



GOBIERNO DEL DISTRITO FEDERAL
México • La Ciudad de la Esperanza



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE FORMACION DE RECURSOS HUMANOS
CENTRO DERMATOLÓGICO “DR. LADISLAO DE LA PASCUA”

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
DERMATOLOGÍA

FRECUENCIA DE NEUROPATÍA PERIFÉRICA EN PACIENTES
MENORES DE 18 AÑOS DE EDAD TRATADOS CON
TALIDOMIDA EN EL CENTRO DERMATOLÓGICO PASCUA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
LONGITUDINAL DESCRIPTIVO

PRESENTADO POR: DRA. THEMIS TZARUR GUTIÉRREZ OLIVEROS
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA



DIRECTORA: DRA. OBDULIA RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ

DIRECTORA DE TESIS: DRA. ANGÉLICA BEIRANA PALENCIA
DRA. DINA MARÍA SOTOMAYOR LÓPEZ

MÉXICO

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DEDICATORIAS

A DIOS

Por su infinito amor y compañía

A mi madre

Por amarme y cuidarme

A mi hermana Carolina

Por su cariño y apoyo incondicional

A mi esposo Edgar

Por su amor, dedicación y paciencia

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Obdulia Rodríguez

Con cariño y respeto, por la oportunidad de realizar la especialidad en el Centro Dermatológico Pascua

A la Dra. Angélica Beirana

Gracias por su paciencia y ayuda

A la Dra. Dina Sotomayor

Gracias por su disposición y colaboración para este estudio

Al Dr. Fermín Jurado

Gracias por su ejemplo y dedicación

A la Dra. Myrna Rodríguez

Gracias por su cariño y confianza

A todos los médicos adscritos del Centro Dermatológico Pascua

Por sus enseñanzas y su amistad

A todos mis amigos y compañeros residentes

con los que compartí la residencia

Índice

ANTECEDENTES

I.	Historia.....	2
II.	Naturaleza química.....	4
III.	Mecanismo de acción.....	5
IV.	Usos terapéuticos.....	6
V.	Efectos adversos.....	8
VI.	Neuropatía periférica.....	9
VII.	Neuropatía periférica inducida por talidomida.....	11

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

I.	Planteamiento del problema.....	15
II.	Justificación.....	16
III.	Objetivo General.....	17
IV.	Objetivos Específicos.....	17
V.	Hipótesis.....	17
VI.	Material y métodos.....	17
VII.	Aspectos éticos.....	22
VIII.	Análisis estadístico.....	23
IX.	Recursos.....	23
X.	Resultados.....	24
XI.	Discusión.....	38
XII.	Conclusión.....	40
XIII.	Anexos.....	41
XIV.	Bibliografía.....	46

ANTECEDENTES

I. HISTORIA

La talidomida fue sintetizada en 1954 por la firma farmacéutica alemana Grünenthal. En 1956 se introdujo en el mercado alemán bajo los nombres de **Contergan** y Talargan. Con su aparición, un folleto enunció las siguientes indicaciones: irritabilidad, dificultad para concentrarse, frigidez, eyaculación precoz, tensión mental, síntomas de postmenopausia, náusea durante el embarazo, alteraciones funcionales del estómago y la vesícula biliar, enfermedades infecciosas febriles, depresión leve, ansiedad, hipertiroidismo y tuberculosis.

En 1958 llegó a los mercados de Inglaterra y otros países por su notable acción relajante como ayuda para dormir, y con aparente seguridad. Nunca fue aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) y, por lo tanto, nunca entró al mercado estadounidense.

El primer caso informado de malformación humana por la talidomida ocurrió en Stolberg, en una niña que nació sin orejas el 25 de diciembre de 1956. El padre, quien trabajaba en la compañía productora, recibió muestras del medicamento, que administró a su mujer.¹

El efecto teratógeno de la talidomida se constató en 1961 ante la frecuente aparición de una malformación congénita excepcional hasta ese momento, la focomelia, denominada así debido a que los miembros de los niños malformados semejan a las aletas de la foca.²

En 1961 también aparecieron reportes aislados acerca del desarrollo de neuropatía periférica en pacientes que habían usado talidomida por tiempo prolongado. Esto no fue investigado más ampliamente debido a la gravedad de las malformaciones observadas. Se estimó el nacimiento de 5,000 a 6,000 niños con focomelia inducida por este fármaco, acompañada comúnmente por deformidades de los órganos internos. En este mismo año se advierte su contraindicación en

toda mujer potencialmente fértil y en las gestantes. La talidomida se retiró del mercado mundial a finales de 1962, permaneciendo disponible sólo para propósitos estrictamente definidos y suspendiéndose temporalmente su investigación en humanos.

La rehabilitación parcial del fármaco comenzó en 1965, cuando Sheskin, en Israel, observó incidentalmente su efectividad en la reacción leprosa, al usarla como hipnótico en dos pacientes con manía concomitante con lepra lepromatosa. La magnitud de la endemia de la lepra en el mundo renovó el interés científico por el fármaco, por su innegable eficacia, presentando propiedades autoinmunológicas y antiinflamatorias útiles en el tratamiento de cuadros reaccionales.

En 1965, Hellman, Duke y Tucker observaron que en ratas el tiempo de supervivencia de homoinjertos de piel aumentó, y además se evitaba el rechazo de órganos trasplantados.¹

En 1966, Amado Saúl, la empleó por primera vez en México en tres pacientes con intensa reacción leprosa.³

En 1971, Calnan y Londoño utilizaron la talidomida en el prurigo solar y obtuvieron excelentes resultados.

En 1975, Barba-Rubio y González-Franco expusieron los buenos resultados de la talidomida sobre el lupus eritematoso cutáneo. Esto fue corroborado por Champeth en su tesis en 1977 en el Centro Dermatológico Pascua de la Ciudad de México. Ese mismo año Amado Saúl trata con resultados satisfactorios a una enferma de neurodermatitis, durante un año. Desde entonces los dermatoleprólogos mexicanos la han usado en casos graves de dermatitis atópica, obteniendo siempre buenos resultados. En 1979, Mascaró la utilizó para tratar aftas recurrentes. En 1980, Bravo-Beltrán la utilizó en siete casos de oncocercosis con reacción de Mazzotti, con resultados útiles, sobre todo para el prurito. En 1973, Matos en Brasil, la utilizó para el tratamiento del prurigo nodular de Hyde, y en 1984 Arenas y Cervera publican un caso tratado con 200 mg con buenos

resultados. En 1989, Youle y col. la utilizaron en úlceras de mucosas en pacientes con infección por HIV. En 1995, Ruiz-Maldonado y col. trataron a 14 niños con panculitis vasculítica edematosa cicatrizal (hidroa vacuniforme grave) y consideraron a este medicamento como uno de los más útiles en su manejo.

Sólo la OMS dispone de talidomida para su uso en la reacción leprosa, y únicamente se produce en México y Brasil; se encuentra bajo investigación en Estados Unidos para determinar cuál será su situación actual y sus posibles aplicaciones terapéuticas. Sin embargo, la FDA regula su disponibilidad y controla su uso en pacientes que cumplen una serie de requisitos establecidos por la misma agrupación. ¹

II. NATURALEZA QUÍMICA

La talidomida es un sedante que actúa directamente sobre los centros talámicos. Es un fármaco de origen sintético; pertenece al grupo químico de las piperidinadionas.

La talidomida, o α -N-ftalimido-glutarimida, es un derivado del ácido glutámico. Tiene dos sistemas de anillos: izquierdo (ftalimida) y derecho (glutarimida) con un átomo de carbón asimétrico colocado en cada uno de sus extremos. 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) para 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 hipnóticos. Existe evidencia de que la talidomida in vivo rápidamente se interconvierte en sus formas isoméricas, sin demostrar esto ningún efecto en el tratamiento. ⁴

Características

Es un polvo cristalino, blanco, inodoro e insípido. Es insoluble en éter y benceno. Es poco soluble en agua, metanol, etanol, acetona y ácido acético glacial, y

fácilmente soluble en dioxano, dimetil-formamida, piridina, cloroformo y alcohol. Las cuatro uniones amida son susceptibles de hidrólisis *in vitro* a valores de pH mayores de seis.⁵

Farmacocinética

Después de una dosis oral de 200 mg de talidomida, la concentración plasmática alcanza un pico medio de 1.15 ± 0.2 $\mu\text{g/ml}$ a 4.39 ± 1.27 horas en seis de ocho voluntarios sanos del sexo masculino. El volumen de distribución de talidomida es 120.69 ± 45.36 L. La vida media de absorción es 1.7 ± 1.05 horas y la vida media de eliminación es 8.7 ± 4.11 horas. La excreción urinaria fue solo del $0.6\% \pm 0.22\%$ de la dosis total de 24 horas, indicando una ruta de excreción no renal.⁵ La enzima citocromo P-450 no interviene en el metabolismo de la talidomida. No se ha investigado la seguridad de este medicamento en pacientes con enfermedad hepática o renal.⁶

Interacciones medicamentosas

La talidomida aumenta la actividad de los barbitúricos, el alcohol, la clorpromacina y la reserpina. También antagoniza la acción de la histamina, la serotonina, la acetilcolina y las prostaglandinas.⁷

III. MECANISMO DE ACCIÓN

Los *efectos* de talidomida son: sedante, inmunomodulador, antiinflamatorio y anticancerígeno. Los *mecanismos de acción* son: inhibir la quimiotaxis de polimorfonucleares, disminuir la fagocitosis de monocitos, disminuir la producción de $\text{TNF-}\alpha$, disminuir la producción de interferón gamma ($\text{IFN-}\gamma$), suprimir la formación de Ig M, anti-angiogénesis.^{8,9}

Las propiedades sedativas de talidomida son mediadas por su anillo glutarimida. La talidomida actúa por un mecanismo diferente a los barbitúricos, al activar el centro del sueño del cerebro. Aún con dosis altas, no causa incoordinación o depresión respiratoria.⁵

IV. USOS TERAPÉUTICOS

Uso dermatológico:

* **Reacción leprosa tipo eritema nudoso:** La talidomida es el medicamento de elección. La dosis efectiva mínima es 300-400 mg/día y la dosis de mantenimiento, 50-100 mg/día.⁸; aunque los leprólogos mexicanos recomiendan dosis más bajas. Un estudio realizado por Sheskin en 4522 pacientes con reacción leprosa tipo eritema nudoso demostró una respuesta del 99%. Los nódulos involucionaron en 3 días y desaparecieron a los 10 días. Otros signos y síntomas como cefalea, anorexia, vómito, orquitis, artralgia, mialgia y hepatoesplenomegalia también remitieron pronto. El estudio de conducción nerviosa del nervio ulnar mejoró a las 48 horas y retornó a la normalidad después de 2 semanas de tratamiento, apoyándose el efecto benéfico de la talidomida en la neuritis reaccional.⁵

* **Prurigo nodular:** Se ha reportado disminución del prurito en 2 a 3 semanas y resolución de las lesiones liquenificadas en varios meses.^{5,10}

* **Prurigo actínico:** Londoño trató a 34 pacientes con prurigo actínico con una dosis promedio de 300 mg/día, la cual fue disminuyendo hasta 15 mg/día. Todos, a excepción de dos, mostraron mejoría a los 21 a 91 días (promedio 50 días) sin efectos adversos mayores; en todos los casos, la suspensión de la talidomida ocasionó recurrencia.⁵

* **Enfermedad injerto contra huésped crónica:** La dosis inicial de talidomida en adultos es 100 mg cuatro veces al día. En niños, la dosis es 3-9.5 mg/kg dividido en 2-4 dosis al día.⁸

Vogelsang et al realizó un estudio en 44 pacientes con enfermedad injerto contra huésped crónica tratados con talidomida por 3 a 6 meses con una dosis de 800 mg/día. Catorce pacientes mostraron remisión completa (mejoría completa en todos órganos), 12 presentaron respuesta parcial (mejoría mayor del 50%, pero menor del 100% en todos los órganos) y 18 no respondieron.⁵

* **Lupus eritematoso cutáneo:** Excelente respuesta a la talidomida. El 90% de los pacientes presentan mejoría importante de la enfermedad. Una dosis inicial de 100 a 200 mg/día demuestra resultados en 2 semanas en la mayoría de los pacientes; el 75% requiere tratamiento de mantenimiento de 25 a 50 mg/día.

Los pacientes con lupus eritematoso sistémico tratados con talidomida han mostrado mejoría de los síntomas cutáneos y articulares.^{5,11}

* **Estomatitis aftosa recurrente:** Mascaró, Lecha y Torras reportaron el uso exitoso de talidomida en seis pacientes con aftas mucocutáneas necróticas y recurrentes; a 100 mg/día, las aftas fueron menos dolorosas al tercer día y curaron en 7 a 10 días.

Revuz et al realizó un estudio multicéntrico aleatorizado de talidomida versus placebo en pacientes con estomatitis aftosa severa de más de 6 meses de evolución. La remisión completa se observó en 32 de 73 pacientes (44%) que recibieron talidomida versus 6 (8%) que tomaron placebo, y el resto presentó una disminución importante del número de aftas mientras recibían el medicamento. La talidomida mostró solo un efecto supresor debido a que las recaídas eran regulares después de suspenderlo, con una duración media de remisión de 20 días.⁵

* **Enfermedad de Behçet:** 400 mg/día en los primeros 5 días, seguido de 200 mg/día por 15-60 días resuelven las lesiones orales y genitales. Las recurrencias son leves y menos frecuentes. No hay efecto en las lesiones oculares.⁵

* **Sarcoidosis:** La eficacia de talidomida en sarcoidosis fue reportada por primera vez por Barriere en cuatro pacientes, dos con manifestaciones cutáneas y dos con manifestaciones cutáneas y pulmonares.

* **Artritis reumatoide:** Un estudio realizado por Gutiérrez-Rodríguez en siete pacientes con artritis reumatoide tratados con una dosis inicial de talidomida de 300 mg/día, la cual fue aumentando 100 mg cada 1 a 2 semanas hasta que el dolor articular desapareciera. Cinco pacientes alcanzaron una dosis máxima de 600 mg, un paciente 500 mg y otro paciente 400 mg con pocos efectos adversos (somnolencia, constipación y edema de extremidades inferiores). El dolor y la inflamación articular desaparecieron después de varias semanas, y cuatro pacientes presentaron remisión prolongada.⁵

* **Otros usos terapéuticos:** Se ha probado la efectividad de la talidomida en estudios clínicos aislados o reporte de casos para otras patologías tales como mieloma múltiple, melanoma, pustulosis palmoplantar, histiocitosis de células de

Langerhans, pioderma gangrenoso, liquen plano erosivo, prurito urémico, enfermedad de Jessner-Kanof, eritema multiforme recurrente, colitis ulcerativa, neuralgia postherpética, proctitis asociada a VIH, penfigoide buloso y penfigoide cicatrizal.^{5, 12,13}

V. EFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos son neuropatía periférica, somnolencia, mareo, cefalea, náusea, constipación, cambios del estado de ánimo, erupción transitoria eritematosa y papulovesicular, vasculitis alérgica, púrpura trombocitopénica, hiperglicemia, trombosis venosa profunda, edema periférico, palmas rojas, prurito, xerostomía, aumento del apetito, disminución de la libido y efectos endocrinos (deprime levemente la actividad secretora de la tiroides).^{8,14}

Teratogénesis

La talidomida es categoría X para el embarazo. Dosis de 100 mg durante 20 y 40 días de gestación resultan en deformidades severas: amelia, focomelia, hipoplasia de huesos, ausencia de huesos, anotia, micro pinna, ausencia o pequeños canales auditivos, enoftalmos, microftalmos, anormalidades del tubo neural y defectos de órganos internos.⁸

El mecanismo de acción de la embriopatía por talidomida es desconocido. La observación del efecto neurotóxico de la talidomida en las raíces nerviosas sensoriales y motoras de los fetos de conejos ha sugerido que ésta interfiere en el desarrollo neural y de extremidades. También se ha postulado el defecto de las extremidades secundario a la inhibición del crecimiento de vasos sanguíneos en las yemas de las extremidades fetales.⁵

La FDA requiere que las pacientes tengan una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento y repetirla cada mes mientras tomen la talidomida y 4 semanas después de la última dosis. Las pacientes deben abstenerse de

relaciones sexuales o utilizar dos métodos anticonceptivos altamente eficaces. Estos métodos deben continuarse hasta 1 mes después de la última dosis.⁸

VI. NEUROPATÍA PERIFÉRICA

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 vertebral.⁴

Las neuropatías se clasifican en neuropatías asociadas con condiciones médicas generales, inflamatorias o infecciosas, metabólicas y hereditarias.

Una historia clínica detallada revela condiciones médicas generales como diabetes, alcoholismo, enfermedad renal, malignidad, sarcoidosis, periarteritis nodosa, amiloidosis y procesos infecciosos como difteria y lepra. Las neuropatías inflamatorias incluyen el síndrome de Guillain-Barré y neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica. Las **neuropatías metabólicas** resultan de deficiencias nutricionales o efectos tóxicos de medicamentos o químicos. La historia familiar provee información esencial para establecer el tipo de herencia asociada a polineuropatía.

Las **neuropatías tóxicas** se dividen en tres grupos: (1) neuropatía que afecta el cuerpo celular, especialmente el ganglio de la raíz dorsal; (2) mielinopatía o Schwannopatía con desmielinización segmentaria primaria y (3) la neuropatía axonal distal. La neuropatía axonal distal es la forma más común de neuropatía tóxica.

Una gran variedad de medicamentos y químicos industriales causan neuropatía distal. Los medicamentos conocidos por ser neurotóxicos son la amiodarona, cloramfenicol, cisplatino, dapsona, fenitoína, disulfiram, oro, isoniazida, litio, metronidazol, nitrofurantoína, piridoxina, talidomida y vincristina. Los químicos industriales que causan neuropatía axonal incluyen mercurio inorgánico, talio, cloruro de vinilo, arsénico y plomo.^{15,16}

El desarrollo súbito de síntomas clínicos en una neuropatía axonal distal refleja la agudeza de la intoxicación. En contraste, un inicio insidioso sugiere una exposición crónica a niveles bajos. Los tóxicos afectan los nervios de las extremidades inferiores de forma inicial debido a que los axones más largos son más vulnerables. Los pacientes refieren debilidad distal, hipoestesia o parestesia en una distribución en guante y calcetín y los reflejos aquíleos están reducidos. El retiro de la neurotoxina ocasiona una recuperación gradual, pero los axones una vez degenerados, se regeneran lentamente en meses o años, con un regreso incompleto de la función.¹⁵

La electroneuromiografía es una herramienta efectiva para evaluar las anomalías de las fibras motoras y sensoriales del sistema nervioso periférico. Se divide en estudios de conducción nerviosa (electroneurografía) y examinación con aguja (electromiografía). Los estudios de conducción nerviosa miden la integridad de las fibras largas sensoriales y motoras. Los tres parámetros que se miden son la amplitud [(microvoltios (µV) en nervios sensoriales, milivoltios (mV) en nervios motores)], latencias (mseg) y velocidades de neuroconducción (m/seg) (Figura 1).¹⁶

L. Sural SNC

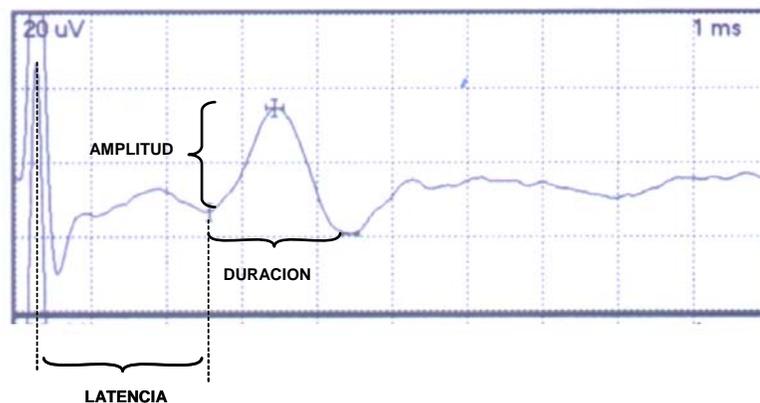


Figura 1. Esquema que muestra los parámetros medidos en los estudios de conducción nerviosa: latencia, amplitud y velocidad de conducción.

VII. NEUROPATÍA PERIFÉRICA INDUCIDA POR TALIDOMIDA

Se trata del principal problema de la talidomida, si se considera que la teratogenicidad se puede controlar mediante los métodos anticonceptivos. La incidencia de neuropatía periférica inducida por talidomida ha variado desde menos del 1% en pacientes tratados por reacción leprosa hasta más de 70% en pacientes tratados por prurigo nodular.⁵

El mecanismo de esta neuropatía no está bien dilucidado. Se ha sugerido que la susceptibilidad individual con una posible predisposición genética es más relevante para el desarrollo de neuropatía que la dosis diaria o la duración del tratamiento.^{17,18,19} También se ha sugerido una posible relación entre acetiladores lentos y el desarrollo de neuropatía inducida por talidomida.^{5,10}

Se debe tener consideración especial en los pacientes con VIH debido a la mayor incidencia de neuropatía preexistente (estimada del 15 al 50%) por lo que son más sensibles a los efectos neurotóxicos de la talidomida.^{5,20}

Es una **neuropatía axonal**, esencialmente **sensorial, bilateral y simétrica** de comienzo distal, que se manifiesta clínicamente mediante parestesias dolorosas de tipo de hormigueos en manos y pies.^{21,22}

La primera anomalía en la electroneurografía (ENG) es la disminución o ausencia de la amplitud de los potenciales sensoriales de los nervios de las extremidades inferiores (nervio sural). A medida que la enfermedad progresa, disminuyen las amplitudes de los nervios sensoriales de las extremidades superiores tales como el mediano, ulnar o radial, con una relativa conservación de las velocidades de conducción; los signos motores son tardíos.^{16,23}

En los pacientes en tratamiento con talidomida se recomienda medir la velocidad de conducción nerviosa basal en 3 nervios periféricos: mediano, radial y sural. Una disminución de la amplitud basal mayor del 50% en las mediciones subsecuentes conduce a la suspensión del tratamiento.^{8, 24} En caso de una disminución del 30% conviene controlar de cerca los pacientes o disminuir la dosis (Figura 2).

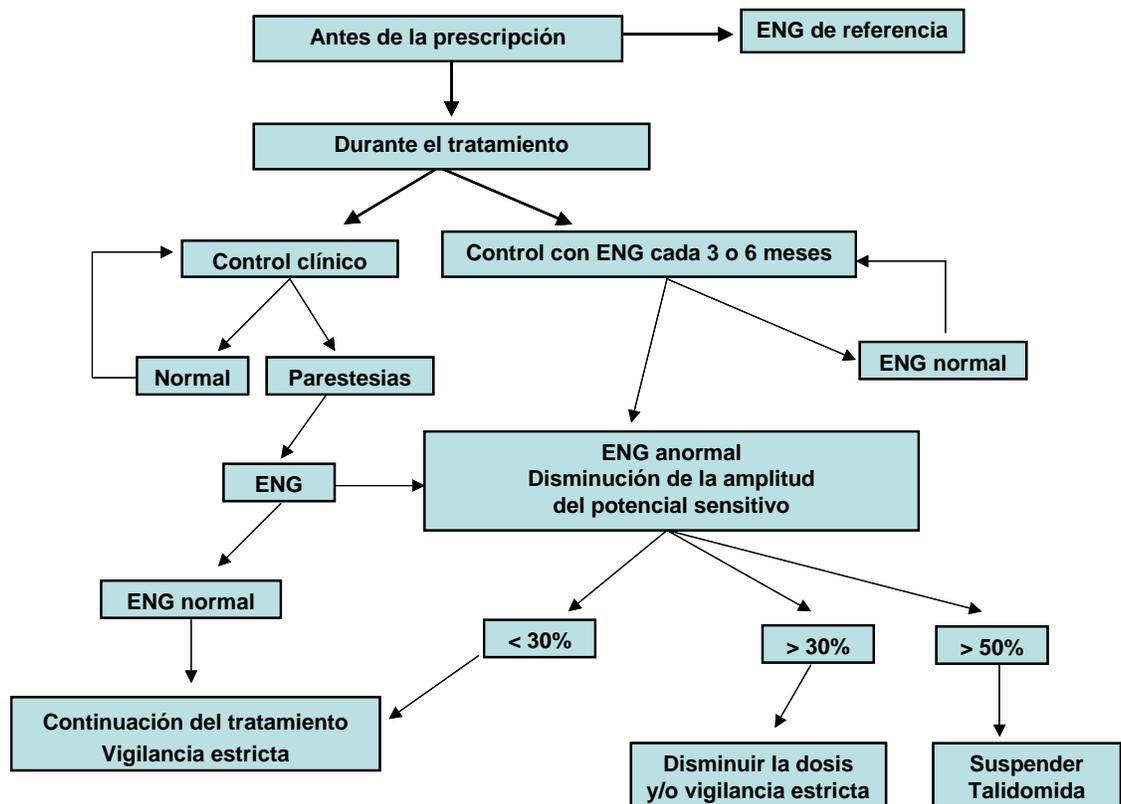


Figura 2. Neuropatía y talidomida: proposición de control y modalidades del tratamiento. ENG: electroneurografía.²

Chaudhry y col., describieron los hallazgos clínicos y electrofisiológicos en siete pacientes con neuropatía periférica inducida por talidomida. Los pacientes tenían entre 29 y 52 años de edad y la talidomida fue utilizada en enfermedad injerto contra huésped, pioderma gangrenoso y lupus discoide con una dosis de 100 a 1,200 mg/día por 5 a 16 meses (dosis acumulada de 24 a 384 gr.) Seis de los siete pacientes desarrollaron síntomas sensoriales entre 1 y 8 meses después del inicio de talidomida. Tres pacientes refirieron parestesias dolorosas y tres tuvieron entumecimiento. Los síntomas sensoriales iniciaron en los pies y después afectaron las manos. Dos pacientes refirieron debilidad leve. Las biopsias del nervio sural fueron realizadas en tres pacientes, las cuales mostraron degeneración Walleriana y pérdida de las fibras nerviosas mielinizadas. Los estudios de conducción nerviosa reportaron una disminución de la amplitud del

nervio sural en los siete pacientes (reducción media 61%). Concluyeron que la talidomida induce una neuropatía periférica dosis dependiente.²⁵ Otros autores concuerdan que el riesgo de neuropatía inducida por talidomida depende de la dosis acumulada.^{26,27}

Cuadrado y col., realizaron un estudio en 48 pacientes con lupus cutáneo resistente al tratamiento con antimaláricos, prednisona, metotrexate, azatioprina y ciclosporina A. Incluyó 18 pacientes con lupus discoide, 6 con lupus cutáneo subagudo y 24 con lupus eritematoso sistémico con manifestaciones cutáneas. Las dosis iniciales de talidomida fueron 100 mg/día (n=16), 50 mg/día (n=17) o 50 mg en días alternos (n=15). La respuesta clínica fue del 81%, incluyendo 29 pacientes (60%) con remisión completa y 10 (21%) con remisión parcial. Nueve pacientes (19%) no respondieron. La recaída ocurrió entre 2 y 17 semanas después de suspender la talidomida en el 67%. Trece pacientes (**27%**) desarrollaron **neuropatía periférica**, incluyendo 9 con síntomas neurológicos y cambios en ENG, 2 sólo con cambios en ENG y 2 con síntomas neurológicos y ENG normal. Otros efectos secundarios fueron somnolencia, constipación, dolor abdominal y amenorrea. *No se encontró asociación entre neuropatía periférica y la dosis inicial o la acumulada.*²⁸

Ochonisky S. y col., realizaron un estudio retrospectivo en 42 pacientes con enfermedades dermatológicas tratados con talidomida. Nueve pacientes (21%) presentaron neuropatía inducida por talidomida con anormalidades clínicas y electrofisiológicas. Doce pacientes (28%) presentaron las mismas alteraciones de forma aislada. La duración del tratamiento antes de la presentación de los síntomas fue de 7.4 ± 7.5 meses (de 1 a 24 meses).¹⁸

Si el tratamiento se interrumpe luego de los primeros síntomas, la afección es habitualmente reversible; incluso, a veces, la talidomida se ha indicado de nuevo en dosis bajas con éxito y sin recidiva de la lesión nerviosa. En caso de afección grave, la recuperación en general es parcial.^{8,29} En estudios de seguimiento de pacientes con neuropatía periférica inducida por talidomida por 4 a 6 años después de terminar el tratamiento se observó que el 25% presentó

recuperación completa, otro 25% tuvo mejoría parcial y 50% no tuvo cambios en los síntomas y signos sensoriales.^{5,30}

La experiencia de neuropatía periférica inducida por talidomida en la población pediátrica es limitada.^{31, 32} Kiparissi y col. realizaron un estudio retrospectivo en 21 pacientes entre los 7 y 23 años de edad con enfermedad de Crohn. De los 15 pacientes a quienes se les realizó estudios de conducción nerviosa, 5 (33.3%) disminuyó la amplitud del potencial sensitivo más del 50%. Ningún paciente desarrolló síntomas y ninguno suspendió la talidomida.³³

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La prevalencia de neuropatía periférica sensorial en adultos tratados con talidomida varía del 14 al 70%. La neuropatía se presenta con dosis que varían desde 25 a 1,600 mg/día y ocurre de forma temprana (entre 1 y 2 meses) con dosis altas y de forma tardía con dosis bajas (8 a 12 meses). No se ha establecido una relación clara entre la dosis /duración del tratamiento y el desarrollo de neuropatía. Los reportes previos de neuropatía indican que es de predominio sensorial, axonal y de patrón no reversible, sugiriendo que la talidomida puede afectar el ganglio de la raíz posterior.²⁵

Las mujeres y los adultos mayores tienen mayor riesgo de desarrollar la neuropatía periférica inducida por talidomida.^{30, 18} La tesis realizada por la Dra. Merelo en el Centro Dermatológico Pascua de la Ciudad de México mostró una prevalencia del 13% en la población mayor de 18 años de edad, encontrando además que en adultos, la edad no es un factor agravante en cuanto a la presentación de neuropatía periférica y tampoco existe correlación con el sexo.⁴

En la población pediátrica, la incidencia de neuropatía inducida por talidomida se desconoce.³⁰ Por lo anterior nos planteamos la siguiente pregunta:

¿Cuál es la frecuencia de neuropatía periférica en los pacientes menores de 18 años de edad tratados con talidomida en el Centro Dermatológico Pascua desde mayo del 2006 a julio del 2007?

II. JUSTIFICACIÓN

La talidomida es un “viejo” medicamento con nuevas indicaciones en enfermedades inmunológicas y neoplasias. Además de su teratogenicidad, la neuropatía periférica es el principal efecto adverso que limita su uso terapéutico. Los hallazgos clínicos son polineuropatía axonal sensorial con parestesias dolorosas predominantemente simétricas de las manos y los pies, frecuentemente acompañadas por la pérdida de la sensación de las extremidades. La debilidad muscular, los calambres, los signos de afección al tracto piramidal y el síndrome del túnel del carpo se han informado en muchos pacientes. Desafortunadamente, después del desarrollo de neuropatía periférica, ésta se resuelve lentamente y algunas veces es irreversible.

Muchas veces no ocurre alguna manifestación clínica y sólo puede ser detectada la neuropatía axonal a través de las alteraciones electrofisiológicas.

Debido a la severidad y posible irreversibilidad de la neuropatía periférica inducida por talidomida, se recomienda realizar un estudio de conducción nerviosa basal en todos los pacientes que reciben talidomida y repetir cada 3 a 6 meses. La talidomida debe suspenderse si las amplitudes de conducción nerviosa disminuyen 50% o más.

En nuestro país esta recomendación no es llevada a cabo en la mayoría de los pacientes que reciben talidomida. Es importante detectar la frecuencia de neuropatía periférica secundaria a la ingesta de talidomida en los pacientes menores de 18 años, ya que faltan estudios en esta población. Y así podremos detectar en forma temprana cualquier signo de neuropatía y evitar efectos neurotóxicos irreversibles.

III. OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia de neuropatía periférica en base a estudios de conducción nerviosa en pacientes menores de 18 años de edad que iniciaron tratamiento con talidomida a 1 a 3 mg/kg/día en el Centro Dermatológico Pascua desde mayo del 2006 a julio del 2007.

IV. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Explorar la relación entre la dosis diaria de talidomida y la presentación de neuropatía periférica.
- Determinar si existe relación entre la duración del tratamiento y la aparición de neuropatía periférica.
- Determinar en qué dermatosis se presenta la afectación neurológica.
- Evaluar las características epidemiológicas de edad y sexo
- Determinar si existen signos y síntomas de neuropatía periférica.

V. HIPÓTESIS

No aplica por diseño

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

- A) **Diseño:** Prospectivo, longitudinal, descriptivo y observacional
- B) **Lugar y tiempo:** Centro Dermatológico Pascua desde mayo del 2006 a julio del 2007
- C) **Población de estudio:** pacientes menores de 18 años de edad que inicien tratamiento con talidomida a 1 -3 mg/kg/día

Criterios de inclusión

- Hombres o mujeres menores de 18 años de edad con alguno de los siguientes diagnósticos: dermatitis atópica, prurigo actínico, lupus eritematoso cutáneo, pioderma gangrenoso.
- Pacientes que inicien tratamiento con talidomida a 1 - 3 mg/kg/día
- Pacientes del sexo femenino sin vida sexual activa (firmaron un consentimiento informado del riesgo de teratogénesis)
- Pacientes con estudio de conducción nerviosa basal normal

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de enfermedades crónico-degenerativas como lepra, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, VIH o neoplasias malignas que sean causantes de neuropatía periférica
- Pacientes que no acepten participar en el estudio
- Pacientes en los que existe una alta probabilidad de que no pueda ser medida la respuesta debido a su lugar de residencia o la disponibilidad de los padres para acudir con los menores a las consultas y mediciones trimestrales de la velocidad de conducción nerviosa.
- Pacientes con trastorno de déficit de la atención en tratamiento con clorhidrato de metilfenidato debido a su interacción medicamentosa con la talidomida.

Criterios de eliminación

- Pacientes que suspendan la talidomida por iniciativa propia o indicación médica antes de la primera medición trimestral.

D) Variables de interés

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento.	Edad en años desde el momento del estudio.	Cuantitativa	Razón	Años
Sexo	Constitución orgánica que distingue masculino y femenino.	Se registra con base al sexo de asignación social.	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino
Estatura	Talla de una persona en estación bípeda	Se mide desde la planta de los pies al vértice de la cabeza.	Cuantitativa	Razón	cm
Diagnóstico clínico	El que se establece fundándose exclusivamente en los síntomas manifestados por el enfermo y el examen físico del paciente.	Nombre de la enfermedad	Cualitativa	Nominal	- Dermatitis atópica - Prurigo actínico - Lupus eritematoso cutáneo
Tiempo de administración de talidomida	Medida de duración de la ingesta del fármaco	Suma de los días desde el inicio hasta el final del tratamiento.	Cuantitativa	Razón	Días
Dosis diaria de talidomida	Cantidad determinada de un medicamento o agente terapéutico	Suma de las que deben administrarse en 24 horas.	Cuantitativa	Razón	Gramos

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medición
Síntomas de neuropatía periférica	Grupo de trastornos que involucran lesión o destrucción de los nervios. El término "periférica" se refiere a aquellas partes del sistema nervioso más alejadas del cerebro y de la columna vertebral. Los síntomas iniciales de la neuropatía periférica por talidomida son de tipo sensorial.	Interrogar al paciente: ¿ha tenido sensación de entumecimiento, hormigueo o dolor en sus pies o manos?	Cualitativa	Nominal	Sí No
Presencia de neuropatía periférica sensorial y simétrica	Los hallazgos electrofisiológicos son los de neuropatía axonal, demostrando una disminución en la amplitud en los potenciales de acción de los nervios sensitivos.	Disminución del 50% de la amplitud del potencial de acción sensorial comparado con la medición basal.	Cualitativa	Nominal	Sí No

Descripción general del estudio

El estudio se realizó en el Centro Dermatológico Pascua, en un período comprendido entre mayo del 2006 y julio del 2007.

Previo consentimiento informado, se estudiaron todos los pacientes que reunieron los criterios de inclusión que acudieron a la consulta externa por diferentes patologías que ameritaban tratamiento con talidomida. Se les realizó un cuestionario asistido elaborado exprofeso para conocer la presencia de síntomas de neuropatía periférica antes de iniciar el tratamiento y posteriormente, cada 3 meses hasta la suspensión del mismo o la presencia de neuropatía periférica. La adherencia al tratamiento se midió con un diario de adherencia y el conteo de tabletas.

A cada paciente se le realizó el estudio de conducción nerviosa **basal** que midió los potenciales sensoriales de los nervios mediano, radial y sural en el Departamento de Rehabilitación del mismo Centro Dermatológico por un médico especialista en Medicina Física y Rehabilitación. Este estudio se repitió cada 3 meses hasta la suspensión del medicamento.

Se utilizó un equipo para realizar electromiografías y estudios de conducción nerviosa de la marca Excel Tech, modelo AV STIM 1000.



Las técnicas que se utilizaron para realizar los estudios de conducción nerviosa se describen a continuación:

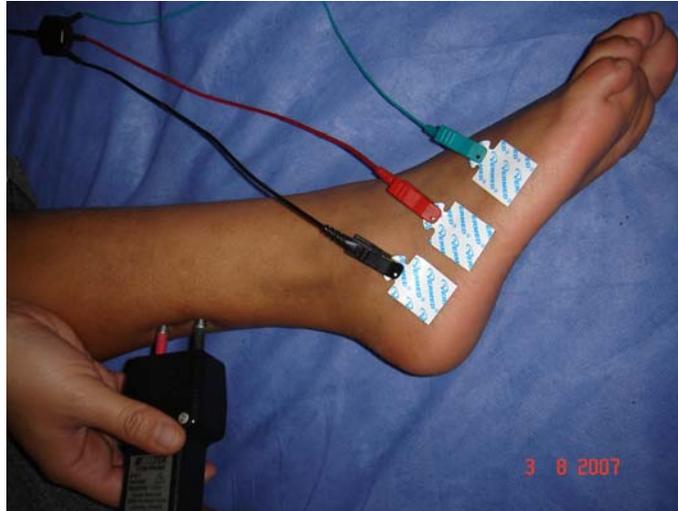
- a. Nervio mediano sensorial: Se colocaron electrodos de superficie en el dedo índice y se estimuló entre 12 y 14 cm sobre el trayecto del nervio mediano en el antebrazo.



- b. Nervio radial sensorial: Se colocaron electrodos de superficie en el pulgar y se estimuló entre 12 y 14 cm sobre el trayecto del nervio radial en el antebrazo.



- c. Nervio sural: Se colocaron electrodos de superficie entre el maleolo lateral y el talón con estimulación entre 12 y 14 cm sobre el trayecto del nervio en la región posterior de la pantorrilla.



El diagnóstico de **neuropatía periférica** asociado a la ingesta de talidomida se realizó al observar una disminución bilateral del 50% o más de la amplitud de los potenciales sensoriales de los nervios mediano, radial y sural comparados con la medición basal.

E) **Muestreo**: No probabilístico de casos consecutivos.

F) **Tamaño de muestra**: Se observó un total de 50 pacientes menores de 18 años de edad tratados con talidomida en el Centro Dermatológico Pascua desde mayo del 2006 a julio del 2007.

VII. ASPECTOS ÉTICOS

Se informó claramente a los pacientes y sus familiares en qué consistía el estudio, señalando que era libre de abandonarlo en cualquier momento. Posteriormente, firmaron el consentimiento informado. La mujer en edad fértil y el responsable de la menor también firmaron una carta compromiso en la que se explicaba el riesgo de teratogénesis.

En los pacientes en quienes se identificaron datos de neuropatía periférica atribuida al uso de talidomida, se comentó con el médico tratante quien valoró la disminución de la dosis o la suspensión del medicamento.

Clasificación de riesgo: menor al mínimo.

VIII. MANEJO ESTADÍSTICO

La base de datos y el análisis estadístico se realizaron utilizando el paquete software SPSS versión 12 y Microsoft Excel.

Se describieron las características clínico epidemiológicas de los pacientes. Se estudiaron las probables asociaciones entre la dosis diaria de talidomida, el tiempo de tratamiento, el sexo, la edad, los nervios afectados y los síntomas de neuropatía periférica en relación con la aparición de neuropatía, así como la talla con los nervios afectados.

IX. RECURSOS

Los estudios de conducción nerviosa se realizaron en el Departamento de Rehabilitación del Centro Dermatológico Pascua por la Dra. Dina Sotomayor, especialista en Medicina Física y Rehabilitación. En el electromiógrafo se midieron los potenciales sensoriales de los nervios mediano, radial y sural.

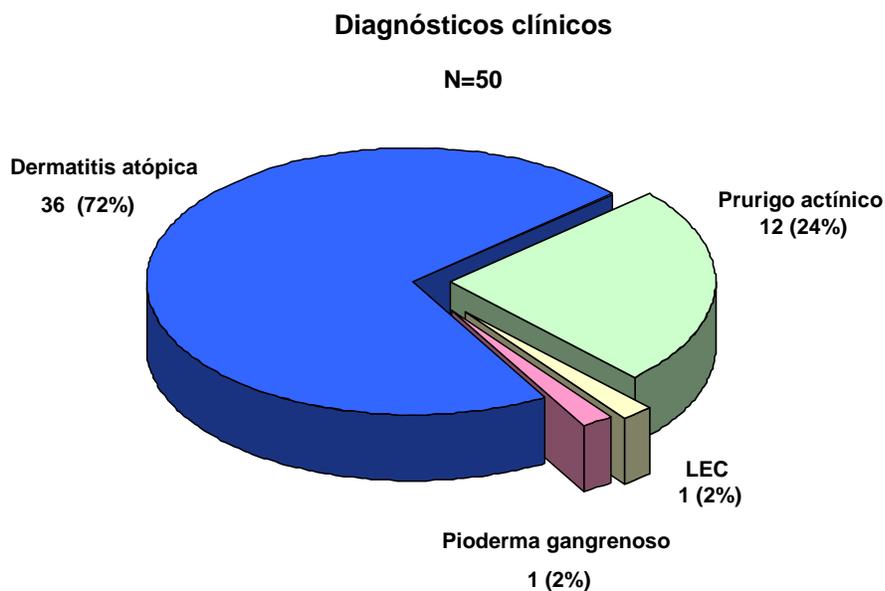
La talidomida fue proporcionada por la Dirección del CDP.

X.- RESULTADOS

Se recolectaron 53 pacientes menores de 18 años de edad tratados con talidomida a 1-3 mg/kg/día con los siguientes diagnósticos: dermatitis atópica (36 pacientes), prurigo actínico (12 pacientes), lupus eritematoso cutáneo (1 paciente) y pioderma gangrenoso (1 paciente), provenientes de la consulta externa del Centro Dermatológico Pascua, durante el periodo comprendido entre mayo del 2006 y julio del 2007.

Se excluyó un paciente con dermatitis atópica (DA) y trastorno de déficit de la atención en tratamiento con clorhidrato de metilfenidato debido a su interacción medicamentosa con la talidomida. Se eliminaron dos pacientes con DA, el primero presentó calambres y temblor en brazos y piernas después de 45 días de tratamiento con talidomida, por lo que no aceptó seguir acudiendo a la consulta al CDP; el segundo paciente no mejoraba después de 2 meses de tratamiento por lo que los padres decidieron llevarlo al Hospital Centro Médico Siglo XXI, perdiéndose su seguimiento.

Finalmente, se incluyeron un total de 50 pacientes.



Fuente: consulta externa del CDP

Gráfica 1

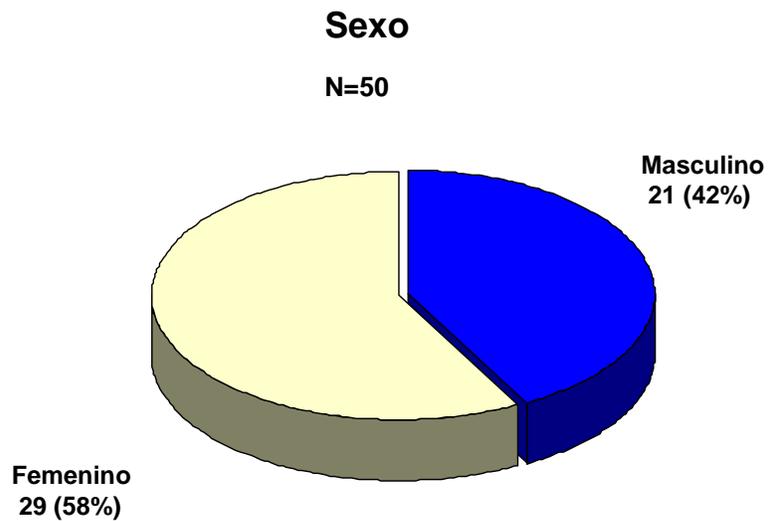
Características clínico epidemiológicas

Sexo

Predominó el sexo femenino con 29 (58%) casos sobre el masculino con 21(42%).

Tabla 1.- Clasificación por sexo

Descripción Sexo	Dermatitis atópica	Prurigo actínico	Lupus Eritematoso cutáneo	Pioderma Gangrenoso	Total	%
Masculino	18	2	1	0	21	42%
Femenino	18	10	0	1	29	58%
Total	36	12	1	1	50	100%



Fuente: consulta externa del CDP

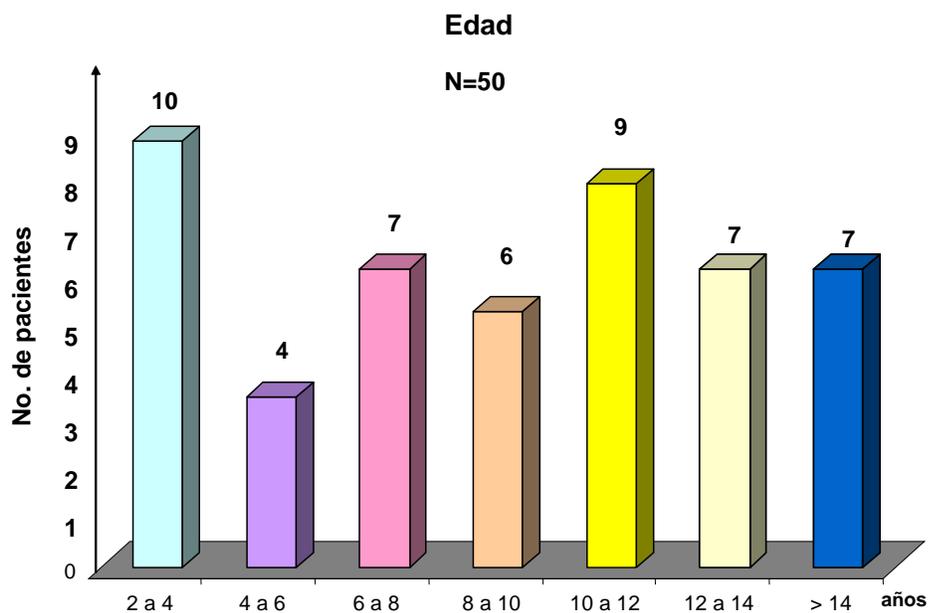
Gráfica 2

Grupos de edad

La edad promedio de los pacientes fue 9.42 ± 4 años, el menor fue de 2 años y el mayor, de 16 años. Los grupos de edad que predominaron fue el de 2 a 4 años de edad (20·%) y posteriormente, de 10 a 12 años (18%).

Tabla 2.- Distribución por edad

Grupos de edad En años	Dermatitis atópica	Prurigo actínico	Lupus Eritematoso cutáneo	Pioderma gangrenoso	Total	%
2 a 4	10	0	0	0	10	20%
4 a 6	4	0	0	0	4	8%
6 a 8	3	4	0	0	7	14%
8 a 10	3	3	0	0	6	12%
10 a 12	4	3	1	1	9	18%
12 a 14	6	1	0	0	7	14%
más de 14	6	1	0	0	7	14%
Total	36	12	1	1	50	100%



Fuente: consulta externa del CDP

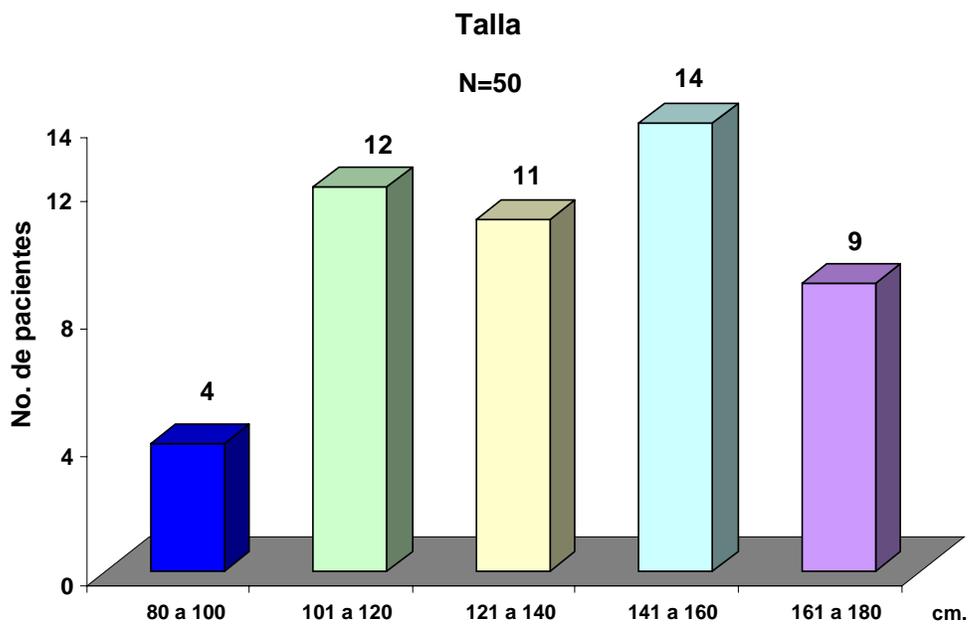
Gráfica 3

Estatura

La estatura promedio fue 134.36 ± 24 cm., el mínimo fue de 82 y el máximo de 175 cm.

Tabla.- 3 Distribución por estatura

Grupos por estatura (cm.)	Dermatitis atópica	Prurigo actínico	Lupus eritematoso cutáneo	Pioderma gangrenoso	Total
80 a 100	4	0	0	0	4
101 a 120	11	1	0	0	12
121 a 140	4	6	1	0	11
141 a 160	8	5	0	1	14
Mas de 160	9	0	0	0	9
Total	36	12	1	1	50



Fuente: consulta externa del CDP

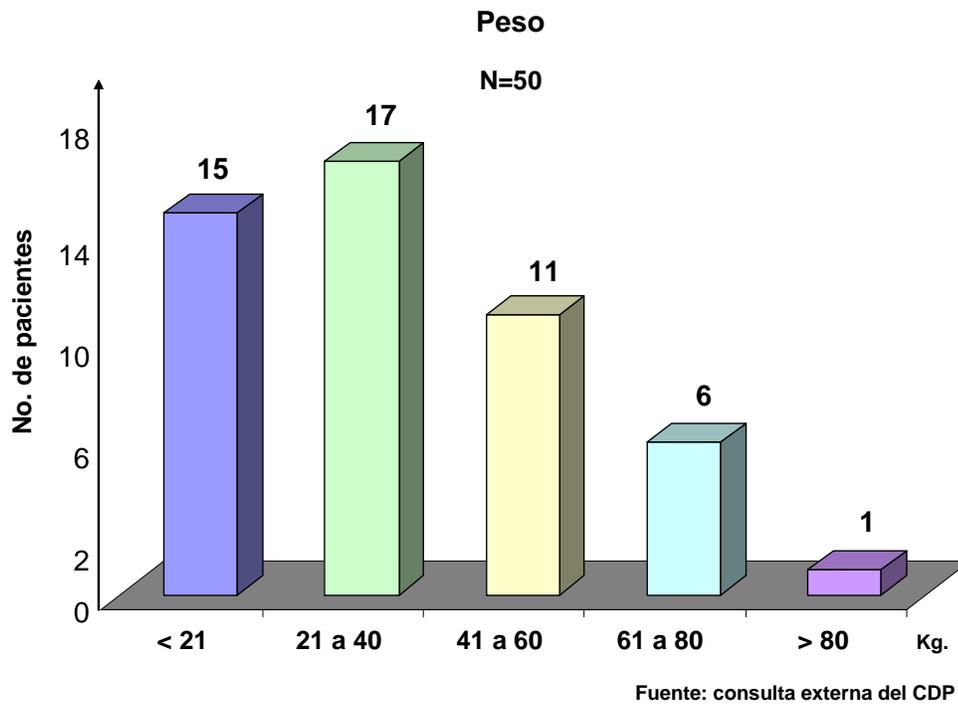
Gráfica 4

Peso

El peso promedio de los pacientes fue 37.56 ± 20 kg, con un mínimo de 13 kg y un máximo de 90 kg. El rango que predominó fue de 21 a 40 kg (34%).

Tabla 4.- Clasificación por peso

grupos por peso	Dermatitis atópica	Prurigo actínico	Lupus eritematoso cutáneo	Pioderma gangrenoso	Total	%
10 a 20	14	1	0	0	15	30%
21 a 40	7	8	1	1	17	34%
41 a 60	8	3	0	0	11	22%
61 a 80	6	0	0	0	6	12%
mas de 80	1	0	0	0	1	2%
Total	36	12	1	1	50	100%



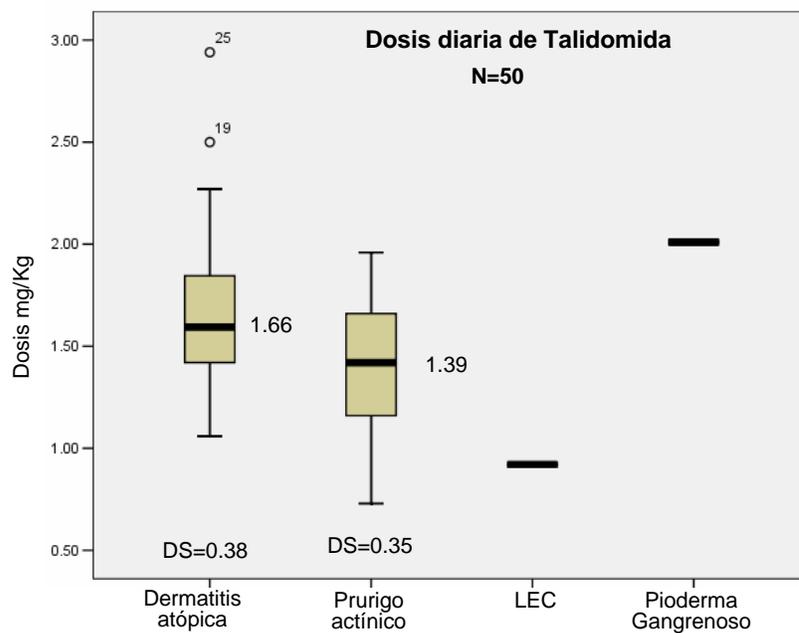
Gráfica 5

Dosis diaria de talidomida

La dosis diaria promedio fue 1.58 ± 0.4 mg/kg, la mínima de 0.7 mg/kg y la máxima de 2.9 mg/kg. Los pacientes que recibieron mayor dosis (promedio 1.66 ± 0.38 mg/kg) pertenecen al grupo de dermatitis atópica.

Tabla.- 5 Dosis diaria de talidomida

Dosis diaria mg/kg	Dermatitis atópica	Prurigo actínico	LEC	Pioderma Gangrenoso	Total	%
< 1		2	1		3	6%
1.0 a 1.2	3	1			4	8%
1.2 a 1.4	5	2			7	14%
1.4 a 1.6	10	3			13	26%
1.6 a 1.8	8	3			11	22%
1.8 a 2.0	6	1		1	8	16%
2.0 a 2.2	1				1	2%
2.2 a 2.4	1				1	2%
2.4 a 2.6	1				1	2%
> 2.8	1				1	2%
Total	36	12	1	1	50	
Promedio	1.66	1.39				
DS	0.384	0.35				



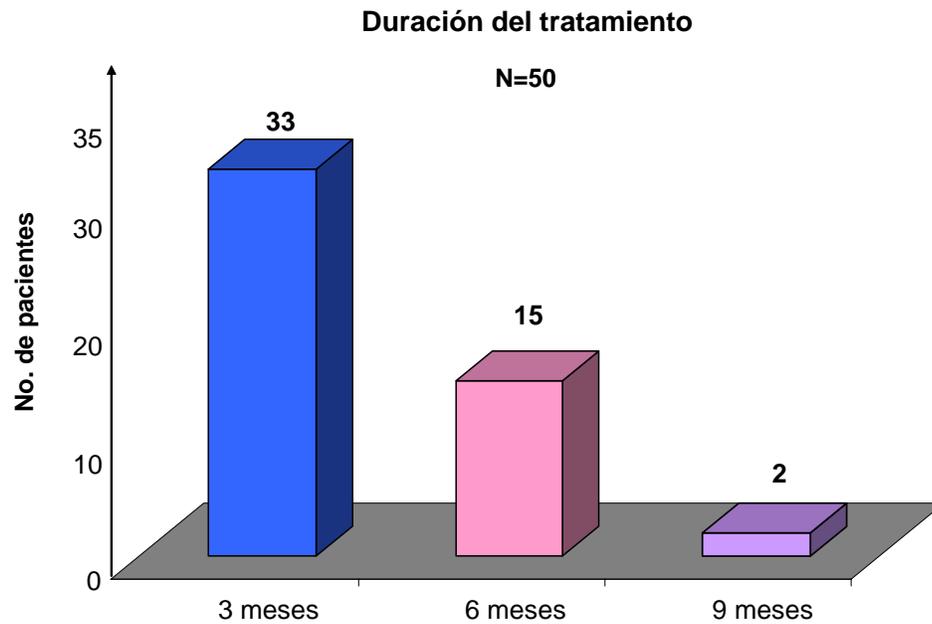
Gráfica 6

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento en 36 casos fue de 3 meses (66%), 12 hasta 6 meses y sólo 2 pacientes cumplieron 270 días de tratamiento.

Tabla 6.- Duración de tratamiento por meses

Duración del tratamiento	Dermatitis atópica	Prurigo actínico	Lupus eritematoso cutáneo	Pioderma gangrenoso	Total
3 meses	25	6	1	1	33
6 meses	10	5	0	0	15
9 meses	1	1	0	0	2
Total	36	12	1	1	50



Fuente: consulta externa del CDP

Gráfica 7

Estudios de conducción nerviosa

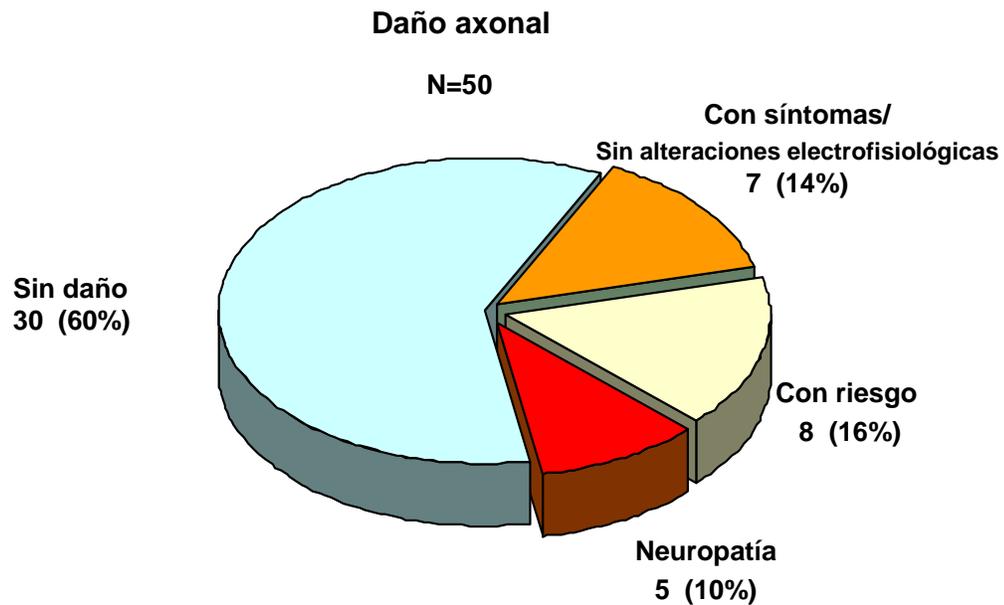
Tabla 7.- Resultado final de los estudios de conducción nerviosa

Daño axonal	casos	%
Sin daño *	30	60%
Con síntomas/Sin alt. electrofisiológicas	7	14%
Con riesgo **	8	16%
Neuropatía ***	5	10%
Total	50	100%

*Mínimo cambio en las amplitudes de los potenciales sensoriales

** Disminución bilateral de la amplitud entre 30 y 49%

*** Disminución bilateral de la amplitud $\geq 50\%$



Gráfica 8

Tabla 8.- Resultado de los estudios de conducción nerviosa a los 3, 6 y 9 meses

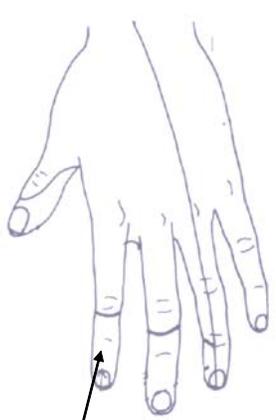
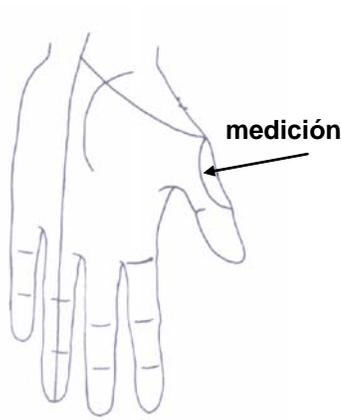
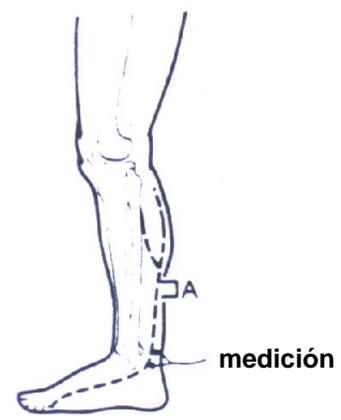
Resultados electrofisiológicos	3 meses	%	6 meses	%	9 meses	%
Sin daño*	40	80%	11	65%	2	100%
Con riesgo**	8	16%	2	12%	0	0%
Neuropatía***	2	4%	4	24%	0	0%
Total de pacientes	50	100%	17	100%	2	100%

*Mínimo cambio en las amplitudes de los potenciales sensoriales

** Disminución bilateral de la amplitud entre 30 y 49%

*** Disminución bilateral de la amplitud $\geq 50\%$

ESTUDIO DE CONDUCCIÓN NERVIOSA

	Mediano		Radial		Sural	
						
% de disminución de la amplitud de los potenciales sensoriales						
	Izq.	Der.	Izq.	Der.	Izq.	Der.
3 meses	-	-	-	4%	-	5%
6 meses	-	-	13%	9%	22%	20%

Gráfica 9

Daño axonal

La neuropatía periférica inducida por talidomida se presentó en 5 pacientes (10%). Dos pacientes (4%) tienen evidencia electrofisiológica y síntomas neurológicos. Tres pacientes (6%) presentaron evidencia electrofisiológica de neuropatía, sin síntomas. Dos pacientes presentaron datos de neurotoxicidad a los 3 meses de tratamiento y 3 pacientes a los 6 meses.

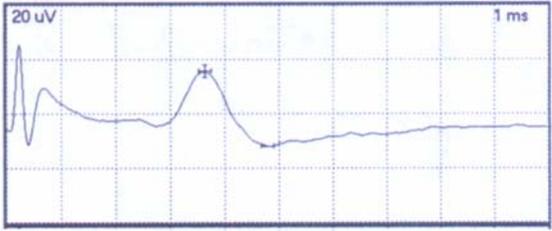
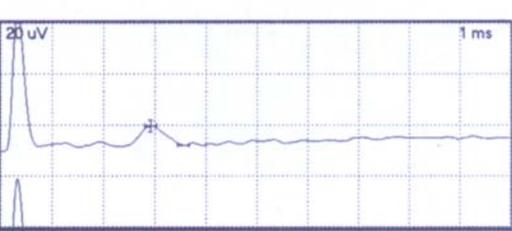
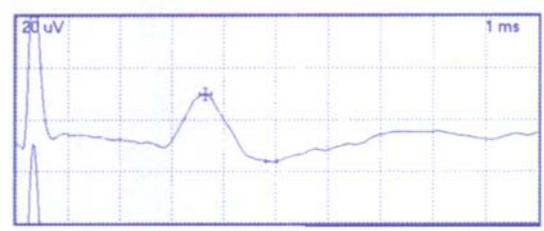
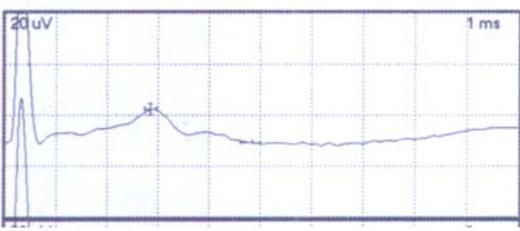
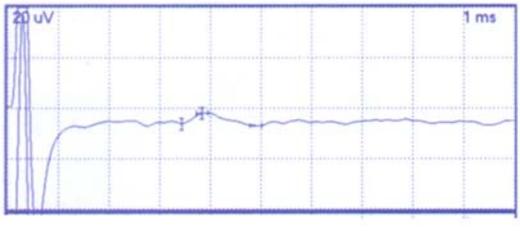
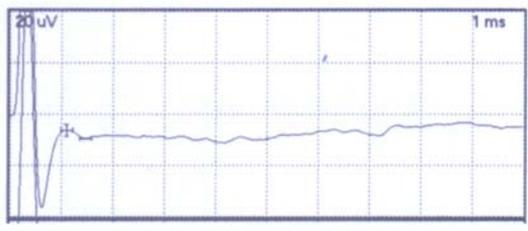
En los 5 pacientes con neuropatía inducida por talidomida, los nervios más afectados fueron el sural (3 pacientes), radial (3 pacientes) y mediano (1 paciente). En dos pacientes se afectaron dos nervios. El síntoma más común fueron los calambres (2 pacientes) y un paciente, además refirió episodios de dolor en manos y pies. Los pacientes que presentaron síntomas neurológicos durante el tratamiento con talidomida, ya referían calambres en el interrogatorio inicial.

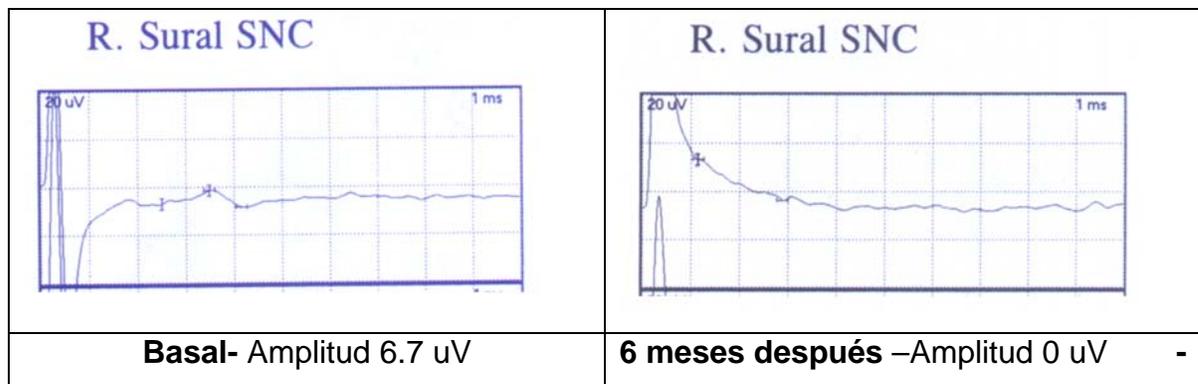
Tabla 9.- Características de los cinco pacientes con neuropatía inducida por talidomida

Paciente No.	Edad (años) y sexo	Talla (cm)	Diagnóstico	% de reducción de la amplitud del			Dosis diaria mg/Kg.	Duración del tratamiento (meses)
				Nervio sural	Nervio mediano sensitivo	Nervio radial sensitivo		
1	15 /M	165	Dermatitis atópica	100	-	64	1.72	6
2	11 /M	135	Dermatitis atópica	53	-	-	1.66	9
3	3 /F	96	Dermatitis atópica	-	54	57	1.92	3
4	14 /M	167	Dermatitis atópica	55	-	-	1.11	6
5	4 /F	104	Dermatitis atópica	-	-	59	1.56	6

Ocho pacientes (16%) presentaron disminución de la amplitud de los nervios estudiados entre 30 y 49%, lo que representa un riesgo y vigilancia más estrecha.

En los 8 pacientes con riesgo, los nervios más afectados fueron el sural (5 pacientes), el mediano (5 pacientes) y el radial (2 pacientes).

<p>L. Radial SNC</p> 	<p>L. Radial SNC</p> 
<p>Basal – Amplitud 27.7 uV</p>	<p>6 meses después – Amplitud 7.7 uV</p>
<p>R. Radial SNC</p> 	<p>R. Radial SNC</p> 
<p>Basal – Amplitud 26.3 uV</p>	<p>6 meses después – Amplitud 11.7 uV</p>
<p>L. Sural SNC</p> 	<p>L. Sural SNC</p> 
<p>Basal- Amplitud 2.7 uV</p>	<p>6 meses después – Amplitud 0 uV</p>



Electroneurografía del paciente No. 1 de sexo masculino de 15 años de edad quien recibió talidomida durante 6 meses. Se observa disminución bilateral de la amplitud del nervio radial y sural.

Síntomas neurológicos

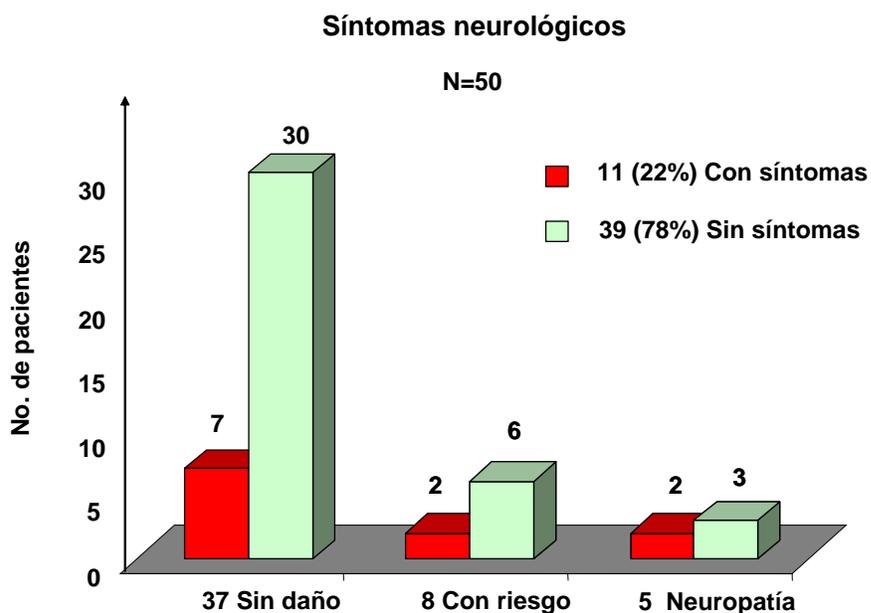
Las pacientes con neuropatía periférica que presentaron síntomas fueron la No. 3 y la No.5. La primera paciente de 3 años de edad con diagnóstico de dermatitis atópica con 3 meses de tratamiento con talidomida, refirió en el cuestionario inicial la presencia de adormecimiento, hormigueo y calambres en las manos y los pies de forma ocasional, los cuales aumentaron en frecuencia con la talidomida sin ameritar la suspensión de la misma.

La paciente No. 5 de 4 años de edad quien tomó durante 6 meses el medicamento, presentó calambres en manos y pies después de 1 mes de tratamiento por lo que la madre decidió suspender la talidomida durante 1 semana y acudió a consultar. En el servicio de Rehabilitación se le realizó un estudio electrofisiológico el cual fue reportado sin alteraciones por lo que reinicia el tratamiento. En la medición a los 3 y 6 meses se observa disminución > 50% de la amplitud del nervio radial. Los calambres fueron disminuyendo progresivamente hasta desaparecer al interrogatorio de los 6 meses de tratamiento. Aclaremos que en el CDP no le fue administrada la talidomida después del tercer mes ya que por datos electrofisiológicos era necesario suspender el medicamento; la paciente acudió a otra institución en donde lo administran 3 meses más.

Tabla.- 10 Síntomas neurológicos

	Sin daño N=37	%	Neuropatía N=5	%	Con riesgo N=8	%	Total N=50	%
Con síntomas	7	19%	2	40%	2	25%	11	22%
Sin síntomas	30	81%	3	60%	6	75%	39	78%

Siete pacientes (14%) presentaron síntomas neurológicos durante el tratamiento con talidomida, pero su estudio electrofisiológico fue normal. El síntoma más común fue el hormigueo (6 pacientes), calambres (5 pacientes) y dolor (1 paciente) en miembros inferiores.



Grafica 10

Tabla 11.- Síntomas de neurotoxicidad

Síntomas	3 meses	6 meses
Adormecimiento	5	2
Hormigueo	8	3
Calambres	8	2
Dolor	3	1
Debilidad muscular	0	0

Apego al tratamiento

En base al diario de adherencia y al conteo de tabletas, los pacientes realizaron un adecuado apego al tratamiento el cual fue de $98 \pm 2\%$ con un mínimo de 90% y un máximo de 100%.

XI.- DISCUSIÓN

La dosis de talidomida en la población pediátrica no está estandarizada; pero se ha usado empíricamente a dosis de 1 a 3 mg/kg/día en dosis única nocturna.

Observamos que al contrario de lo que se menciona en la literatura médica, la neuropatía fue más frecuente en hombres en una relación 1.5: 1.

Tuvimos dos picos de edad, entre 2 y 4 años y entre 10 y 12 años de edad.

El diagnóstico más frecuente en el grupo de estudio fue la dermatitis atópica (72%), así como en el grupo de neuropatía periférica (100%).

En los pacientes con neuropatía periférica, los nervios más afectados fueron el sural y radial.

En los adultos, los signos clínicos y electrofisiológicos aparecen primero en los miembros inferiores, luego en los superiores. En nuestro estudio observamos que a menor estatura (niños preescolares), se afectaron más los nervios de extremidades superiores; y en los pacientes de mayor estatura (adolescentes), los de extremidades inferiores como sucede en los adultos. No encontramos una explicación clara a este evento, pero puede deberse a que la proporción del tronco y extremidades no es igual a la de los adultos, ya que los preescolares tienen las extremidades más largas que el tronco; se necesitan más estudios al respecto.

No hubo asociación entre la dosis diaria y el desarrollo de neuropatía.

Se observa una relación entre el tiempo de tratamiento y la presencia de alteraciones electrofisiológicas. En promedio, la disminución de la amplitud de los nervios radial y sural se observó a los 6 meses de tratamiento, sin ser estadísticamente significativo ($p > 5\%$).

Encontramos que de los 5 pacientes con neuropatía, 3 permanecieron asintomáticos lo cual nos indica que todos los pacientes deberían ser monitorizados aunque no refieran molestias.

No hubo asociación entre la presencia de síntomas neurológicos y las alteraciones electrofisiológicas, ya que de 11 pacientes con síntomas sólo 2 tuvieron neuropatía. Este resultado es subjetivo ya que para los niños preescolares era difícil distinguir el significado de los síntomas durante el cuestionario.

Los estudios de conducción nerviosa nos ayudan a detectar pacientes con riesgo de daño axonal (disminución bilateral de la amplitud de los potenciales sensoriales entre 30 y 49%). En nuestro estudio hubo 8 pacientes (16%) en este grupo, los cuales deben ser vigilados estrechamente y valorar la disminución de la dosis si el paciente requiere continuar con el tratamiento para su dermatosis de base.

XII.- CONCLUSIÓN

La frecuencia de neuropatía periférica en los pacientes menores de 18 años de edad tratados con talidomida en el Centro Dermatológico Pascua fue del 10%.

Se recomienda realizar estudio de conducción nerviosa basal y cada 3 a 6 meses a todos los pacientes en tratamiento con talidomida, ya que es el parámetro más útil para detectar daño axonal temprano.

Creemos que este es un trabajo de gran utilidad ya que es el primero que se realiza en México en población pediátrica y que demuestra un bajo porcentaje de neuropatía periférica, lo que nos permite seguir utilizando la talidomida en las patologías mencionadas con alto porcentaje de seguridad.

XIII.- ANEXOS

Anexo 1

Hoja de recolección de datos

Paciente número: _____
Fecha: _____
Nombre: _____
Edad: _____
Escolaridad: _____
Sexo: _____
Peso: _____
Talla: _____
Domicilio: _____
Teléfono: _____

Diagnóstico clínico: _____
Fecha de inicio de talidomida: _____
Tiempo total de tratamiento con talidomida: _____
Dosis diaria: _____
Dosis total acumulada: _____
Enfermedades crónicas – degenerativas asociadas: _____
Síntomas de neuropatía periférica: SI NO
¿Cuáles?

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

**FRECUENCIA DE NEUROPATÍA PERIFÉRICA EN PACIENTES MENORES DE
18 AÑOS DE EDAD TRATADOS CON TALIDOMIDA EN EL CENTRO
DERMATOLÓGICO PASCUA**

México, DF a _____ de _____ del 200__

Nombre del paciente: _____

No. de expediente: _____

Uno de los efectos adversos de la talidomida es la neuropatía periférica. Se recomienda realizar un estudio de conducción nerviosa basal en todos los pacientes que reciben talidomida y repetir cada 3 a 6 meses. Dicho estudio consiste en la colocación de electrodos de superficie en los dedos de manos y talones; habrá una estimulación eléctrica que se registrará en la pantalla, esto no ocasionará dolor ni tendrá reacciones adversas. El estudio se realiza en el departamento de Rehabilitación del Centro Dermatológico Pascua y tiene un costo de 18 pesos.

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 del medicamento y la utilidad del 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 del responsable del menor

Testigo

Carta Compromiso para mujeres en tratamiento con Talidomida

1. Información importante

Esta Carta Compromiso no pretende asustarla, no obstante, es esencial que Usted sepa que Talidomida es un medicamento que puede causar graves malformaciones fetales si una mujer lo toma estando embarazada. Existe un riesgo extremadamente alto de que usted tenga un hijo (a) con graves deformaciones si:

- Está embarazada cuando empieza a tomar Talidomida
- Queda embarazada mientras está tomando Talidomida
- No espera por lo menos tres meses después de tomar Talidomida antes de quedar embarazada.

2. Compromiso

Yo _____ confirmo que he sido informada por la Dra. _____ sobre los riesgos relacionados con la Talidomida.

Estoy dispuesta a recibir el tratamiento con Talidomida y aceptar los riesgos y medidas de precaución.

Lugar: _____

Fecha: _____

Firma de la paciente: _____

Firma del responsable de la menor: _____

Cuestionario para pacientes

Nombre _____

1. ¿Ha sentido adormecimiento en pies o manos?

SI	NO	BASAL
SI	NO	3 meses
SI	NO	6 meses

2. ¿Ha sentido hormigueo en pies o manos?

SI	NO	BASAL
SI	NO	3 meses
SI	NO	6 meses

3. ¿Ha sentido calambres musculares?

SI	NO	BASAL
SI	NO	3 meses
SI	NO	6 meses

4. ¿Ha sentido dolor en los pies o manos?

SI	NO	BASAL
SI	NO	3 meses
SI	NO	6 meses

5. ¿Ha sentido debilidad muscular?

SI	NO	BASAL
SI	NO	3 meses
SI	NO	6 meses

DIARIO DE ADHERENCIA

Recuerde que es muy importante tomar diario su pastilla de talidomida.

Fecha	¿Tomó la pastilla?		¿POR QUÉ NO LA TOMÓ?
	SI	NO	
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			
29			
30			

XIV,. BIBLIOGRAFÍA

1. Vázquez H, Arenas R. Talidomida en dermatología. Revisión de sus orígenes, su actual redescubrimiento y sus nuevas aplicaciones. *Dermatología Rev Mex* 1998; 42(6): 250-61.
2. Laffitte E, Revuz J. La talidomida en dermatología. *Enciclopedia Médico Quirúrgica*. Tomo 3, Ed. Elsevier, Francia, 2002, E-98-914-A-10, página 1-8.
3. Peral ME. Lupus Eritematoso Cutáneo. Tesis SS Centro Dermatológico Pascua. México, DF. 1984
4. Merelo A. Prevalencia de Neuropatía Periférica en Pacientes Tratados con Talidomida en el Centro Dermatológico Pascua. Tesis SSA Centro Dermatológico Pascua. México, DF, 2005.
5. Tseng S, Pak G, Washenik K. Rediscovering Thalidomide: A review of its mechanism of action, side effects, and potential uses. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 969-79.
6. Wines N, Cooper A, Wines M. Thalidomide in dermatology. *Australas J Dermatol* 2002; 43: 229-240.
7. Wu J, Huang D, Pang K, et al. Thalidomide: dermatological indications, mechanisms of action and side-effects. *Br J Dermatol* 2005; 153, 254-273.
8. Faver I, Guerra S, Daniel Su W, el-Azhary R. Thalidomide for dermatology: a review of clinical uses and adverse effects. *Int J Dermatol* 2005; 44: 61-67.
9. Franks M, Macpherson G, Figg W. Thalidomide. *Lancet* 2004; 363: 1802-11.
10. Alfadley A, Al-Hasawi K, Thestrup-Pedersen K, Al-Aboud K. Treatment of prurigo nodularis with thalidomide: a case report and review of the literature. *Int J Dermatol* 2003; 42: 372-375
11. Calabrese L, Fleischer A. Thalidomide: Current and Potential Clinical Applications. *Am J Med*. 2000; 108: 487-495.
12. Raje N, Anderson K. Thalidomide – A revival story. *N Engl J Med* 1999; 341: 1606-1609

13. Sánchez M. Miscellaneous Treatments: Thalidomide, Potassium Iodide, Levamisole, Clofazimine, Colchine, and D-Penicillamine. *Clin Dermatol* 2000; 18: 131-145
14. Facchini S, Candusso M, Martelossi S. Efficacy of Long-Term Treatment with Thalidomide in Children and Young Adults with Crohn Disease: Preliminary Results. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 178-181
15. Kimura Jun. *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: principles and practice*. F.A. Davis Company, EUA, 1989, p. 462-476
16. Donofrio P. Electrophysiological evaluations. *Neurol Clin* 2000; 18: 245-55
17. Briani C, Zara G, Rondinone, et al. Thalidomide neurotoxicity. Prospective study in patients with lupus erythematosus. *Neurology* 2004; 62: 2288-2290.
18. Ochonisky S, Verroust J, Bastuji S, et al. Thalidomide Neuropathy Incidence and Clinicoelectrophysiologic Findings in 42 Patients. *Arch Dermatol* 1994; 130: 66-69
19. Harris A, Smith E, Sadoh D, Hughes R. Thalidomide induced neuropathy; incidence and risk factors in 75 patients. *Br J Dermatol* 1998; 139: 24
20. Maurer T, Poncelet A, Berger T. Thalidomide treatment for prurigo nodularis in human immunodeficiency virus- infected subjects. *Arch Dermatol* 2004; 140: 845-849
21. Clemmensen O, Zander P, Andersen K. Thalidomide Neurotoxicity. *Arch Dermatol* 1984; 120: 338-341
22. Aronson I, Yu R, West D, et al. Thalidomide-Induced Peripheral Neuropathy. *Arch Dermatol* 1984; 120: 1466-1470
23. Buschbacher R. Mixed Nerve Conduction Studies of the median and ulnar nerves. *Am J Phys Med Rehabil* 1999; 78: 69-74
24. Bastjui S, Ochonisky S, Bouce P, et al. Incidence and risk factors for thalidomide neuropathy: a prospective study of 135 dermatologic patients. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 1020-1026
25. Chaudhry V, Cornblath D, Corse A, et al. Thalidomide-induced neuropathy. *Neurology* 2002; 59: 1872-1875.

26. Apfel S, Zochodne D. Thalidomide neuropathy. Too much or too long? *Neurology* 2004; 62: 2158-2159.
27. Cavaletti G, Beronio A, Reni L, et al. Thalidomide sensory neurotoxicity. A clinical and neurophysiologic study. *Neurology* 2004; 62: 2291-2293.
28. Cuadrado M, Karim Y, Sanna G et al. Thalidomide for the treatment of resistant cutaneous lupus: efficacy and safety of different therapeutic regimens. *Am J Med* 2005; 118: 246-250.
29. Giannini F, Volpi N, Rossi S, et al. Thalidomide-induced neuropathy: A ganglionopathy? *Neurology* 2003; 60: 877-878.
30. Strauss R, Das K. Thalidomide-Induced Sensory Neuropathy. *J Ped GI Nutr* 2001; 32: 322-324
31. Martelossi S, Marchetti F, Lenhardt A, et al. P0595 Treatment with thalidomide in children and adolescent with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 282-283
32. Ahmed M, El-Hadi S, Jenkins H. Thalidomide in Crohn Disease and the Risk of Peripheral Neuropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 522
33. Kiparissi F, Ginder D, Elawad M, et al. Reduced nerve conduction after treatment with thalidomide in children and adolescents with refractory Crohn's Disease: is it justified to continue? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 645