorrea, disminución de la líbido, etc)[7] y neutropenia. [41]

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.

Incrementan la actividad de los barbitúricos, el alcohol, la cloropromazina y la reserpina. Antagoniza la acción de la histamina, la serotonina, la acetilcolina, prostaglandinas E2 y F2, e hidrotriptamina.[7 16]

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES.

Más de tres décadas han transcurrido después del conocimiento de los efectos teratogénicos de la talidomida, sin embargo actualmente se han podido conocer sus múltiples mecanismos de acción, predominantemente sus propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias, neurales y antitumorales.

Esto ha permitido su aplicación en diferentes enfermedades dermatológicas, reumatológicas, infecciosas, oftalmológicas, hematológicas y neoplásicas.

La teratogenicidad, es el principal limitante para la utilización de este fármaco, reservándolo como terapia coadyuvante o de segunda línea, con excepción de la reacción leprosa, que es la terapia de elección.

Posiblemente en un futuro y con el desarrollo científico 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 aun más su utilidad en otros padecimientos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA.

[1] Rivitti E. Talidomida en Dermatologia. Med Cutan Iber Lat Am 1997; 25: 117-29.

[2] Vázquez H. Arenas R. Talidomida en Dermatologia: Revisión de sus orígenes, su actual redescurimiento y nuevas aplicaciones. Rev Mex Dermatol 1998; 42: 252-65.

[3] Barnhill R. McDougall C. Thalidomide: Use and possible mode of action in reactional lepromatous leprosy and in varios other conditions. J Am Acad Dermatol 1982; 7: 317-23.

[4] Londoño F. Thalidomide in the treatment of actinic prurigo. Int J Dermatol 1973; 12: 326-8.

[5] Flores O. Prúrigo 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: 131-9.

[7] Tseng S, Pak G, Washenik K, Keltz M, Shupack J. Reediscovering thalidomide: A review of its mechanism of action, side effects, and potential uses. J Am Acad Dermatol 1996; 35: 969-79.

[8] Grinspan D. Significant reponse of oral aphtosis thalidomide treatment. J Am Acad Dermatol 1985; 12: 85-90.

[9] Saylan T, Saltik I. Thalidomide in the Tratment of Behcet's 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: 876-81.

[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.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

[12] Meunier 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-α. J Inmunol 1999; 163 (1): 380-6.

[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: 408-14.

[15] Haslett P. Anticytokine Approaches to the Treatment of Anorexia and Cachexia. Semin Oncol 25 (suppl 6): 53-7.

[16] Stirling D. Thalidomide and Its Impact in Dermatology. Sem Cutan Med Surg 1998; 14: 231-42.

[17] Sheldon S. Hendler F,Mark F. Thalidomide for autoimmune disease. Med Hypothesis 1983; 10: 437-43.

[18] Fine HA, Figg WD, Jaeckle K, et al. Phase II Trial of the Antiangiogenic Agent Thalidomide in Patients With Recurrent High- Grade Gliomas. Clin Oncol 2000; 18: 708.

[19] Rebuck J, Pharm D, Fish DN. Thalidomide Revisited. AIDS Reader 1998; 8: 7-9.

[20] Calderon P, Azilotti M, Phelps R. Thalidomide in Dermatology. New indications for an old drug. Int J Dermatol 1997; 36: 881-7.

[21] Sheskin J. The Treatment of Lepra Reaction in Lepromatous Leprosy. Fiftten Years' Experience with Thalidomide.Int J Dermatol 1980; 6: 318-22.

[22] Saúl A. Thalidomidedependence and Thalidomideresistence. Leprología 1974; 19: 2.

[23] Epstein JH. Tratamiento del Prúrigo Actínico. Rev Mex Dermatol 1993; 37 (Suppl 1): 335-6.

[24] Lovell C, Hawk J, Calnan C, Magnus I. Thalidomide in actinic prurigo. Br J Dermatol 1983; 108: 467-71.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

[25] Flores O. Prúrigo solar de altiplanicie: tratamiento con talidomida. Rev Mex Dermatol 1993; 37 (Suppl 1): 337-8.

[26] Vega ME, Hojyo MT, Domínguez L. Tratamiento del prúrigo actínico con talidomida. Estudio en 30 pacientes. Rev Mex Dermatol 1993; 37 (Suppl 1): 342-3.

[27] Hasper MF. Chronic Cutaneous Lupus Erythematosus. Thalidomide Treatment of 11 Patients. Arch Dermatol 1983; 119: 812-15.

[28] Hallman S. Chronic Cutaneous Lupus Erythematosus. Arch Dermatol 1993; 119: 812-15.

[29] Duong DJ, Spigel GT, Moxley III RT, Gaspari AA. American Experience with Thalidomide for Severe Ccutaneos Lupus Erythematosus. Arch Dermatol 1999; 135: 1079-87.

[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: 62-7.

[31]Bessis D, Guillot B, Mondpoint S, Dandurand M, Guilhou JJ. Thalidomide for Systemic Lupus Erythematosus. Lancet 1992; 339: 29:549-50.

[32]Ship JA, Arbor A. Recurrent aphtous stomatitis. An upodate. Oral Surg Oral Med Oral Patol Oral Radio Endod 1996; 81: 141-7.

[33]Torras H, Lecha M, Mascaro J. Thalidomide Treatment of Recurrent Necrotic Giant Mucocutaneous Aphtae and Aphtosis. Arch Dermatol 1992; 18: 875.

[34] Revuz J, Guillaume JC, Janier M y cols. Crossover Study of Thalidomide vs placebo in Severe Recurrent Aphtous Stomatitis. Arch Dermatol 1990; 126: 923-7.

[35] Larsson H. Treatment of severe colitis in Behcet's syndrome with Thalidomide (CG-217). J Int Med 1990: 228: 405-7.

[36] Jorizzo J, Jayashri G. Behcet's disease and complex aphtosis. J Am Acad Dermatol 1999; 40(1): 1-20.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

[37] Ghigliotti G, Repetto T, Farris A, Roy MT, De Marchi R. Thalidomide: Treatment of choice for aphtous ulcers in patients seropostive for human immunodeficiency virus. J Am Acad Dermatol 1993; 28:271-2.

[38] Parker PM, Chao N, Nademanee A y cols. Thalidomide as Salvage Therapy for Chronic Graft-Versus-Host Disease. Blood 1995; 86: 3604-9.

[39] Lewis JM. Ragland E. Graft-versus-host reactions in dermatology. J Am Acad Dermatol 1998; 38: 369-96.

[40] Lewis C, Farmer E. Graft-versus-host reactions in dermatology. J Am Acad Dermatol 1998; 38: 369-92,

[41] Voegelsang G. Farmer E, Hess A et al. Thalidomide For The Treatment of Chronic Graft-Versus-Host-Disease. N Engl J Med 1992; 326: 1055-8.

[42] Winkelmann R, Connoly S, Doyle J, Padilha-Goncalves A. Thalidomide Treatment of Prurigo nodularis. Acta Derm Venereol 1984; 64: 412-7.

[43] Berger TG. B, Hoffman C, Thieberg M. Prurigo nodularis and photosensitivity in aids: treatment with talidomida. J Am Acad Dermatol 1995; 33: 837-8,

[44] Herranz P, Pizorro A, De Lucas R et al. Treatment of AIDS-associated prurigo nodularis with thalidomide. Clin Exp Dermatol 1998; 23: 233-5.

[45] 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: 359-61.

[46] Gnassia AM, Gnassia T, Bonvalet D, Puissant A, Goudal H. Histiocytose x "granuloma eosinophile vulvaire": effet spectaculaire de la thalidomide. Ann Dermatol Venereol 1992; 119: 281-3.

[47] Thomas L, Ducros B, SecchiT, Balme B, Moulin G. Succesful Treatament of Adult's Langerhans Cell Histiocytosis With Thalidomide. Report of Two Cases and Literature Review. Arch Dermatol 1993; 129: 1261-4.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

[48] Moisson Y, Janier M, Civatte J. Thalidomide for recurrent erythema multiforme. Br J Dermatol 1988; 119:92-3.

[49] Guillaume JC, Moulin G, Dieng M y cols. Crossover Study of Thalidomide vs Placebo in Jessner's Lymphocytic Infiltration of the Skin. Arch Dermatol 1995; 131: 1032-5.

[50] Eravelly J, Waters. Thalidomide in Weber-Christian. Lancet 1977; 1: 251.

[51] Silva S, Viana PC, Lugon NV. Thalidomide for the treatment of uremic pruritus: a crossover randomized doble-blind trial. Nephron 1994; 67: 270-3.

[52] Dereure O, Basset-Seguin N, Guiljou. Erosive Lichen Planus: Dramatic Response to Thalidomide. Arch Dermatol 1996; 132: 96-7.

[53]Safa G, Joly P. Boullie MC, Thomine E, Lauret P. Melkersson-Rosenthal syndrome treated by thalidomide. 2 cases. Ann Dermatol Venereol 1995; 122(9): 625-6.

[54] Hecker M, Lebwohl M. Recalcitrant pyoderma gangrenosum: Treatment with Thalidomide. J Am Acad Dermatol 1998; 38: 490-1.

[55] Carlesimo M, Giustini S, Rossi A, Bonaccorsi P, Calvieri S. Treatment of cutaneous and pulmonary sarcoidosis with thalidomide. J Am Acad Dermatol 1995; 866-8.

[56] Lee J, Koblenzer P. Disfuring cutaneous manifestation of sarcoidosis treated with thalidomide: A case report. J Am Acad Dermatol 1998; 39: 835-8.

[57] Soler R, Howard M, Brink N, Gibb D, Tadder R, Nadal D. Regression of AIDSS-Related Kaposis's Sarcoma During Therapy with Thalidomide. Clin Infect Dis 1996; 23: 501-3.

[58] Naafs B, Faber W. Thalidomide therapy: an open trial. Int J Dermatol 1985; 24: 131-4.

[59] Benchikhi H, Bodemer C, Fraitag S, et al. Treatment of cutaneous lymphoid hyperplasia with thalidomide: report of two cases. J Am Acad Dermatol 1999; 38: 490-1.

[60] Walters M, Laing A, Ambikapathy A. Treatment of ulcerative colitis with thalidomide. Br Med J 1979; 1: 792.

TESTO CON

[61] Yoshiki M. A possible mechanism of action thalidomide on reumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1985; 28: 836.

[62] Breban M, Gombert B, Amor B, Dougados M. Efficay of thalidomide in the treatment of refractory ankylosing spondylitis. J Rheumatol 1994; 21: 580-1.

[63] Arrieta O, Ortiz-Reyes A, Rembao 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.

[64] 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.

[65] Singhal S Jayesh M, Desikan R y cols. Antitumor Activty of Thalidomide in Refractory Multiple Mieloma. N Eng J Med 1999; 341: 1565-71.

[66] Raje N. Anderson K. Thalidomide. A revival Story. N Eng J Med 1998; 341: 1806-9.

[67] Wolkenstein P y cols. Comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. Lancet 1998; 352(9140): 1586-9.

[68] Stepehns TD, Fillmore BJ. Hypothesis: Thalidomide embryopathy-proposed mechanismo of action. Teratology 2000; 61: 189-95.

[69] McBride WG. Thalidomide and Congenital Abnormalities. Lancet 1961; 16: 1358.

[70] Tappeiner G, Wolff K. THALIDOMIDE. En Fitzpatrick. Dermatology in General Medicine. New York. Quinta edición 1999; 2864-70.

[71] Clemmensen O, Olsen O, Andersen K. Thalidomide Neurotoxicity. Arch Dermatol 1984; 120: 338-41.

Fullerton P. Neuropathy after intake Thalidomide (Distaval). Br Med J 1961; 30: 855-8

[72] Ochonisky S, Verroust J, Bastuji-Garin, Gherald R, Revuz J. Thalidomide Neuropathy Incidence and Clinicoelectrophysiologic Findings in 42 Patients. Arch Dermatol 1994; 130:66-9.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

[73] Fullerton P, Sullivan D. Thalidomide neuropathy: a clinical, electrophysiological, and histological follow-up study. J Neurol Neurosurg Psyquiat 1968; 31: 543-51.

[74] Bielsa I, Teixidó J, Ribera M, Ferrándiz C. Erithroderma due to Thalidomide: Report of Two Cases. Dermatology 1994; 189: 179-81.

[75] 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: 1223-7.

[76] 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: 2273-5.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN