

11212



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION



CIUDAD DE MEXICO

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA
UNIDAD DEPARTAMENTAL DE ENSEÑANZA DE POSGRADO
CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
DERMATOLOGIA

PREVALENCIA DE NEUROPATIA PERIFERICA EN
PACIENTES TRATADOS CON TALIDOMIDA EN EL CENTRO
DERMATOLOGICO PASCUA

TRABAJO DE INVESTIGACION
TRANSVERSAL ANALITICO

PRESENTADO POR: DRA. VERONICA MERELO ALCOCER
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA



DIRECTORA: DRA. OBDULIA RODRÍGUEZ R.

ASESOR DE TESIS: DRA. MYRNA RODRIGUEZ ACAR
DRA. DINA MARIA SOTOMAYOR
DRA. MA. LUISA PERALTA

MEXICO

2005

m 347436



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
SINAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: Verónica Merelo Alcocer

FECHA: 1 Sep. 2005

FIRMA: 

Prevalencia de Neuropatía periférica en pacientes tratados con talidomida en el Centro Dermatológico Pascua


Dra. Verónica Merelo Alcocer


Vo. Bo.


SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

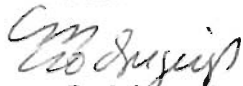
Dra. Obdulia Rodríguez R.
Profesora Titular del Curso de Especialización
en Dermatología

Vo. Bo.


Dr. Roberto Sánchez Ramírez
Director de Enseñanza e Investigación

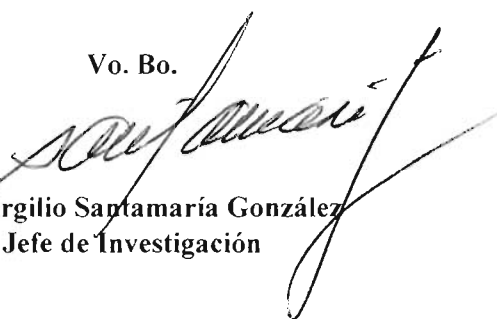

DIRECCION DE EDUCACION
E INVESTIGACION
SECRETARIA DE
ESTADOS DEL DISTRITO FEDERAL

Vo. Bo.



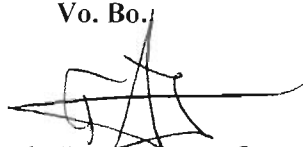
Dra. Myrna Rodríguez Acar
Jefa de la Consulta Externa

Vo. Bo.



Dr. Virgilio Santamaría González
Jefe de Investigación

Vo. Bo.



Dr. Fermín Jurado Santa Cruz
Jefe de Enseñanza y Profesor Adjunto

DEDICATORIAS

A Dios

Por ser mi guía durante toda la vida

A mis padres

Por creer en mí, muchas veces cuando ni yo misma lo hacía

A Mauricio

Por su apoyo incondicional y por estar conmigo siempre.

A mis hermanos Guillermo y María, también a Oscar y a Eduardo

Por ser parte de mi querida familia

A Dani

Por ser un pedacito de felicidad que no me canso de agradecer

A mis maestros

Sin los cuales sería imposible la realización de mis sueños

A la Dra. Myrna Rodríguez

Sin la cual la realización de este trabajo no hubiese sido posible, gracias por su paciencia y cariño.

A todas las amigas que me quieren, muchas gracias

Índice

ANTECEDENTES

I.	Historia.....	2
II.	Estructura y propiedades químicas de la talidomida	7
III.	Farmacocinética.....	9
IV.	Mecanismo de acción.....	10
V.	Usos terapéuticos.....	13
VI.	Efectos adversos.....	16
VII.	Estudios de conducción nerviosa.....	29

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

I.	Planteamiento del problema.....	34
II.	Justificación.....	35
III.	Objetivo General.....	36
IV.	Objetivos Específicos.....	36
V.	Diseño del estudio.....	37
VI.	Material y métodos.....	38
VII.	Tamaño de muestra.....	44
VIII.	Aspectos éticos.....	45
IX.	Recursos.....	45
X.	Análisis estadístico.....	45
XI.	Resultados.....	47
XII.	Conclusiones.....	57
XIII.	Comentarios.....	61
XIV.	Bibliografía	63
XV.	Anexos.....	67

ANTECEDENTES

I. Historia

La historia de la talidomida comienza en 1954 en los laboratorios de la gran firma Grünenthal en la República Federal Alemana. La síntesis de este producto tomó varios meses y finalmente fue realizada por Kuntz y colaboradores en 1956. Estos investigadores experimentaron en animales adultos de diferentes razas: ratas, ratones, conejos y cobayos; en quienes notaron efectos hipnóticos y sedativos, sin toxicidad notable y sin repercusiones sobre las funciones vitales.¹

Así como en los animales, en el hombre no se había reportado toxicidad alguna en el curso de esta investigación preliminar. El medicamento fue puesto a la venta a finales de 1957 con el nombre de "**CONTERGAN**" (Figura 1). Las indicaciones para su uso en esa época fueron numerosas: insomnio, ansiedad, depresión nerviosa, excitabilidad, como antiepiléptico, analgésico, antipruriginoso nocturno y antiemético, en particular para mujeres en el primer trimestre del embarazo¹.

Antes de la década de los 60s se comunicaron ya numerosos casos de constipación y erupciones cutáneas en el curso del tratamiento con talidomida; a finales de 1960 se publicaron los primeros casos de neuropatía periférica asociada con su uso prolongado, sin embargo, poco tiempo después estos datos fueron opacados por la aparición de raros defectos de nacimiento en los hijos de mujeres que consumieron talidomida durante el embarazo, como ausencia de brazos y piernas (focomelia) (Figura 2). Esta desgracia afectó aproximadamente a 12,000 recién nacidos. Lo anterior dio como resultado la suspensión en la distribución mundial de este fármaco.

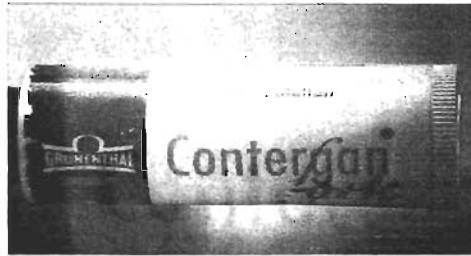


Figura 1. Presentación de talidomida bajo el nombre Contergan de la firma farmacéutica alemana Grunenthal.

Tomado de " El escándalo contengan" internet. www.conterganesc.com



Figura 2. Feto con focomelia en extremidades superiores.

Tomado de Talidomida Novedades de un fármaco en busca de indicación. Internet. www.talidomida.com

En los Estados Unidos de Norte América la talidomida nunca fue vendida debido al cuidadoso escrutinio de las autoridades de la Food and Drug Administration, quienes insistían en que para prescribirla necesitaban más estudios acerca de los efectos adversos neuropáticos y de su rango de seguridad durante el embarazo².

Los primeros informes sobre los efectos adversos de la talidomida fueron realizados por el profesor Hoff en Frankfurt en 1960, quien reportó la presencia de polineuritis en pacientes en tratamiento prolongado con Contergan. A este comunicado se agregó otro más, publicado en Inglaterra, en el British Medical Journal donde Leslie Florence se preguntaba si era posible responsabilizar a la talidomida por problemas neurológicos idénticos encontrados en 4 pacientes que recibieron regularmente este fármaco como sedante por un período de 18 meses a 2 años. Numerosos autores corroboraron posteriormente estas hipótesis, tanto en Inglaterra como en Alemania. La mayor parte de los enfermos afectados de neuropatía ingirieron dosis de 50 a 400mg (en promedio 100mg) y se trataba generalmente de pacientes con insomnio que tomaban un comprimido diariamente para poder dormir todas las noches, durante lapsos que variaban de 4 meses a 2 años¹.

Los estudios de los efectos adversos de la talidomida continuaron. Ante la evidencia de las propiedades teratogénicas, se intentó reproducir éstas experimentalmente en hembras gestantes de conejos y ratones, lo cual falló debido a la diferente respuesta de los animales y del hombre ante dicho fármaco.

Se sabe que en humanos una sola dosis de 100mg de talidomida entre la cuarta y la sexta semana de gestación es suficiente para causar focomelia³.

En 1965 Hellman y colaboradores comunicaron que la talidomida aumentaba el tiempo de supervivencia de los homoinjertos de piel en ratas y evitaba el rechazo a órganos transplantados. Se considera el año de 1965 como el de "resurgimiento" de la talidomida, debido a que en esa fecha, en Israel, un dermatólogo de apellido Sheskin hizo un descubrimiento fortuito mientras trataba pacientes con diagnóstico de lepra con talidomida. Él la utilizó en estos pacientes básicamente por sus propiedades sedativas, sin embargo notó que aquellos con reacción leprosa de tipo eritema nudoso tuvieron resolución o mejoría evidente de las lesiones cutáneas después de varios días de iniciado el tratamiento. Este hallazgo favoreció el estudio de las actividades inmunomoduladoras de la talidomida⁴. Esta observación fue confirmada en un estudio doble ciego en 1967 realizado por la World Health Organization corroborando el efecto benéfico en el tratamiento de la reacción leprosa tipo eritema nudoso, y en 1980 Sheskin publicó una revisión de 4522 casos en los cuales se obtuvo una respuesta efectiva en el 99% de los pacientes con el mismo padecimiento⁵.

En los últimos 20 años la talidomida ha surgido como un tratamiento potencialmente útil para una gran variedad de enfermedades dermatológicas que no responden a tratamientos convencionales. Se ha utilizado con éxito en patologías tales como enfermedad de Behçet, lupus eritematoso discoide, prurigo actínico, prurigo nodular de Hyde, dermatitis atópica en fase eritrodérmica, liquen plano y sarcoidosis. Otros estudios clínicos han demostrado su efectividad en

estomatitis aftosa y prurito urémico, así como en una gran variedad de alteraciones relacionadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), incluyendo ulceraciones esofágicas, síndrome de desgaste y sarcoma de Kaposi, en el cual la mejoría se debe a la disminución de los niveles circulantes del herpes virus humano tipo 8. Se ha demostrado también que la talidomida suprime la activación del virus VIH-1 latente. Recientemente se ha sugerido que la talidomida juega un papel esencial como medicamento antiangiogénico en el tratamiento de tumores sólidos, como el cáncer de próstata⁵.

II. Estructura y propiedades químicas

La talidomida, o alfa- phthalimidoglutarimida, es un derivado del ácido glutámico. Está constituida por 2 sistemas de anillos: uno izquierdo de phthalimida y uno derecho de glutarimida, con un átomo de carbón asimétrico colocado en cada uno de sus extremos (Figura 3). La talidomida se presenta en 2 formas ópticamente activas: la forma L o levógira y el isómero R o dextrógiro. La parte izquierda del anillo (L) parece ser la responsable de los efectos teratogénicos del medicamento y la parte derecha del anillo (R) le otorga propiedades similares a las de otros fármacos hipnóticos⁴. Existe evidencia de que la talidomida in vivo rápidamente se interconvierte en sus formas isoméricas, sin demostrar esto ningún efecto en el tratamiento⁶.

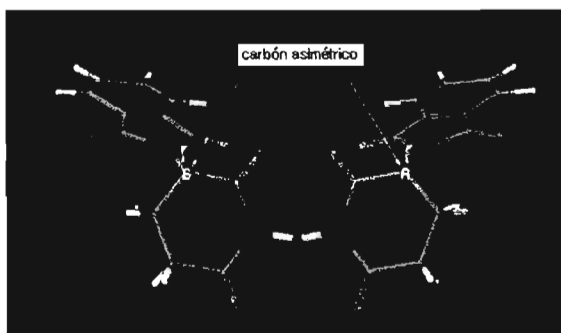


Figura 3. Estructura química de la talidomida. La molécula S está ala izquierda y la R a la derecha. Estas 2 estructuras (técnicamente llamadas enantiómeros) tiene la misma fórmula y son idénticas excepto en el sitio en el que sostienen el carbón asimétrico. La forma S es la que causa defectos en el nacimiento, mientras que la R no lo hace. Tomado de Talidomida el horror y la esperanza (<http://colossus.chem.umass.edu>) Internet.

La talidomida es un líquido blanco, cristalino, inodoro e insaboro con un peso molecular de 258.2 daltons y un punto de fusión de 271°C. Es insoluble en éter y benceno, parcialmente soluble en agua, metanol, etanol y ácido acético glacial y rápidamente soluble en dimetilsulfóxido, piridina y cloroformo; se comercializa bajo la forma de comprimidos con dosis de 100mg. La talidomida es un compuesto liposoluble y atraviesa rápidamente la membrana placentaria. No produce ninguna actividad tóxica aguda, haciendo que las sobredosis fatales sean prácticamente imposibles².

III. Farmacocinética

La biodisponibilidad absoluta de la talidomida ha sido difícil de determinar debido a su baja solubilidad en agua.

No se han realizado estudios acerca del metabolismo de la talidomida en humanos, aunque los estudios hechos con animales revelan que se lleva a cabo por la hidrólisis del anillo glutamina (hidrólisis no enzimática) dando lugar a la formación de ftaloilisoglutamina. Se absorbe en el intestino delgado y pasa a la sangre en donde alcanza su máximo nivel sanguíneo a las 4 horas, sin embargo la administración junto con comida rica en grasa acelera la absorción en aproximadamente 2 horas²; a las 24 horas se empieza a eliminar un 69% por la orina y en un 10.5% por las heces fecales³. La vida media de absorción es de 1.7 ± 1.05 horas y la de eliminación de 8.7 ± 4.11 horas⁷. Como el metabolismo enzimático y renal parecen ser poco importantes en la eliminación de la talidomida, el riesgo de interacciones farmacológicas es bajo⁸

IV. Mecanismo de acción

El mecanismo exacto por el cual la talidomida actúa no ha sido aún bien determinado. Se han propuesto varias teorías tomando en cuenta sus efectos sedativos, anti-inflamatorios, inmunomoduladores y antiangiogénicos.

Sedativos

- Activación directa del centro del sueño.

Anti-inflamatorios

- Inhibición de la quimiotaxis de los neutrófilos
- Inhibición de la fagocitosis.
- Estabilización de membranas lisosomales.
- Disminución en la síntesis de radicales superóxido e hidroxilo.

Inmunomoduladora

- Inhibición del factor de necrosis tumoral alfa.
- Inhibición de interferón gama
- Inhibición de la interleucina 12 (IL-12).
- Incremento en las interleucinas 2, 4 y 5
- Supresión de la formación de anticuerpos IgM.
- Inhibición de la proliferación de linfocitos T.
- Regulación negativa de la expresión de moléculas de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad clase II.

Otros efectos

- Inhibición de la angiogénesis.
- Antagonista de prostaglandinas E2 y F2, histamina, serotonina y acetilcolina.
- Incremento o disminución de la carga viral del VIH-1.

Las propiedades sedativas se atribuyen al anillo de glutarimida el cual, como ya se comentó, la hace similar a otras drogas hipnóticas. A pesar de esta propiedad, la talidomida parece actuar bajo un mecanismo diferente, posiblemente activando directamente el centro del sueño, lo cual no causa la incoordinación y la depresión respiratoria observada con otros fármacos ².

La talidomida ha demostrado tener efectos sobre la respuesta inflamatoria y el sistema inmune a varios niveles. Se ha comprobado que inhibe la quimiotaxis de leucocitos y monocitos en una forma dosis-dependiente sin causar citotoxicidad, así como la fagocitosis de leucocitos polimorfonucleares ^{9,10}. Sus efectos sobre la respuesta inmune se deben a la modulación de citocinas. Inhibe la producción de factor de necrosis tumoral alfa en monocitos humanos, aumentando la degradación de su ARN mensajero, sin supresión de la síntesis de proteínas ^{11,12}. Existen estudios que indican que la talidomida aumenta los niveles de factor de necrosis tumoral en plasma de pacientes infectados por el VIH ¹².

La talidomida también inhibe la producción de interferón alfa en sangre humana periférica e inhibe la producción de IL-12 (que juega un papel en la inhibición del

interferón alfa). Aumenta la producción de IL-2, IL-4 e IL-5, y suprime la formación de anticuerpos IgM².

La talidomida inhibe la inmunidad celular bloqueando la proliferación linfocitaria en respuesta a un estímulo mitogénico y antigénico. Convierte la respuesta linfocitaria de las células ayudadoras tipo Th1 a las tipo Th2 in vitro, las cuales posteriormente pueden mediar la regulación de las citocinas para la función de las células T^{13,14}. Esto es importante para el tratamiento de enfermedades con desregulación linfocitaria de linfocitos T helper (Th) tales como alergias, esclerosis múltiple y artritis reumatoide⁷. También es conocido su poder antiangiogénico, lo que justifica su uso en tumores vasculares¹⁵.

De cualquier forma se debe hacer énfasis que la talidomida tiene un mecanismo único de acción y selectividad cuando es comparada con otros inmunomoduladores. Es posible que con los estudios de inmunofarmacología que se realicen en el futuro se esclarezcan propiedades adicionales de este fármaco que sean capaces de establecer en forma más precisa su mecanismo de acción⁷.

V. Usos terapéuticos

La talidomida ha demostrado ser efectiva para numerosas patologías en las cuales los tratamientos convencionales han fracasado, ejemplos de éstas son las siguientes:

- **Reacción leprosa de tipo eritema nudoso y eritema necrosante:** En donde se han detectado niveles elevados de factor de necrosis tumoral alfa, así como una correlación positiva entre la intensidad del estado inflamatorio y los niveles de esta sustancia, demostrándose que después de la terapia con talidomida el plasma de los pacientes muestra una disminución de dicha citocina y disminuye el infiltrado dérmico de polimorfonucleares y células T¹⁶. En estudios de tipo prospectivo se ha comprobado que las velocidades de conducción motora en el nervio cubital (ulnar en la nomenclatura actual) mejoran en 48 horas y vuelven a la normalidad después de 2 semanas de tratamiento, apoyándose el efecto benéfico de la talidomida en la neuritis reaccional que causa esta patología¹⁷.
- **Prurigo nodular:** En 1975 aparecieron las primeras publicaciones de pacientes tratados por prurigo nodular de Hyde con talidomida, estos trabajos fueron realizados por Sheskin con 3 pacientes utilizando dosis de 300 a 400mg diarios¹⁸. Posteriormente se realizó un trabajo con 12 pacientes tratados en estudios separados observando reducción del prurito después de 2 a 3 semanas de tratamiento, además de resolución de la liquenificación¹⁹. En esta patología se sugiere vigilar de cerca la aparición de neuropatía periférica en los pacientes²⁰.

- Dermatitis solares: En el año de 1976 Saúl, Flores y Novales²¹ trataron 25 pacientes con erupción polimorfa lumínica con 100 a 200mg por 45 a 150 días con excelentes resultados en un 88%, buenos resultados en 8% y pobres en un 4%. Estudios en pacientes con prurigo actínico con dosis de 100mg al día han demostrado disminución en los niveles de CD3 y CD4 durante los primeros 45 días observándose mejoría clínica en los pacientes²².
- Lupus eritematoso discoide: El primer estudio realizado por Barba Rubio en 1975 se llevó a cabo con 25 pacientes utilizando dosis de 100 a 200mg. Obtuvo resultados satisfactorios a las 2 semanas, esto fue corroborado por Grasshans Illy¹⁹ en 1977. La aparición de neuropatía periférica moderada reportada hasta en el 25% de estos pacientes limita su uso solamente a casos resistentes a antimaláricos y esteroides tópicos²³.
- Estomatitis aftosa: Existen varios reportes de casos tratados exitosamente con dosis que van desde 100 hasta 300mg durante varios meses, en los que se obtuvo remisión completa de las lesiones hasta en el 40% de los pacientes manejados y mejoría importante en el 35%⁶.
- Enfermedad de Behçet: Se han comunicado efectos benéficos con dosis iniciales de talidomida de 400mg y dosis de mantenimiento de 200mg en pacientes con lesiones a nivel oral y genital^{24,25}.
- Enfermedad injerto contra huésped: La talidomida ha demostrado ser efectiva para la profilaxis de la forma aguda de la enfermedad. El mecanismo de acción sugerido involucra metabolitos de la talidomida

actuando en un estadio temprano en la etapa de activación-reconocimiento del antígeno en donde el injerto regula negativamente las respuesta normal linfocitaria^{26,27}.

- Otras: Se ha probado la efectividad de la talidomida en estudios clínicos y reportes de casos para otras patologías tales como artritis reumatoide, sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans, pioderma gangrenoso, prurito urémico, liquen plano, colitis ulcerativa, esclerodermia, penfigoide, vasculitis, neuralgia postherpética y proctitis asociada a VIH, cáncer de próstata y más recientemente, mieloma múltiple⁶ así como otros síndromes mielodisplásicos.

VI. Efectos adversos

Teratogenicidad

En cuanto a la teratogenicidad, se comenta que es suficiente una sola dosis de talidomida de 100mg de 34 a 50 días después de la concepción para producir malformaciones. Por la observación de los efectos neurotóxicos de la talidomida tanto motores como sensoriales se ha sugerido que ésta interfiere en el desarrollo neurológico de las extremidades, además de inhibir la angiogénesis en los nervios¹⁵. Estudios con microscopía electrónica muestran alteraciones ultraestructurales en la vasculatura de las extremidades en embriones de ratón tratados con talidomida^{28,29}.

Otros efectos adversos

El efecto adverso más común de la talidomida es la somnolencia, (para lo cual se utilizaba inicialmente), la incidencia ha sido mencionada tan alta como en el 11%⁴ y ocurre habitualmente cuando las dosis sobrepasan los 200mg al día. Este efecto adverso puede ser manejado dando una dosis única por la noche y previniendo al paciente de no realizar ninguna actividad mientras tenga el efecto de somnolencia. Se cree que las propiedades sedativas de la talidomida se deben a un mecanismo diferente al observado con otros fármacos hipnóticos, ya que la talidomida no causa incoordinación ni depresión respiratoria⁴. Este efecto de sedación tiende a desaparecer con el tiempo, aunque puede llegar a requerir disminución o suspensión del medicamento⁶.

Otros efectos adversos incluyen mareos, cambios de humor, cefalea, boca y piel secas, náusea, constipación, incremento del apetito, ganancia de peso, erupciones cutáneas, prurito, edema, hipotiroidismo, neutropenia, bradicardia o taquicardia e hipotensión⁶ (Tabla1).

EFFECTOS ADVERSOS DE LA TALIDOMIDA

	FRECUENCIA
Teratogenicidad	30%
Neuropatía periférica	0.5 – 70%
Somnolencia	45 – 90%
Constipación	15 – 50%
Aumento de peso	30%
Manifestaciones cutáneas (erupción máculo-papular, prurito, edema)	Reportes aislados
Manifestaciones cutáneas (pacientes con SIDA)	27%
Trombosis arteriales y venosas	Reportes aislados

Tabla 1. Tomado de Encyclopédie Médico-Chirurgicale Dermatología Talidomida 98-

914-A-10

Neuropatía periférica

Después de la teratogenia, la neuropatía es el efecto secundario más limitante. Es sintomática en más del 25% de los pacientes, aunque cerca del 50% padecen neuropatía subclínica. Para algunos autores la causa es una dosis acumulada superior a los 200g, mientras que para otros la dosis diaria es el factor pronóstico más importante, ya que por debajo de 25mg al día no se ha presentado neuropatía, mientras que dosis superiores a 75mg se ha asociado con un riesgo relativo de neuropatía periférica mayor de 20⁸.

La definición de neuropatía periférica comprende un grupo de trastornos que involucran lesión o destrucción de los nervios. El término "periférica" se refiere en este caso a aquellas partes del sistema nervioso más alejadas del cerebro y de la columna vertebral³⁹.

La causa principal de una neuropatía periférica es un nervio dañado o muerto; también se puede presentar en nervios que han sido despojados de su cubierta protectora de mielina. Los nervios motores y sensoriales son los que se ven más afectados por las neuropatías periféricas. La neuropatía en sí no se considera una entidad clínica aislada, sino una manifestación de muchas enfermedades que pueden dañar el nervio. El sistema nervioso periférico es parte del sistema nervioso central, comunica las señales emitidas por el cerebro con el resto del cuerpo, incluyendo los nervios craneanos y los nervios que inervan los órganos internos, músculo, piel y otras áreas. La lesión de los nervios de este sistema debilita la comunicación entre el sistema nervioso central y el resto del cuerpo⁴⁰.

Los síntomas dependen de si el trastorno afecta las fibras nerviosas sensitivas (fibras que transmiten información nerviosa acerca de tacto, dolor y temperatura de determinada área al cerebro y la médula espinal hacia el sitio inervado) o las fibras nerviosas motoras (fibras que transmiten los impulsos nerviosos del cerebro o médula espinal al área que se requiera para realizar un movimiento) o ambas. Como la mala función neural comienza en la punta de los nervios más largos del cuerpo, (y por consiguiente más alejados del cerebro y la columna vertebral), las neuropatías periféricas afectan los pies antes que las manos. En un período de unas cuantas semanas el daño a los nervios puede pasar a los tobillos, y solo en algunos casos, a las manos³⁹.

La lesión de las fibras sensitivas provoca cambios en la sensibilidad que van desde la percepción anormal hasta el dolor, así como hipoestesia o anestesia en el área afectada.

El daño de las fibras motoras deteriora el movimiento o la función del área inervada ya que los impulsos a dicha área están bloqueados. La incapacidad para responder a la estimulación nerviosa de un grupo de músculos produce una disminución del movimiento. Se observa además debilidad y desgaste muscular (atrofia de la masa muscular)⁴⁰.

El daño observado en una neuropatía periférica puede involucrar a un solo nervio (mononeuropatía) o a un grupo de nervios (polineuropatía); así como al axón o la vaina de mielina. La destrucción nerviosa observada en esta patología se debe a dos cosas: A) destrucción nerviosa provocada por presión y B) daño directo al nervio involucrado. La degeneración del axón retarda o bloquea la

conducción en el área afectada. La desmielinización reduce ampliamente la velocidad de conducción del impulso a través del nervio.

La lesión por presión es ocasionada ya sea por lesión directa o por una compresión de la célula nerviosa ejercida por otras estructuras corporales adyacentes. La compresión puede ser causada por tumores nerviosos periféricos (raros) como los schwannomas; por cualquier tumor que ejerza presión en el tejido nervioso (poco común) como por ejemplo el oligodendroglioma, por crecimiento óseo anormal o por quistes o acumulaciones de líquido o de tejido que ejercen presión en los nervios. La compresión puede igualmente ser ocasionada por yesos, férulas, aparatos ortopédicos, muletas u otros objetos. Asimismo las posiciones incómodas por períodos prolongados pueden causar lesiones en los nervios. La neuropatía por atrapamiento incluye la compresión de un nervio al pasar por un espacio estrecho. Los factores mecánicos se pueden complicar a causa de la isquemia en el área afectada. Algunas de las causas sistémicas de las neuropatías son los trastornos que involucran al tejido conjuntivo de los nervios, las alteraciones que afectan el suministro sanguíneo de las células nerviosas, las enfermedades hereditarias, trastornos metabólicos o químicos y otros que dañan el tejido nervioso³⁹.

En algunos casos no se puede identificar ninguna causa de neuropatía. Algunas enfermedades específicas asociadas con neuropatías periféricas son:

1. Trastornos hereditarios

- Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth
- Ataxia de Friederich

2. Transtornos metabólicos o sistémicos

- Diabetes mellitus
- Deficiencias alimentarias (vitamina B6 o B12)
- Consumo habitual de alcohol
- Uremia

3. Enfermedades malignas

- Mieloma múltiple
- Cáncer de pulmón
- Linfoma
- Leucemia

4. Enfermedades infecciosas o inflamatorias

- Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
- Botulismo
- Fiebre de las montañas rocallosas
- Difteria
- Síndrome de Guillain-Barré
- Infección por VIH (sin desarrollo de SIDA)
- Lepra
- Periarteritis nudosa
- Poliarteritis
- Artritis reumatoide

- Sarcoidosis
- Sífilis
- Lupus eritematoso sistémico

5. Exposición a compuestos tóxicos

- Inhalación de pegamentos u otros compuestos tóxicos como resinas
- Oxido nitroso
- Agentes industriales, en especial solventes
- Metales pesados (plomo, arsénico, mercurio, etc)

6. Neuropatía secundaria a medicamentos

- Se dice que una gran cantidad de medicamentos pueden causar neuropatía, incluyendo la talidomida, tales como amiodariona, fenitoína, muchos antibióticos como las penicilinas o sulfas y agentes quimioterapéuticos como la mostaza nitrogenada.

7. Otros

- Isquemia
- Exposición prolongada a temperaturas bajas
- Traumatismos
- Compresión directa por actividades repetitivas que dañen el nervio

Todas las neuropatías tóxicas, a excepción de la difteria, afectan el axón (la mielina en realidad no es afectada en forma importante); en algunos casos solamente de forma secundaria, por lo que normalmente se habla de axonopatías tóxicas distales. Cuando se administra un tóxico como la talidomida circulando en la sangre periférica éste pasa directamente al sistema nervioso debido a que la barrera hemato-encefálica tiene un orificio o abertura a nivel de la raíz dorsal de la célula ganglionar por lo que químicos tóxicos como este medicamento pueden entrar y afectar a la célula sensitiva; es por eso que la mayoría de las neuropatías tóxicas son sensitivas²⁹ (Figura 4).

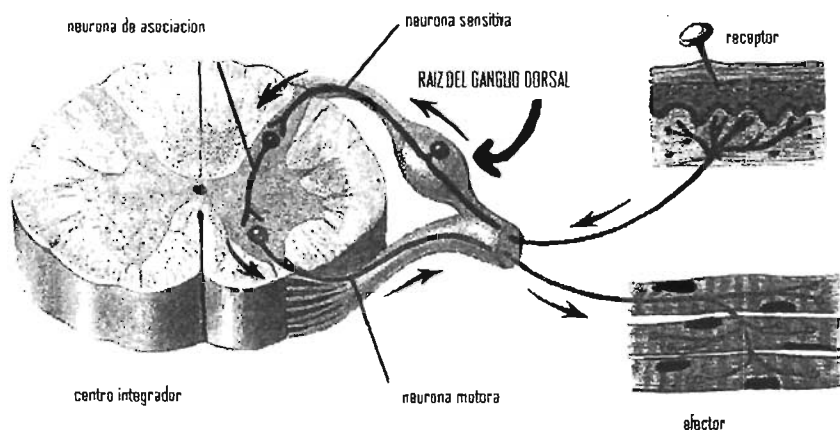


Figura 4. Esquema de un nervio periférico. Se observa la raíz del ganglio dorsal en la parte aferente de la neurona sensitiva lo que explica el daño sensorial causado en las neuropatías tóxicas. Tomado de "The sensory physiology page" (www.faculty.etsu.edu) internet.

El diagnóstico de neuropatía periférica es habitualmente clínico, tomando 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 utilizando una serie de pruebas que incluyen estudios de conducción nerviosa y electromiografía.

La neuropatía periférica puede ser muy difícil de tratar. La mayoría de los tratamientos utilizados están encaminados a reducir el dolor causado por el daño neural, pero no hacen nada para repararlo y el tratamiento para combatir el dolor varía de acuerdo a la intensidad de éste (ácido acetilsalicílico, amitriptilina, nortriptilina), hasta medicamentos más potentes, como los derivados opioides.

En la actualidad en los Estados Unidos de Norte América se está estudiando un compuesto llamado Factor de Crecimiento Neural (FCN), el cual a diferencia de los antidepresivos, probablemente ayude a reparar el daño causado a las fibras nerviosas, sin embargo aún no se cuenta con ensayos clínicos que sustenten la efectividad de esta sustancia³⁹.

Además de determinar una estrategia de tratamiento para la neuropatía periférica que incluya la rehabilitación por parte de servicios especializados, las personas que sufren de ésta alteración pueden reducir el dolor modificando su rutina diaria, utilizando sandalias en lugar de zapatos, sin calcetines, caminando distancias más cortas, sin permanecer de pie por tiempo prolongado, etc.

En las personas que están tomando medicamentos neurotóxicos la indicación es la valoración precisa del riesgo-beneficio para determinar una reducción en la

dosis o la suspensión del medicamento⁴⁰, debido a que al presentarse la neuropatía periférica, esta puede ser irreversible e incapacitante.

El mecanismo exacto por el cual la talidomida causa neuropatía periférica aún se desconoce; la primera teoría fue propuesta en 1963 por Bucle, quien sugirió se debía a una posible anomalía en los niveles de ácido pirúvico en la sangre de los pacientes que sufren de esta neuropatía, los cuales vuelven a niveles normales si se administra tiamina (vitamina B1). Según este autor, la talidomida inhibe la acción de la tiamina, favoreciendo así que la enzima piruvato oxidasa degrade el ácido pirúvico, y su presencia en exceso en la sangre es la responsable de este tipo de neuropatía tóxica¹.

Los síntomas iniciales de pacientes que desarrollan neuropatía periférica por talidomida son básicamente de tipo sensorial, algunas veces acompañados por debilidad muscular proximal o evidencia de daño en el tracto piramidal. A pesar de que la debilidad muscular cede rápidamente después de discontinuar el uso de este fármaco, el daño sensorial mejora poco y ocasionalmente empeora, aún cuando el paciente no esté ya ingiriendo el medicamento^{30,31}.

El cuadro clínico de la neuropatía periférica inducida por talidomida ha sido bien estudiado. Los pacientes refieren inicialmente parestesias simétricas dolorosas de manos y pies, frecuentemente acompañadas por pérdida de la sensibilidad de miembros inferiores^{32,33}; en varios de ellos se ha comunicado además, debilidad muscular, sensación de "calambres", y el síndrome del túnel del carpo⁶.

Los hallazgos electrofisiológicos son los de una neuropatía axonal, demostrando una disminución en la amplitud en los potenciales de acción de los nervios sensitivos tales como el sural, mediano y cubital, con una relativa conservación de las velocidades de conducción³⁴. Más específicamente se define a la neuropatía periférica causada por talidomida como la reducción en un 50% de la amplitud del potencial de acción del nervio sural en 2 mediciones en el mismo paciente al inicio del tratamiento y 3 meses después de continuar éste, con una relativa conservación de las velocidades de conducción³⁵. Se dice también que puede observarse un incremento en la latencia de los potenciales evocados somatosensoriales del nervio sural después de la estimulación en pacientes tratados con talidomida en ausencia de anormalidades clínicas. Los hallazgos patológicos en la biopsia de ese nervio muestran pérdida selectiva del diámetro de las fibras largas sin desmielinización segmentaria^{35,36}.

Los datos acerca de la incidencia de la neuropatía periférica causada por talidomida son muy variables en estudios retrospectivos, fluctuando entre menos del 1% en pacientes tratados por reacción leprosa, hasta más del 70% en pacientes con prurigo nodular. Se sugiere que el desarrollo de neuropatía es dosis-dependiente y que inicia después de dosis acumulativas de 40 hasta 200g^{2,6}. Una consideración aparte merecen los pacientes con infección por VIH debido a la alta incidencia de neuropatía preexistente, calculada del 15 al 50%, lo que hace a éstos pacientes particularmente sensibles a los efectos neurotóxicos de la talidomida³⁷.

El ocasional empeoramiento en las anormalidades electrofisiológicas después de la suspensión de la talidomida sugiere una acción prolongada de la misma. Cuando se coloca el plasma de pacientes con síntomas de neuropatía inducida por talidomida en cultivos de células de ganglio dorsal de rata, se observan cambios morfológicos caracterizados por una aparente alteración del soma de la célula nerviosa, manteniendo la integridad del axón y la vaina de mielina. Se ha observado también que el plasma obtenido de pacientes que discontinuaron la talidomida después de 16 meses también producía los mismos cambios, por lo que se sugiere la presencia de un factor neurotóxico que permanece en el suero por más de 1 año. Es importante mencionar que al utilizar el plasma obtenido de pacientes sin síntomas de neuropatía periférica que también estaban bajo tratamiento con talidomida no se observó ningún cambio morfológico⁶.

Debido a la severidad y a la posible irreversibilidad de la neuropatía periférica causada por talidomida, que puede llevar al desarrollo de alteraciones sensitivas incapacitantes³⁵, se deben realizar estudios electrofisiológicos de inicio y de seguimiento, reduciendo o suspendiendo el medicamento si surge algún síntoma clínico o electrofisiológico compatible con neuropatía axonal⁶(Tabla 2)

Mujeres
<ul style="list-style-type: none">• No tomar talidomida si están embarazadas o lo tienen previsto• Prueba de embarazo negativa en las 24h antes de empezar el tratamiento• Prueba de embarazo semanal durante el primer mes del tratamiento• Prueba de embarazo mensual durante todo el tratamiento• Abstinencia sexual o uso de método anticonceptivo eficaz durante un mes antes de empezar el tratamiento y hasta un mes después de la última dosis• No tomar talidomida durante el período de lactancia
Todos los pacientes
Informar sobre la aparición de síntomas de neuropatía periférica (hormigueo, entumecimiento, dolor) en manos y pies
Exploración neurológica
<ul style="list-style-type: none">• Antes de empezar el tratamiento• Mensualmente los primeros 3 meses y posteriormente cada 6 meses• Considerar la realización de estudio electrofisiológico (amplitud de potencial de acción del nervio sensitivo) de al menos 3 nervios periféricos• Antes de empezar el tratamiento• Cada 6 meses o cada que se acumulen 10g de talidomida y posteriormente• Considerar exámenes más frecuentes, si se produce una reducción de la amplitud del potencial de acción del nervio sensitivo >30%• Suspender el tratamiento si aparecen síntomas o signos de neuropatía periférica o si hay una reducción de la amplitud del potencial de acción del nervio sensitivo >40%• No donar sangre• Evitar el alcohol y los fármacos sedantes. Tener en cuenta que la talidomida causa somnolencia, en caso de conducir o manejar máquinas peligrosas
Consideraciones especiales
No administrar talidomida a pacientes con una cifra de neutrófilos inferior a 750 micro litros y suspenderla en caso de que aparezca dicha cifra durante el tratamiento Solicitar ARN del VIH-1 al mes y posteriormente cada 3 meses

Tabla 2. Guía para la monitorización de la talidomida⁸

VII. Estudios de conducción nerviosa

Los estudios de conducción nerviosa son uno de los 2 componentes principales del electrodiagnóstico de una neuropatía periférica, siendo el otro componente la valoración con electrodos de aguja. Existen 3 tipos de estudios de conducción nerviosa: los motores, los sensoriales y los mixtos; estos tres tipos de estudios hacen diagnóstico sólo en fibras grandes, largas y mielinizadas.

Los estudios de conducción motora son útiles para indicar que las alteraciones musculares se deben a una patología directa de los nervios periféricos, más que a otras partes de la unidad motora. En cambio en los estudios de conducción sensorial indican que los síntomas sensitivos se deben a una lesión proximal de la raíz dorsal del ganglio o en última instancia también a un daño directo sobre el nervio. Estos estudios son importantes para corroborar la presencia o ausencia de una neuropatía periférica, permitiendo distinguir entre una polineuropatía y una mononeuropatía múltiple, e indican la afectación selectiva de las fibras sensitivas y motoras. La naturaleza de las anomalías encontradas en estos estudios sugiere el tipo de patología (cuando es por pérdida principalmente axonal o desmielinización segmentaria). Son también importantes para reconocer neuropatías subclínicas y para detectar una lesión focal que involucre nervios individuales³⁸.

Para realizar los estudios de conducción motora el nervio se estimula en 2 o más puntos a lo largo de su trayecto, mientras que la respuesta eléctrica se evalúa en uno de los músculos inervados por dicho nervio. El estímulo eléctrico debe ser de suficiente intensidad para estimular todas las fibras en el nervio, la respuesta

muscular se graba utilizando electrodos de superficie, con el electrodo activo colocado en la región terminal y el electrodo de referencia alrededor del tendón del músculo³⁹.

En los estudios de conducción sensorial las respuestas pueden ser grabadas a partir de un nervio puramente sensitivo después de la estimulación del tronco nervioso que lo origina³⁸.

Los 3 parámetros que se evalúan en los estudios de conducción nerviosa convencionales son: amplitud (que se mide en microvolts en nervios sensitivos, y en milivolts en nervios motores); la latencia -medida en milisegundos-; y las velocidades de conducción (metros sobre segundo) (Figura 5). Los procesos patológicos que afectan principalmente el axón generalmente ocasionan una reducción en la amplitud y sólo cambios mínimos en los rangos de conducción (latencia y velocidades de conducción), ejemplo de esto son la mayoría de las neuropatías por tóxicos como se comentó en líneas anteriores, incluida dentro de este grupo la causada por la talidomida. Por el contrario, los procesos desmielinizantes producen importante disminución en las velocidades de conducción y en las latencias, lo que sugiere se trata de una pérdida focal de mielina; esto es muy característico de neuropatías inflamatorias como aquellas vistas en el síndrome de Guillain-Barre, en la polineuropatía desmielinizante crónica inflamatoria, en las neuropatías asociadas con proteínas monoclonales y algunas neuropatías tóxicas³⁹.

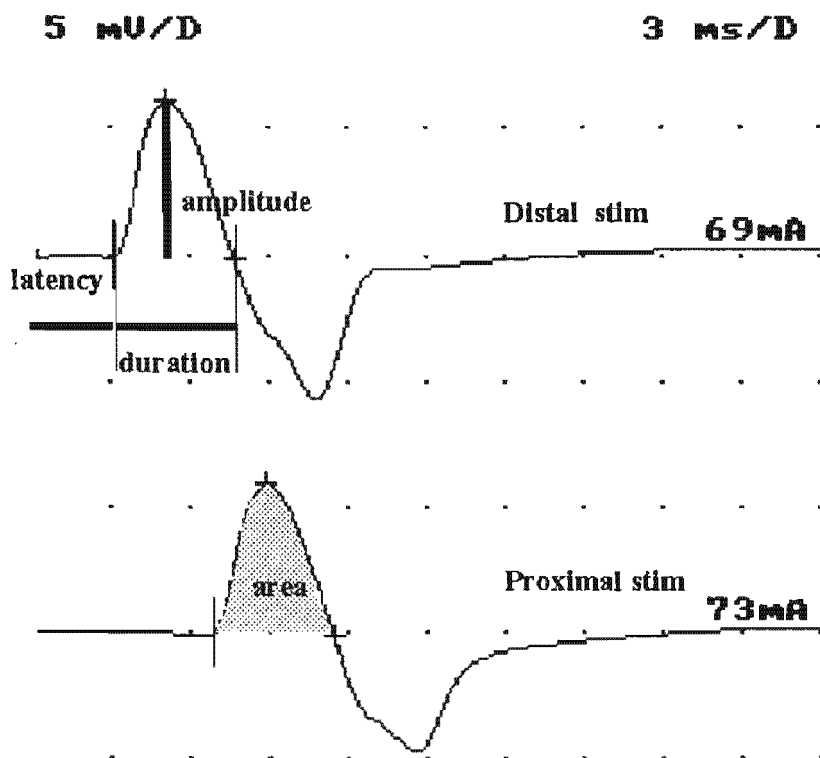


Figura-5. Esquema que muestra las diferentes mediciones tomadas en cuenta en los estudios de conducción nerviosa: latencia, amplitud y velocidad de conducción.

Tomado de "Conducción neurosensorial" (www.medicine.ege.edu.tr)

De todo lo anteriormente citado se deduce que el diagnóstico temprano de cualquier neuropatía tóxica es importante para el adecuado manejo de dicho problema, así como para prevenir secuelas a largo plazo. La prevalencia de neuropatía periférica causada por la talidomida no ha sido evaluada aún en pacientes mexicanos, por lo que con el siguiente estudio pretendemos tener una idea de qué tan frecuente se presenta este efecto adverso en la población del Centro Dermatológico Ladislao de la Pascua, teniendo como finalidad evitar secuelas irreversibles en nuestros pacientes.

SEGUNDA PARTE

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

La neuropatía periférica causada por la ingesta de talidomida es un importante efecto secundario que puede llegar a ser grave, su prevalencia no ha sido estudiada en pacientes mexicanos. Es indispensable su búsqueda intencionada ya que se ha demostrado que incluso en pacientes asintomáticos puede estar presente y que si se suspende a tiempo su ingesta, puede ser reversible. No se ha determinado aún en que momento deja de ser reversible y aún existe controversia en cuál sería la dosis "ideal" para evitar esta reacción adversa y que al mismo tiempo sea útil para el tratamiento de los padecimientos de base ya mencionados. Por lo anterior nos planteamos la siguiente pregunta:

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la prevalencia de neuropatía periférica en pacientes adultos con diagnósticos de prurigo actínico, enfermedad de Behçet, prurigo nodular, lupus eritematoso cutáneo, dermatitis atópica, liquen plano, aftosis recurrente y fotosensibilidad con síntomas característicos o no, tratados con talidomida durante 1 mes o más en el Centro Dermatológico Pascua?

II. JUSTIFICACIÓN

La talidomida es un medicamento útil en el tratamiento de diversas patologías cutáneas, obteniéndose con su uso resultados satisfactorios, sobre todo en pacientes que no han respondido en forma adecuada a tratamientos convencionales. La neuropatía periférica es un efecto secundario que se puede presentar en algunos de ellos. Es importante determinar la prevalencia de neuropatía periférica secundaria a la ingesta de talidomida en nuestro medio, ya que no existen publicaciones previas acerca del tema, sobre todo si se toma en cuenta que, las dosis que utilizamos para tratar a dichos pacientes son en teoría suficientes para causar neuropatía, lo cual puede, en determinado momento, ocasionar una discapacidad.

Por otra parte muchos pacientes pueden presentar neuropatía periférica en forma asintomática, que solamente puede ser detectada con estudios electrofisiológicos. Al estimar la prevalencia de dicha patología no diagnosticada en pacientes tratados con talidomida podríamos entender la importancia de realizar estudios de conducción nerviosa no sólo en pacientes sintomáticos, sino en cualquier paciente que sea manejado con talidomida con dosis iguales o mayores a 100mg por tiempos mayores a un mes (dosis y tiempo que representan riesgo para el desarrollo de neuropatía), todo esto con la finalidad de detectar cualquier anomalía nerviosa en forma temprana para evitar que este efecto adverso se torne irreversible.

III. OBJETIVO GENERAL

Determinar si existen o no signos y síntomas de neuropatía periférica en pacientes tratados con diferentes dosis y tiempo de administración de talidomida en el Centro Dermatológico Pascua, con los diagnósticos de prúrigo actínico, prúrigo nodular, enfermedad de Behçet, lupus eritematoso cutáneo, dermatitis atópica, liquen plano y aftosis recurrente, así como la prevalencia de este efecto secundario.

IV. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar el tipo de daño neurológico desarrollado en base a estudios de conducción nerviosa.
- Detectar si existe relación entre la dosis tomada de talidomida y la presentación de neuropatía periférica.
- Determinar la relación entre el tiempo de tratamiento con talidomida y la presentación de neuropatía periférica en caso de existir.
- Determinar en qué dermatosis es más severa la afectación neurológica.
- Evaluar las características epidemiológicas de los casos estudiados: edad, y sexo.

V. DISEÑO DEL ESTUDIO

A) Tipo de estudio Prospectivo, transversal, descriptivo y observacional

B) Población de estudio 30 pacientes seleccionados de la consulta externa en base a la cantidad de pacientes que toman talidomida en este Centro Dermatológico al momento del estudio, tratados con dosis iguales o mayores a 100mg de talidomida por períodos iguales o mayores a 1 mes.

Criterios de inclusión

- Pacientes hombres o mujeres, mayores de 18 años de edad
- Estar en tratamiento con dosis de talidomida iguales o mayores a 100mg
- Pacientes con diagnóstico de prurigo actínico, dermatitis atópica, prurigo nodular de Hyde, liquen plano, lupus eritematoso cutáneo y fotosensibilidad en tratamiento con talidomida con las dosis mencionadas.

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de lepra o portadores de otras enfermedades crónico-degenerativas que sean causantes de neuropatía periférica
- Pacientes que no acepten participar en el estudio

Criterios de eliminación

- No aplica (estudio transversal)

C) Variables

1. Edad
2. Sexo
3. Dosis de talidomida
4. Signos y síntomas de neuropatía periférica
5. Presencia de neuropatía periférica en estudios de conducción nerviosa

VI. MATERIAL Y METODOS

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

Se estudiaron 30 pacientes que reunieron los criterios de inclusión. Se seleccionaron de aquellos que estaban siendo tratados en la consulta externa por las diferentes patologías que justificaran la toma de talidomida y se les aplicó un cuestionario para conocer la presencia o no de síntomas de neuropatía periférica.

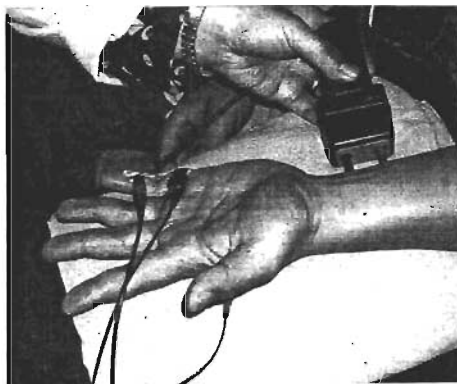
A cada paciente se le realizaron estudios de conducción nerviosa en el departamento de rehabilitación del mismo Centro Dermatológico que cuenta con el equipo y personal especializado para la realización del mismo.

Las técnicas que se utilizaron para realizar los estudios de conducción nerviosa son las llamadas técnicas de Puerto Rico y se describen a continuación:

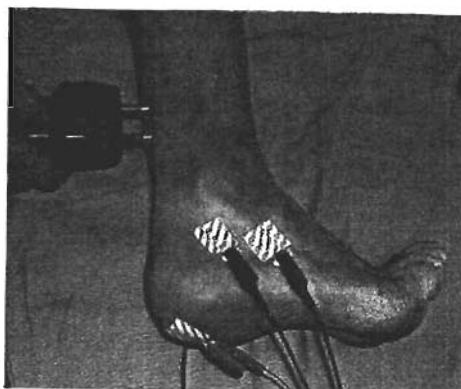
- a. Nervio mediano sensitivo: Se colocaron electrodos de superficie en el dedo índice y se estimuló a 14cm sobre el trayecto del nervio mediano en el antebrazo.



- b. Nervio cubital sensitivo: Los electrodos de superficie se colocaron en el dedo meñique con estimulación en el trayecto del nervio ulnar en antebrazo.



- c. Nervio sural: Se colocaron electrodos de superficie entre maleolo lateral y el talón con estimulación a 14cm sobre el trayecto del nervio en la región posterior de la pantorrilla.



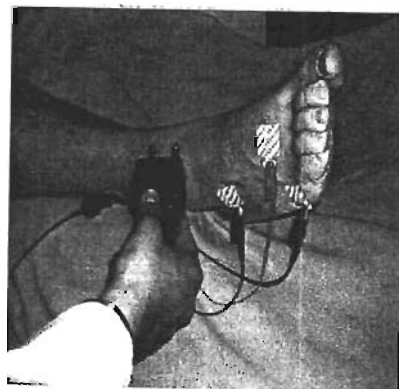
- d. Nervio mediano motor: Se colocaron electrodos de superficie, el activo sobre el vientre muscular del abductor corto del pulgar y el de referencia en la articulación metacarpofalángica del pulgar, se estimuló a 8cm sobre el trayecto del mediano y por arriba del pliegue del codo.



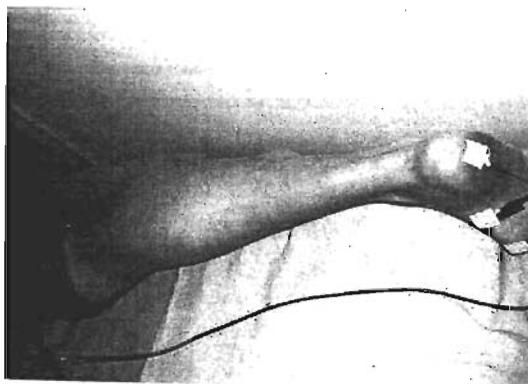
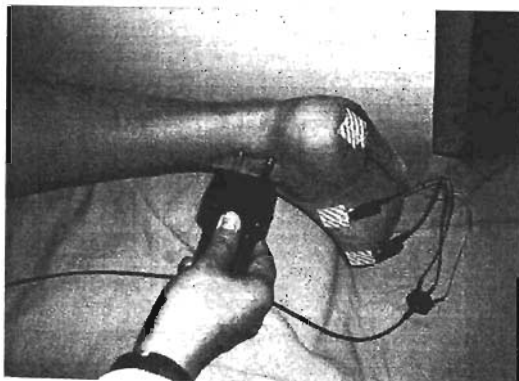
- e. Nervio cubital motor: Se colocaron electrodos de superficie, el activo en el vientre muscular del abductor del meñique y su referencia en la 5ª articulación metacarpofalángica, se estimuló a 8cm siguiendo el trayecto del nervio ulnar a nivel del canal ulnar.



- f. Nervio peroneo: Se colocaron electrodos de superficie, el activo en el vientre muscular del extensor corto de los dedos (músculo pedio) y el activo en la 5ª articulación metatarsofalángica, se estimuló a 8cm en la parte anterior del tobillo.



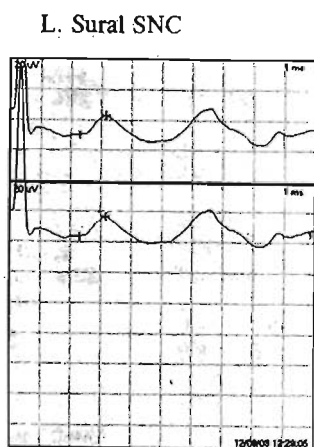
- g. Nervio tibial: Se colocaron electrodos de superficie, el activo en el vientre muscular del abductor del hallux y el de referencia en la 1ª articulación metatarsofalángica, y se estimuló a 8cm entre maleolo medial y el talón.



Los valores obtenidos en amplitud, latencia y velocidad de conducción fueron comparados con los publicados por Jun Kimura en el libro *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle*. Editorial FA Davis; Philadelphia, 1989⁴¹. El diagnóstico de neuropatía periférica asociado a la ingesta de talidomida se realizó al encontrar un daño bilateral en la medición de las amplitudes de los potenciales de acción del nervio sural, además de esto se evaluaron amplitudes, latencias y velocidades de conducción de los nervios ya mencionados (Figura 6).

En caso de presentar 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.

A.



B.



Figura 6. Esquemas que demuestran un estudio de conducción nerviosa del nervio sural normal (A), comparado con uno anormal (B).

VII. TAMAÑO DE MUESTRA

Fórmula para estudio de prevalencia con una probabilidad de error del 5% (error tipo I)

$$n^1 = \frac{Z^2(p(1-p))}{d^2}$$

$$n^1 = \frac{(1.96)^2 (0.50)(1-0.50)}{(0.50-0.40)^2}$$

$$n^1 = \frac{(3.84)(0.25)}{0.01} = 96$$

$$n^1 = 96$$

En el Centro dermatológico Pascua al momento del estudio 45 pacientes adultos recibían tratamiento con talidomida, por lo tanto se hace corrección de la fórmula para población finita.

$$n = \frac{n^1}{1 + (n^1 / \text{población existente})}$$

$$n = \frac{96}{1 + (96/45)}$$

$$n = 30$$

VIII. ASPECTOS ÉTICOS

Se informó claramente a los pacientes en qué consistía el estudio, señalando que era libre de abandonarlo en cualquier momento.

En los pacientes en quienes se identificaron datos de neuropatía periférica atribuida al uso de talidomida se comentó con el médico tratante para la suspensión de dicho medicamento, sustituyéndose por otro, dependiendo de cada patología y de la sintomatología del paciente.

IX. RECURSOS

Los estudios de conducción nerviosa se realizaron en el Departamento de Rehabilitación del Centro Dermatológico Pascua, en el cual se cuenta con un electromiógrafo, dichos estudios son y fueron interpretados por el médico especialista en medicina física y rehabilitación adscrito a éste servicio. Este médico desconoce las dosis y tiempo de uso de talidomida.

X. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La base de datos y el análisis estadístico se realizaron utilizando 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.

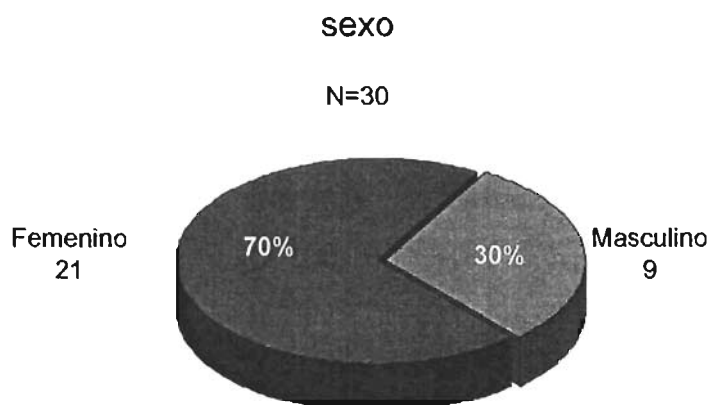
Se estudiaron las probables asociaciones entre el tiempo de toma de talidomida, el sexo, la edad y la presencia de síntomas de neuropatía periférica en relación con la aparición de neuropatía, documentada como daño bilateral en la amplitud del nervio sural mediante coeficientes de correlación X^2 .

TERCERA PARTE

RESULTADOS

1. SEXO

Se incluyeron 30 pacientes adultos en tratamiento con 100mg de talidomida provenientes de la consulta externa que cumplieron con los criterios de inclusión; 21 pacientes fueron mujeres y 9 hombres, con una relación 2.3:1 (gráfica 1).

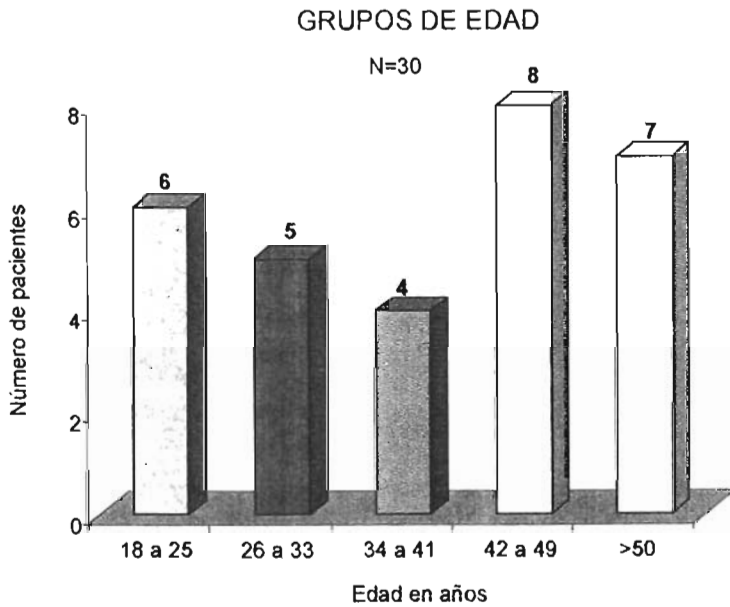


Gráfica 1. Distribución por sexo

2. GRUPOS DE EDAD

El rango de edad abarcó desde los 18 hasta los 68 años, observándose que el 50% de los casos se encontraban en el rango de edad 41 años \pm 13 (gráfica 2).

N	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	D.Standard
30	18	68	38,97	41.5	13,67



Gráfica 2. Rango de edad en años

3. DIFERENTES DIAGNOSTICOS DE LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO CON TALIDOMIDA

Los diferentes diagnósticos se describen en la tabla número 5, siendo los más frecuentes el prurigo actínico (36,7%) y la fotosensibilidad (23,3%) (Tabla 3).

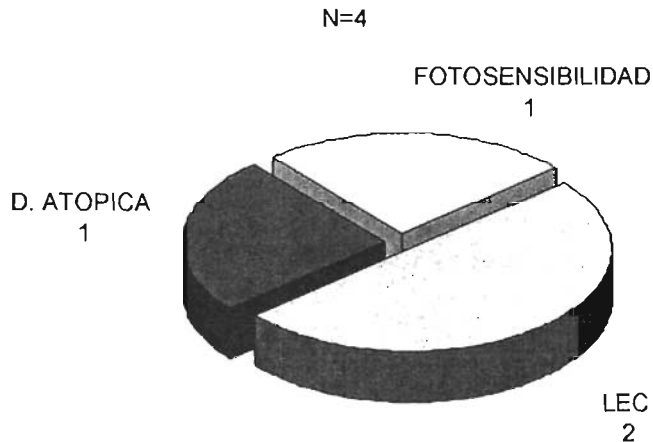
Diagnóstico	Número de casos	Porcentaje
Prurigo actínico	11	36.7%
Fotosensibilidad	7	23.3%
Liquen Plano	3	10.0%
Lupus cutáneo	2	6.7%
Dermatitis atópica	2	6.7%
Aftosis	2	6.7%
Prurigo nodular	2	6.7%
Enfermedad de Behcet	1	3.3%
Total	30	100,0%

Tabla 3. Diferentes diagnósticos de los pacientes en tratamiento con talidomida

4. RELACIÓN ENTRE LA PREVALENCIA DE NEUROPATIA PERIFÉRICA Y LA DERMATOSIS DE BASE

Al final del estudio encontramos que en total 4 pacientes desarrollaron alteraciones en la amplitud del nervio sural (criterio diagnóstico de neuropatía tóxica). Cincuenta por ciento de ellos siendo tratados por lupus eritematoso cutáneo, un paciente por dermatitis atópica y uno más con fotosensibilidad (Gráfica 4)

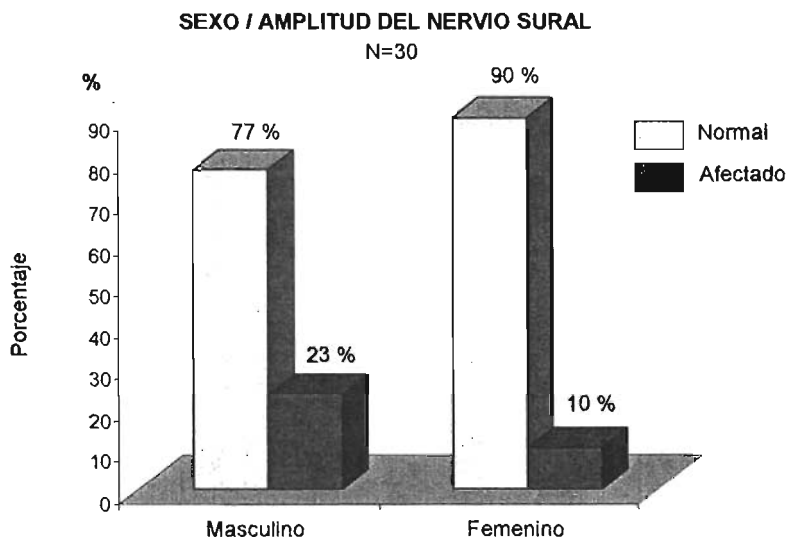
DIAGNOSTICOS CLINICOS DE PACIENTES AFECTADOS



Gráfica 4. Diagnósticos clínicos de pacientes con neuropatía tóxica

5. CORRELACIÓN DE RESULTADOS ENTRE LA AMPLITUD DEL NERVIOS SURAL, Y EL SEXO

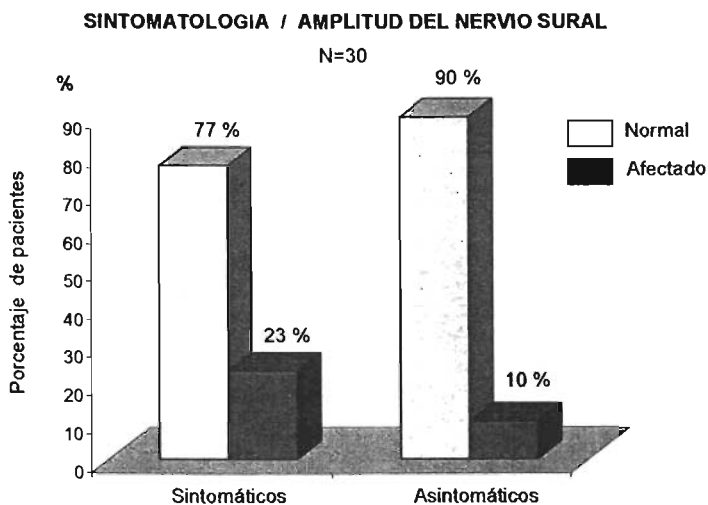
Haciendo una correlación entre la afección en la amplitud del nervio sural y el sexo de la población estudiada, observamos que en el sexo masculino 7 pacientes (77%) presentaron estudio normal y en 2 casos (23%) se presentó daño bilateral. En cuanto al sexo femenino 19 pacientes (90%) tuvieron estudio normal y 2 (10%) daño bilateral (gráfica 5)



Gráfica 5. Correlación de resultados de afección en la amplitud del nervio sural y el sexo

6. CORRELACIÓN DE RESULTADOS ENTRE LA AMPLITUD DEL NERVIOS SURAL Y LA SINTOMATOLOGÍA DE NEUROPATÍA PERIFÉRICA

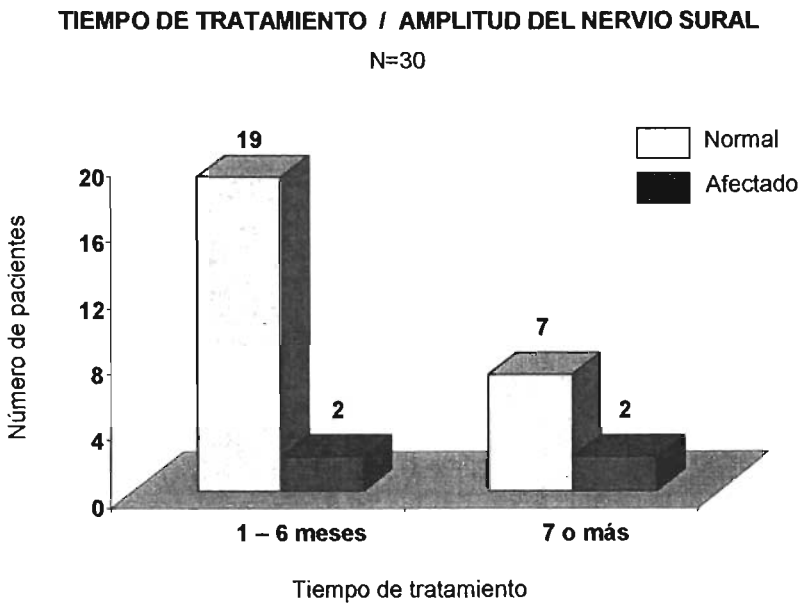
En cuanto a la correlación entre sintomatología de neuropatía periférica y la afección en la amplitud del nervio sural se observa que dentro de los pacientes sintomáticos 7(77%) no presentaron ninguna alteración y 2(23%) daño bilateral y dentro de los pacientes asintomáticos 19(90%) presentaron estudio normal y 2(10%) daño bilateral (Gráfica 6)



Gráfica 6. Correlación de resultados de sintomatología de neuropatía periférica y afección en la amplitud del nervio sural.

7. CORRELACIÓN DE RESULTADOS ENTRE LA AMPLITUD DEL NERVIOS SURAL Y EL TIEMPO DE TRATAMIENTO

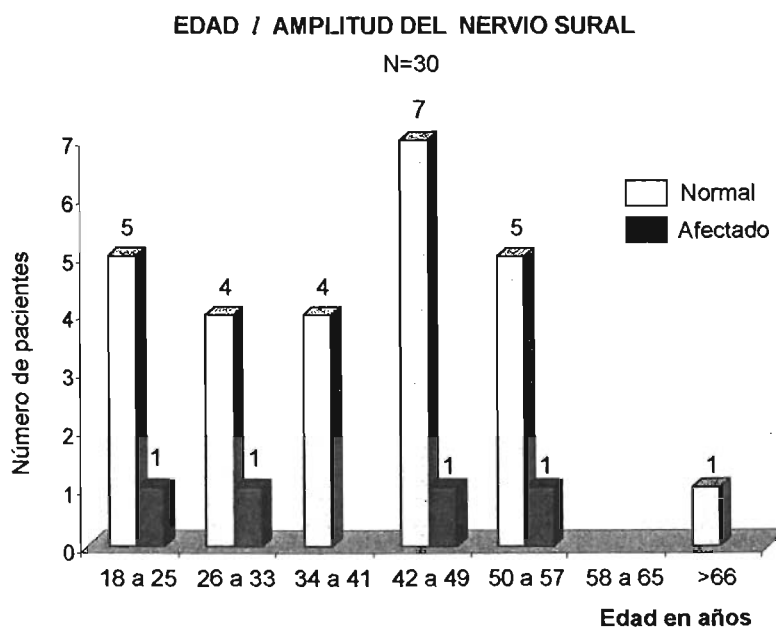
En la correlación entre la afección en la amplitud del nervio sural y el tiempo de tratamiento tenemos que de los pacientes que recibieron tratamiento de 1 a 6 meses en 19 de ellos el estudio resultó normal y en 2 anormal. En el grupo de pacientes que recibieron 7 o más meses de tratamiento, 7 no presentaron alteración y 2 de ellos sí la presentaron (gráfica7)



Gráfica 7. Correlación de resultados de tiempo de tratamiento y afección en la amplitud del nervio sural.

8. CORRELACIÓN DE RESULTADOS ENTRE LA AMPLITUD DEL NERVIOSURAL Y LA EDAD EN AÑOS.

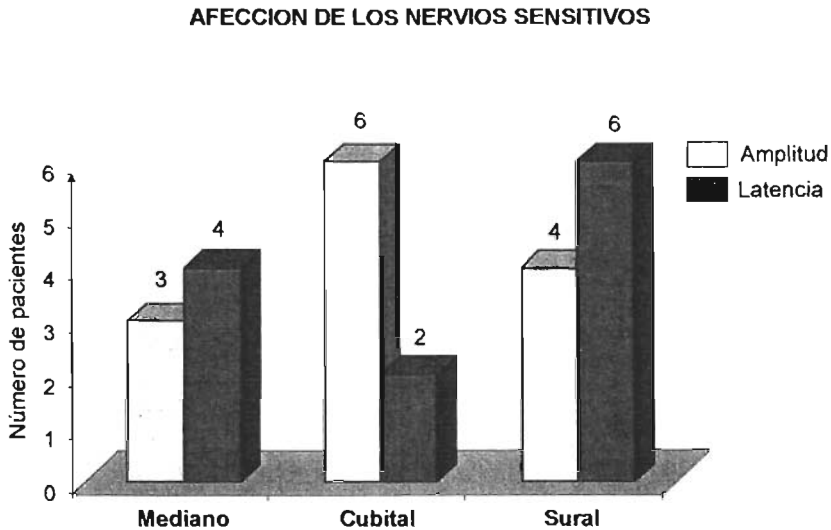
En la correlación entre la afección en la amplitud del nervio sural y la edad de los pacientes se observó que la afección no tiene predominio por un grupo de edad específico, encontrándose 1 paciente afectado en los grupos de edad 18-25 años, 26 a 33 años, 42 a 49 años y 50 a 57 años respectivamente (gráfica 8)



Gráfica 8. Correlación de resultados de edad en años y afección en la amplitud del nervio sural

9. AFECCIÓN DE LOS NERVIOS SENSITIVOS

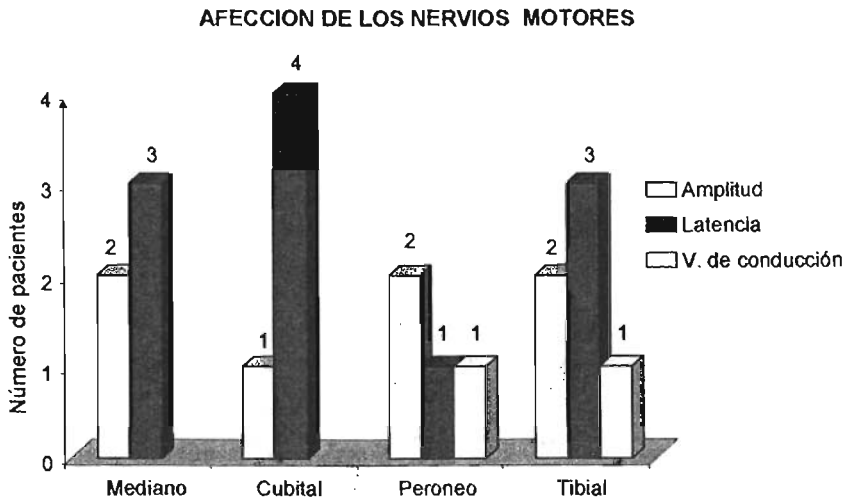
Tomando en cuenta el total de 30 pacientes, tenemos que el nervio mediano resultó afectado en 3 pacientes en cuanto a amplitud y en 4 en latencia; el nervio ulnar se vio afectado en 6 pacientes en amplitud y en 2 en latencia y por último el nervio sural se afectó en 4 pacientes en el rubro de amplitud (criterio diagnóstico de neuropatía tóxica) y en 6 pacientes se afectó la latencia. (Gráfica 9)



Gráfica 9. Afección en los nervios sensitivos

10. AFECCIÓN DE LOS NERVIOS MOTORES

Por otro lado en cuanto a los resultados en la medición de nervios motores, tenemos que el nervio mediano se afectó en 2 pacientes en amplitud y en 3 en latencia, permaneciendo normales las velocidades de conducción; en el nervio ulnar 1 paciente se afectó en amplitud, 4 en latencia siendo también normales las velocidades de conducción; en el nervio peroneo 2 pacientes se vieron afectados en la amplitud y 1 paciente en latencia y velocidad de conducción respectivamente; por último el nervio tibial se afectó en amplitud en 2 pacientes, en latencia en 3 y sólo en 1 paciente se encontró alteración en la velocidad de conducción. (Gráfica 10)



Gráfica 10. Afección en los nervios motores

CONCLUSIONES

En base a los objetivos planteados y los resultados obtenidos, tomando en cuenta como dato diagnóstico la afección bilateral en la amplitud del nervio sural para poder pensar en un daño directo del nervio periférico por ingesta de talidomida, podemos concluir lo siguiente:

- En total 4 pacientes desarrollaron neuropatía periférica, 2 en forma sintomática y 2 en forma subclínica, lo cual corresponde a una prevalencia del 13%
- Los grupos de edad más afectados son heterogéneos encontrándose solamente daño bilateral en 1 paciente dentro de los rangos de 18 a 25 años, 26 a 33 años 42 a 49 años y 50 a 57 años respectivamente, por lo que aparentemente la edad no es un factor agravante en cuanto a la presentación de neuropatía periférica en el grupo de pacientes que toman talidomida.
- En cuanto a la afectación por sexo tenemos que tanto en el sexo masculino como en el femenino 2 pacientes respectivamente presentaron afección, por lo que tampoco existe correlación alguna con el sexo de los pacientes dentro de este grupo de estudio.
- Los síntomas de neuropatía periférica predominantes fueron las disestesias, manifestadas por los pacientes como calambres musculares, sin embargo en los 6 pacientes que refirieron esta

sintomatología solamente en 1 se pudo corroborar el daño bilateral en la amplitud del nervio sural, por lo que podemos hacer una hipótesis en cuanto a que no necesariamente el hecho de que el paciente presente disestesias es sinónimo de neuropatía periférica.

- Con respecto a la sintomatología de neuropatía periférica, se presentó daño bilateral en la amplitud del nervio sural en 2 pacientes sintomáticos y en 2 pacientes asintomáticos, por lo que sugerimos que la forma subclínica de la neuropatía se puede presentar con una frecuencia importante en estos pacientes, puesto que en nuestro grupo de estudio el 50% de los pacientes afectados no referían síntomas, aunque sí presentaban datos de neuropatía.
- El tiempo de administración de talidomida en promedio fluctuó entre 1 a 6, meses observándose solo daño bilateral en la amplitud del sural en 2 pacientes. Dentro del grupo de 7 meses o más también se observó daño bilateral en 2 pacientes, por lo que sugerimos que puede desarrollarse una neuropatía periférica aún con períodos cortos de tratamiento, no existiendo en este caso una relación entre el tiempo de tratamiento y la presencia del efecto adverso.
- La medición más afectada en el nervio sural (que es el nervio a partir del cual se hace el diagnóstico de neuropatía tóxica) resultó ser la latencia, presentándose un daño bilateral en 8 pacientes, y contrasta con la afección de la amplitud que solamente se presentó en 4 pacientes, sin embargo con este dato podríamos sospechar lo referido en la literatura en cuanto a que el valor de la latencia

también se puede ver afectado en neuropatías tóxicas, sin embargo curiosamente sólo el 50% de los pacientes afectados (con daño en la amplitud del nervio sural) presentaron también alteraciones en la latencia.

- El nervio más afectado en cuanto a medición de amplitud, a diferencia de lo esperado, resultó ser el ulnar en su rama sensitiva, obteniéndose solamente resultados normales en 21 pacientes y afectación en 6, por lo que se debe investigar si los criterios diagnósticos de este tipo de neuropatía tóxica se pueden ampliar no solamente a un nervio sensitivo, sino a todos los que puedan ser afectados por medicamentos.
- Con los datos obtenidos en este estudio, tomando en cuenta que se presentó daño bilateral en la amplitud del nervio sural en 4 pacientes, podemos calcular una prevalencia de neuropatía periférica debida a la toma de talidomida de 13% con un intervalo de confianza de 95% entre 0.1-25, dato tomado como alto, tomando en cuenta que un evento poco frecuente se presenta con prevalencias menores al 5%.
- Es importante hacer notar que en este caso la dosis manejada en este estudio no resultó una variable, ya que todos los pacientes incluidos tomaban 100mg de talidomida, por lo que podemos buscar una relación solamente con la dosis acumulada, sin embargo ya se comentó previamente que el 50% de los pacientes estudiados tomaron los 100mg del medicamento por tiempos relativamente cortos

- La neuropatía periférica resultó más frecuente en pacientes con diagnóstico clínico de lupus eritematoso cutáneo, presentándose en un 50% de los 4 pacientes afectados.
- En resumen, este estudio resulta solamente descriptivo, y en él podemos observar que la neuropatía periférica de nervios sensitivos, que se considera como diagnóstico de neuropatía tóxica, es frecuente en la población estudiada, que el tiempo de tratamiento no resultó ser un factor determinante en la aparición del problema y que los pacientes afectados pueden ser asintomáticos, lo que nos obliga a realizar una revisión completa de los pacientes en tratamiento con talidomida desde etapas tempranas sean o no sintomáticos, abriéndose nuevas líneas de investigación acerca de la utilidad de los síntomas descritos para diagnóstico de neuropatía, así como nuevos parámetros de estudios de conducción nerviosa para realizar el diagnóstico de una neuropatía tóxica, en este caso debido a talidomida.

COMENTARIOS

El presente estudio fue realizado con el fin de detectar la existencia de algún dato que hiciera sospechar que en el Centro Dermatológico Pascua los pacientes adultos en tratamiento con talidomida pudieran presentar datos de neuropatía periférica clínicos o subclínicos, observándose, efectivamente, una prevalencia alta de neuropatía periférica sensitiva, comparada con aquella referida en la literatura cuyos rangos fluctúan entre 0.1% hasta 70%, sin embargo es necesario realizar más estudios experimentales para poder asegurar que los datos obtenidos en este estudio puedan ser atribuidos específicamente a la ingesta de talidomida.

La dosis manejada no resultó ser una variable, ya que todos los pacientes incluidos tomaban 100mg del medicamento; aún así sería importante realizar un estudio con un mayor tamaño de muestra que nos permita valorar diferentes dosis en diferentes tiempos de tratamiento para intentar encontrar alguna correlación en este rubro, que por cierto es un tema muy controvertido si hablamos de los estudios previos realizados.

Por otro lado es importante recordar que dentro de la dermatología, salvo en casos excepcionales, las dosis de talidomida utilizadas son bajas en comparación con las de los pacientes oncológicos o incluso los pacientes con SIDA, por lo que resulta importante cuestionarnos si esas dosis que pueden llegar hasta los 800mg son las causantes de que se presente este efecto adverso con una mayor frecuencia, o simplemente que la idiosincrasia de cada individuo es lo que hace la diferencia.

Por último sería conveniente hacer resaltar la importancia de realizar estudios de conducción nerviosa de base (antes del inicio de la toma de talidomida) y posteriormente de seguimiento a los 3 meses del tratamiento, ya que cualquier daño que se presente comparado con los datos basales podrían hacer sospechar que el fármaco está resultando ser tóxico para el nervio periférico, sin embargo en nuestro medio sólo en contadas ocasiones se realizan dichos estudios debido a que no en todas las instituciones de salud se cuenta con la infraestructura necesaria, así como el costo de dichos estudios en algunos casos resulta prohibitivo para algunos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aitken G. La thalidomide dans les etats de reaction lepreux. Tesis Facultad de Medicina de Paris 1968.
2. Radomsky C, Levine N. Thalidomide. *Sist. Dermatol Therap* 2001;19:87-102
3. Peral ME. Lupus Eritematoso Cutáneo. Tesis SSA Centro Dermatológico Pascua. México DF 1984.
4. Perri A, Hsu S, A review of thalidomide's history and current dermatological applications. *Dermatol On Line J* 2003;9:5-7.
5. Chare TA, Finlay AY, Knight AG. Thalidomide usage in wales: the need to follow guidelines. *Br J Dermatol* 2001;144:310-315.
6. 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
7. Oliveira G, Costa AM, Abraha OL. Talidomida: mecanismo de acao, efeitos colaterais e uso terapéutico. *Ann Bras Dermatol* 1998;73:501-14.
8. Casanova JM, Baradad M, Martí L. Talidomida, redescubrir un viejo fármaco. *Piel* 2004;5(6): 297-309
9. Barnhill RL, Doll NJ, Millikan LE, Hastings RC. Studies on the anti-inflammatory properties of thalidomide. *Arch Dermatol Res* 1980;269:275-80.
10. Barnhill RL, Doll NJ, Millikan LE, Hastings RC. Studies on the anti-inflammatory properties of thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:814-9.
11. Ching LM, Xu ZF, Gummer BH. Effect of thalidomide on tumor necrosis factor production and antitumor activity induced by 5-6 dimethyl-xanthenona 4 acetic acid. *Br J Cancer* 1995;72:339-43.

12. Poli G, Kinter A. The effect of cytokines and pharmacologic agents on chronic HIV infection. *AIDS* 1992;8:191-7.
13. Revuz J. Actualite du thalidomide. *Ann Dermatol Venerol* 1990;117:131-22.
14. McHug SM, Rifin IR, Deighton J. The immunosuppressive drug thalidomide induces T helper cell type 2 (Th2) and concomitantly inhibits Th1 cytokine production in mitogen and antigen-stimulated human periferal blood mononuclear cell cultures. *Clin exp Immunol* 1995;99:160-7.
15. D' Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci* 1994;91:4082-5.
16. Sampaio EP, Kaplan G, Miranda A. The influence of thalidomide on the clinical and immunologic manifestation of erithema nodosum leprosum. *J Infec Dis* 1993;168:408-14.
17. Sheskin J. The treatment of lepra reaction in lepromatous leprosy: fifteen years experience with thalidomide. *Int J Dermatol* 1980;19:318-22.
18. Sheskin J. Zur therapie der prurigo nodularis hyde mit thalidomide. *Hautartz* 1975; 26:215-7.
19. Grosshas E, Illy G. Thalidomide therapy for inflammatory Dermatoses. *Int J Dermatol* 1984;23:598-602.
20. Alfadley, Abdullah, Hawsawi, Khalid. Treatment of prurigo nodularis with thalidomide: a case report and review of literature. *Int J Dermatol* 2003;42:372-5.
21. Saul A, Flores O, Novales J. Polymorphous light eruption treatment with thalidomide *Australs J Dermatol* 1976;17:17-21.

22. Bernal JE, Duran MM, Londono F. Cellular immune effects of thalidomide in actinic prurigo *Br J Dermatol*1992;31:599-600.
23. Knop J, Bonsmann G, Happle R. Thalidomide in the treatment of six cases of chronic discoid lupus erithematosus. *Br J Dermatol* 1983;108:461-6.
24. Sayla T, Saltik I. Thalidomide in the treatment of Behcet' s syndrome. *Arch Dermatol*1982;118:432
25. Hamza M. Behcet's disease, treatment with thalidomide. *Clin Exp Rheumatol.* 1990;8:427.
26. Wood P, Proctor SJ. The potential uses of thalidomide in the therapy of graft versus host disease: a review of clinical and laboratory information. *Leuk Res*1990;14:395-9.
27. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and molecular immunology. 3rd ed. Philadelphia. Pennsylvania. WB Saunders, 1997:249-78.
28. Neubert R, Hinz N, Thiel R, Neubert D. Down regulation of adhesion receptors on cells of primate embryos as probable mechanism of teratogenic action of thalidomide. *Life Sci* 1995-96; 58:295-316
29. Nogueira AC, Neubert R, Felies A. Thalidomide derivates and the immune system *Life Sci* 1995-96:58:337-8.
30. Clemmensen OJ, Olsen PZ, Andersen KE: Thalidomide neurotoxicity *Arch Dermatol* 1984; 120:338-41
31. Fullerton PM, O'Sullivan DJ. Thalidomide neuropathy: a clinical, electrophysiological and histological follow up study *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1968;31:543-51.

32. Aronson IK, Yu R, West DP. Thalidomide-induced peripheral neuropathy. *Arch Dermatol* 1984;120:1466-70
33. Laguey A, Rommel A, Vignolly E. Thalidomide neuropathy: an electrophysiologic study. *Muscle Nerve* 1986;9:837-44.
34. Hess CW, Hunziker T, Kuofer A. Thalidomide induced peripheral neuropathy: a prospective clinical, neurophysiological and pharmacogenetic evaluation *J Neurol* 1986;223:83-9.
35. Bastuji-Garin S, Ochoinski S, Bouche P, Duguet C, Djerradine Z. Incidence and risk factors for thalidomide neuropathy: a prospective study of 135 dermatologic patients. *Invest Dermatol* 2002;119:1020-1026.
36. Iris K, Aronson, Yu R, Dennis P van Der Broek H. Thalidomide-induced Peripheral Neuropathy. *Arch Dermatol* 1984;120:1466-1470.
37. Hendler S, Mc Carty M. Thalidomide for autoimmune diseases *Med Hypotheses* 1983;10:437-43.
38. Wilbourn AJ. Nerve conduction studies: types, components, abnormalities, and value in localization. *Neurol Clin* 2002;20: 349-70.
39. Donofrio PD. Electrophysiological evaluation. *Neurol Clin* 2000;18 245-55
40. Kimura J. Electrodiagnosis of nerve and muscle. 2a. Ed FA Davis Company Philadelphia, 1989:107-131.

Hoja de recolección de datos

PACIENTE NÚMERO:

FECHA:

NOMBRE:

EDAD:

SEXO: **HOMBRE** **MUJER**

DIAGNÓSTICO CLÍNICO:

TOMA DE TALIDOMIDA: **SI** **NO**

MILIGRAMOS DE TALIDOMIDA INGERIDOS DIARIAMENTE:

TIEMPO DE TRATAMIENTO CON TALIDOMIDA:

SÍNTOMAS DE NEUROPATÍA PERIFÉRICA: **SI** **NO**

CUALES?

ENFERMEDADES CRÓNICO-DEGENERATIVAS ASOCIADAS:

Cuestionario para pacientes

1. ¿Ha sentido dolor en ambas manos?

Sí No

2. Si ha sentido adormecimiento, este es de predominio:

Matutino Vespertino

3. ¿Ha sentido dolor en ambos pies?

Sí No

4. ¿Ha sentido adormecimiento en ambas piernas o pies?

Sí No

5. ¿Ha sentido debilidad muscular?

Sí No

6. ¿Ha sentido calambres musculares?

Sí No

7. ¿Realiza alguna actividad frecuente con las manos? (por ejemplo tejer con gancho, agujas, escribir a máquina o en computadora)

Sí No

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

PROTOCOLO DE INVESTIGACION

**DETERMINACION DE NEUROPATIA PERIFERICA EN PACIENTES ADULTOS
EN TRATAMIENTO CON TALIDOMIDA EN EL CENTRO DERMATOLOGICO
PASCUA.**

México D.F a _____ de _____ del 200__

No. de expediente: _____

Yo _____

Acepto voluntariamente participar en el estudio de determinación de neuropatía periférica en pacientes tratados con talidomida. Se me ha proporcionado amplia información verbal acerca de los pormenores del estudio y los detalles de mi participación que consistirá en la realización de un estudio de conducción nerviosa.

Asimismo soy libre de decidir no participar en la realización del estudio en el momento que yo lo desee, así como también solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en este estudio. En caso que decida retirarme, la atención que como paciente recibo en esta institución no se verá afectada.

Firma

Testigo