

11212
9
2ej



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SERVICIO DE DERMATOLOGIA Y MICOLOGIA MEDICA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

TALIDOMIDA: TRATAMIENTO SISTEMICO EN
ULCERAS ORALES Y GENITALES DE CUALQUIER
ETIOLOGIA, REFRACTARIAS A TRATAMIENTO
CONVENCIONAL

TESIS DE POSGRADO
QUE PRESENTA:
IRMA VILLANUEVA CORTES
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA

DIRECTORA DE TESIS: DRA. ADRIANA ELIZABETH ANIDES FONSECA



IMSS

MEXICO, D. F.

1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

210912



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).

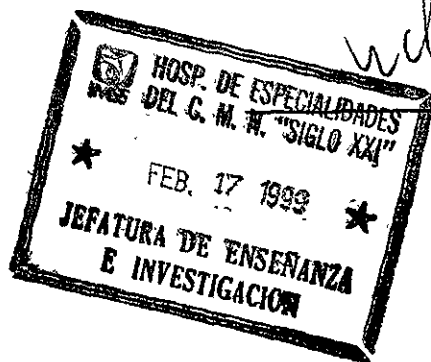
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

DR. NIELS WACHER RODARTE

Jefe de Enseñanza e Investigación

Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G"

Centro Médico Nacional Siglo XXI

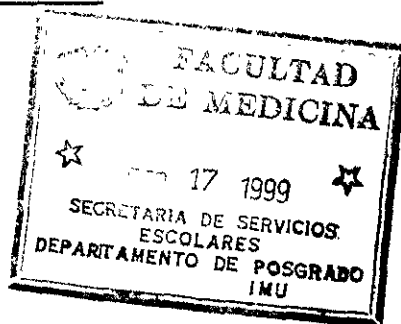


DRA. ADRIANA ELIZABETH ANIDES FONSECA

Profesora Titular del Curso de Postgrado en Dermatología y Directora de Tesis

Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G"

Centro Médico Nacional Siglo XXI



COLABORADOR DE TESIS

DR. JUAN TALAVERA PIÑA

Investigador

Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda G”

Centro Médico Nacional Siglo XXI

CONTENIDO

RUBRICAS	I
COLABORADORES	II
CONTENIDO	III
INDICE GENERAL	IV
.AGRADECIMIENTOS	VII

INDICE GENERAL

CAPITULO 1

1.	GENERALIDADES	1
1.1	ULCERAS ORALES Y GENITALES	1
1.2	TALIDOMIDA ANTECEDENTES	4
	1.2.1 FARMACOLOGIA	4
	1.2.2 MECANISMO DE ACCION	5
1.3	APLICACIONES TERAPEUTICAS	7
	1.3.1 ERITEMA NODOSO LEPROSO	7
	1.3.2 PRURIGO NODULAR	8
	1.3.3 PRURIGO ACTINICO	8
	1.3.4 LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE	9
	1.3.5 ESTOMATITIS AFTOSA	10
	1.3.6 ENFERMEDAD DE BEHCET	10
	1.3.7 SINDROME DE DESGASTE POR SIDA	10
	1.3.8 OTRAS APLICACIONES	10
1.4	EFFECTOS ADVERSOS	11
	1.4.1 TERATOGENESIS	11
	1.4.2 NEUROPATIA PERIFERICA	11
	1.4.3 EFFECTOS ENDOCRINOS	13
	1.4.4 OTROS EFFECTOS	13

1.5	INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS	13
-----	------------------------------------	----

CAPITULO 2

2.	DESARROLLO DE LA INVESTIGACION	14
2.1	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
2.2	HIPOTESIS	15
2.3	OBJETIVO	16
2.4	MATERIAL PACIENTES Y METODO	17
	2.4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	17
	2.4.2 UNIVERSO DE TRABAJO	17
	2.4.3 DESCRIPCION DE VARIABLES	17
	2.4.4 DESCRIPCION OPERATIVA	17
	2.4.5 SELECCIÓN DE LA MUESTRA	18
2.5	PROCEDIMIENTO	19
2.6	ANALISIS ESTADISTICO	22
2.7	CONSIDERACIONES ETICAS	22
2.8	RECURSOS PARA EL ESTUDIO	23

CAPITULO 3

3.	RESULTADOS	24
3.1	EDAD Y SEXO	25
3.2	LESIONES: TIPOS CLINICOS Y EVOLUCION	25
3.3	TRATAMIENTO PREVIO	26

3.4 DOSIS DE TALIDOMIDA 28
3.5 CURACION Y RECIDIVA 28
3.6 EFECTOS ADVERSOS 30

CAPITULO 4

4. DISCUSION 31
ANEXO I33
ANEXO II35
BIBLIOGRAFIA 36
FOTOS41

AGRADECIMIENTOS

A MI MADRE

POR SER EL PRINCIPIO DE LO QUE SOY.

A MIS HIJOS IRAM Y THOMAS

POR MARCAR EL PRINCIPIO DE MI FORMACION COMO MADRE Y
PROFESIONISTA Y POR DARMEN LA DICHA DE SU CARIÑO.

AL COMPAÑERO DE MI VIDA

TOMAS

POR COMPARTIR LAS GRACIAS Y DESVENTURAS DE NUESTRA EXISTENCIA

A MIS HERMANOS
ELO, CARLA Y TRINO
EN HOMENAJE A LA AVENTURA DE NUESTRA INFANCIA Y A LA REALIDAD
DE NUESTRA VIDA

A MI ASESORA DE TESIS
DRA ADRIANA ELIZABETH ANIDES FONSECA
POR SU CONFIANZA Y AMISTAD

A TODOS MIS AMIGOS
QUIENES ESTAN SIEMPRE EN MI PENSAMIENTO Y MI CORAZON

CAPITULO 1

1. GENERALIDADES

Las úlceras orogenitales son lesiones que pueden presentarse en varios padecimientos y se observan con relativa frecuencia en el Servicio de Dermatología y Micología Médica, su tratamiento con medicamentos convencionales no es satisfactorio en la mayoría de los casos. La talidomida es un fármaco que se utilizó hace varios años pero debido a que causa embriopatías su uso ha sido estigmatizado y su elaboración fue suspendida en épocas pasadas. En nuestro servicio la talidomida se ha empleado como alternativa terapéutica en úlceras orogenitales que no han respondido a tratamiento convencional. El motivo de este trabajo fue revisar en forma retrospectiva el efecto de la talidomida sobre un grupo de pacientes con distintos diagnósticos pero que presentaban en común úlceras orales y / o genitales recidivantes o crónicas que a pesar de ser tratadas en forma convencional y en base a su etiología persistían originando repercusión seria sobre la vida de el paciente.

1.1 ULCERAS ORALES Y GENITALES

Son lesiones que se caracterizan por una solución de continuidad a nivel superficial que afectan a la mucosa oral y/o a la mucosa genital. Desde el punto de vista topográfico se denomina afección polar cuando las lesiones se presentan solo en una de las mucosas ya sea la oral o bien la genital y se le llama afección bipolar a aquellas úlceras que se encuentran diseminadas en ambas mucosas. Estas úlceras pueden aparecer aisladas (úlceras idiopáticas) o pueden ser parte del espectro clínico de varias enfermedades (pénfigo vulgar, enfermedad de Behcet, lupus eritematoso sistémico, herpes simple y citomegalovirus), por

lo cual se presentan en respuesta a distintos estímulos según su etiología, por ejemplo:

Pénfigo vulgar. En esta entidad existe una alteración inmunológica caracterizada por el depósito de IgG sobre la superficie del queratinocito que origina acantolisis. Clínicamente este fenómeno se manifiesta por ampollas y erosiones en la piel y úlceras en las mucosas oral y genital, estas últimas lesiones suelen persistir en muchos pacientes a pesar del tratamiento con esteroides sistémicos (48).

Enfermedad de Behcet. Este es un complejo multisistémico caracterizado por la presencia de úlceras orales y genitales asociadas a una de las siguientes anormalidades: sinovitis, vasculitis pústular cutánea, uveítis posterior o meningoencefalitis. Su etiología no ha sido aclarada aún, pero se han postulado factores genéticos (asociación con HLA-B51), infecciosos (precipitación de la enfermedad a partir de la infección por herpes virus tipo I, *Streptococcus* y *S pyogenes*) e inmunológicas (anormalidades inespecíficas en la inmunidad celular). Clínicamente son indistinguibles de las úlceras herpéticas o sea son circunscritas, de base eritematosa, de fondo limpio o cubiertas de material fibrinoide, pueden ser únicas o múltiples, de tamaño variable; el dolor puede o no estar presente.

Úlceras orales idiopáticas recidivantes. Son lesiones que afectan la mucosa oral que aparecen en respuesta a un estímulo desconocido, persisten por algún tiempo se resuelven espontáneamente para luego recidivar. Clínicamente son circunscritas de 1 cm de diámetro, el fondo suele estar cubierto por material fibrinoide y el cuerpo de la úlcera está rodeado de un anillo eritematoso, ocasionalmente pueden estar inflamadas y son dolorosas. Las recidivas pueden ser raras o relativamente frecuentes. Su etiología se desconoce, pero algunos estudios acerca de la patogénesis de las aftas reportan la participación de una serie

de reacciones inmunológicas mediadas por células . En la biopsia de tejido lesionado la inmunohistoquímica demuestra la acumulación de células T supresoras / citotóxicas y cuando la úlcera se cura hay aumento de las células T helper inductoras (48).

Úlceras herpéticas. Estas lesiones se presentan como complicación de una infección por herpes virus tipo 1 o 2 a partir de la cual se desencadena un fenómeno inflamatorio persistente con el fin de erradicar las partículas virales del tejido afectado. En pacientes con SIDA se reportó la persistencia de lesiones a pesar de el tratamiento con aciclovir parenteral (31, 32, 33, 34).

1.2 TALIDOMIDA: ANTECEDENTES

La talidomida fue sintetizada en 1954 por Chemie Grunenthal en Alemania; cuatro años después fue comercializada por sus efectos sedantes y se consideró un fármaco inofensivo usándose como antiemético en mujeres embarazadas. En 1960 se reconoció su potencial neuropático y en 1961 su efecto teratogénico por lo que licencia para la venta de este producto fue cancelada en varios países incluyendo Inglaterra; sin embargo en la actualidad la talidomida se sigue empleando en varias partes del mundo (1).

1.2.1 FARMACOLOGIA

La talidomida o alfatalidomidoglutarimida es un derivado del ácido glutámico. está químicamente relacionada con bermegrída y glutetimida.

Después de una dosis oral de 200 mg el fármaco tendrá una concentración plasmática de 1.15 ± 0.2 ug/ml en 4.39 ± 1.27 h. con una vida media de 0.41 ± 1.17 h. El volumen de distribución de la talidomida es de 120.69 ± 45.36 l. En un modelo compartamental se

demostró la concentración plasmática, la absorción (1.7 h), la eliminación (8.7 h) y el rango total de aclaramiento (10.41 l/h). La excreción urinaria fue solo del 0.6% +- 0.22% en 24 h., lo cual indica que la ruta de excreción no es predominantemente renal. No se encontraron metabolitos de talidomida en orina (2).

En cuanto a su metabolismo existen evidencias de que se lleva a cabo a nivel hepático con participación del citocromo P-450 lo cual ha sido confirmado en un estudio multicéntrico (3).

1.2.2 MECANISMO DE ACCION

Se postula que la talidomida tiene efecto inmunomodulador anti-inflamatorio, actúa sobre las células endoteliales y fagocitos; modula la síntesis de citocinas de los linfocitos sanguíneos, particularmente el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) *in vivo* e *in vitro*.

La microscopía intravital ha demostrado que la inducción de la adhesividad en las vénulas postcapilares por lipopolisacáridos también está regulada por talidomida, así este fármaco interfiere con los patrones de migración de los leucocitos y modula al interferón alfa (IF- α), estas parecen ser dos funciones separadas (2).

Los efectos sedantes de la talidomida se deben a su anillo de glutarimida, que semeja al de algunos otros fármacos hipnóticos sedantes que actúan sobre el centro del sueño en el encéfalo (4). Al compararse con otros sedantes hipnóticos tiene la ventaja de que incluso a altas dosis no causa incoordinación o depresión respiratoria (2).

La talidomida prolonga la supervivencia del trasplante en ratones cuando el donador y el receptor han sido tratados previamente con dicho fármaco. También en mandriles y monos rhesus con trasplante renal se ha demostrado inmunodepresión por bajos niveles de eritropoyetina a partir de la administración de talidomida (5).

Cuando se estudiaron cobayos y ratas con encefalomielitis, neuritis alérgica, granulomas no específicos y enfermedad por adyuvantes, la talidomida disminuyó los signos de la enfermedad por adyuvantes, pero no provocó efectos sobre el resto de los modelos experimentales de enfermedad autoinmune (6,7).

Múltiples efectos de la talidomida han sido demostrados tanto *in vivo* como *in vitro*. La quimiotaxis de las células polimorfonucleares preincubadas con talidomida es inhibida, pero cuando el fármaco es utilizado en forma directa en dichas células el efecto no se presenta (8).

En voluntarios sanos la administración de talidomida provocó disminución de las células T ayudadoras y aumento de las células T supresoras (9). Otro de los efectos de la talidomida se ha observado en la producción de FNT- α el cual es inhibido selectivamente al aumentar la degradación de RNAm para FNT- α , sin afectar la producción de interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) y factor estimulante de colonias de macrófagos (10). La talidomida induce específicamente la inhibición de la producción de interferón gama y aumenta la producción de IL-4 e IL-5 en cultivos de células mononucleares de sangre periférica humana (11). En otro estudio se demostró que la talidomida suprimió la activación del virus HIV-1 latente en una línea monocitoide y en células de sangre periférica de 17 pacientes con SIDA (12).

1.3 APLICACIONES TERAPEUTICAS.

El efecto terapéutico de la talidomida ha sido observado en varias series de pacientes con padecimientos como: eritema nodoso leproso en 4522 pacientes (13), prurigo nodular en 16 pacientes (14, 15), prurigo actínico en 124 (16, 17), lupus eritematoso discoide (LED) en 122 pacientes (18, 19, 20, 21), estomatitis aftosa en 175 pacientes (22, 23), enfermedad de Behcet en 29 pacientes (24, 25) y en enfermedad injerto contra huésped en 58 pacientes (26, 27).

1.3.1 ERITEMA NODOSO LEPROSO

En 1967 la Organización Mundial de la Salud dirigió un estudio doble ciego para demostrar la eficacia de la talidomida en eritema nodoso leproso (ENL). Diez años después Sheskin (13) emite un reporte con 4522 casos a nivel mundial donde se presentó el 99% de éxito terapéutico. La talidomida no ha demostrado efecto directo sobre *Mycobacterium leprae*, pero es un medicamento de primera línea para tratar el ENL. Sheskin observó involución de las lesiones de ENL en 3 días con remisión a los 10 días después de la primera toma. Otros signos y síntomas asociados a la reacción leprosa como neuritis, cefalalgia, anorexia, vómito, atralgia, mialgia, orquítis, hepatomegalia y esplenomegalia remiten entre 24 y 48h; las alteraciones en los estudios paraclínicos como leucocitosis y la velocidad de sedimentación globular son normales después de la administración de talidomida. La elevación FNT- α asociada a la de interfeferon-gama (IFN- γ) han sido demostradas en la reacción leprosa tipo ENL, con correlación positiva entre la intensidad del estado inflamatorio y los niveles de FNT- α . Después de la terapia con talidomida los pacientes presentaron disminución del FNT- α , así mismo del infiltrado dérmico de

leucocitos polimorfonucleares, células T y moléculas de adhesión intercelular de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad clase II de los queratinocitos. Además se demostró una disminución selectiva en la concentración de IgM y del número de células T ayudadoras en pacientes con eritema nodoso que tomaron talidomida (28).

1.3.2 PRURIGO NODULAR.

Sheskin (14) en 1975 realizó un reporte preliminar de pacientes con prurigo nodular tratados con talidomida a dosis de 300 a 400 mg diarios con buenos resultados. Van den Broek (15) reportó el seguimiento de pacientes con esta enfermedad quienes fueron tratados con talidomida a dosis de 200 mg/día, presentando remisión del prurito en un periodo de 3 meses. Otros 12 pacientes tratados con talidomida presentaron mejoría del prurito entre 2 y 3 semanas, con resolución de lesiones liquenificadas en algunos meses.

1.3.3 PRURIGO ACTINICO.

Londono (17) trató 34 pacientes con prurigo actínico con talidomida a dosis inicial de 300 mg/día y dosis de mantenimiento de 15 mg/día. Todos los pacientes presentaron buena respuesta entre 19 y 21 días de tratamiento.

Saul, Flores y Novales trataron 25 pacientes con varias formas de la enfermedad a base de talidomida en dosis de 100 y 200 mg/día, por un periodo de 45 a 150 días, con excelentes resultados en 88% de los pacientes tratados, respuesta aceptable en 8% y pobre respuesta en 4% de los enfermos. Un estudio de 15 pacientes seleccionados al azar con prurigo actínico tratados con talidomida a dosis de 100 mg al día durante dos meses, presentaron disminución de los niveles de CD3+ y CD4+ en los primeros 45 días, con elevación de los mismos después de 45 días de suspendido el tratamiento. No se observaron cambios significativos en la cuanta de CD8+ ni en las células B.

1.3.4 LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE.

Los doctores Barba Rubío y Franco González, fueron los primeros en emplear talidomida en lupus eritematoso discoide, revisaron 156 casos y concluyeron que la talidomida tiene un rango de falla de 10%; en la mayoría de los pacientes después de una dosis inicial de 100 a 200 mg/día se presenta mejoría en un periodo de dos semanas; el 75% de los pacientes requieren dosis de mantenimiento de 25 a 50 mg/día. Estos resultados fueron confirmados por Grosshans (16).

1.3.5 ESTOMATITIS AFTOSA.

Mascaro, Lecha and Torras(21) tuvieron éxito con el uso de talidomida en el tratamiento de aftas mucocutaneas necróticas recurrentes empleando de 100 mg/día; el dolor mejoró en tres días y la remisión se presentó entre 7 y 10 días. Grinspan(30) trató 40 pacientes con enfermedad de Sutton (periadenitis mucosa necrótica recurrente) con manifestación aftosa bipolar (oral y genital) con 100 y 300 mg/día por uno a tres meses reportando el 35% de remisiones y 40% de mejoría marcada. La eficacia del uso de la talidomida contra placebo se observó en otro estudio doble ciego controlado en 15 pacientes donde 14 de ellos presentaron remisión de las lesiones y 1 mejoría significativa (31).

Youle et al(32), reportaron curación rápida en úlceras orales de 7 pacientes con SIDA tratados a base de 100 mg/día por 2 semanas. También se han reportado varios casos de pacientes con SIDA y úlceras orogenitales, faríngeas esofágicas y rectales, donde previamente se descartaron infecciones virales, bacterianas, micóticas y por espiroquetas; en estos reportes la dosis de talidomida usada fue de 100 mg/día con un respuesta

dramática a las 2 semanas de tratamiento. En estos estudios el conteo de CD4+ no se modificó después del tratamiento(30-35).

1.3.6 ENFERMEDAD DE BEHCET.

Existen múltiples reportes del éxito de talidomida en esta entidad donde la dosis varía de 200 ó hasta 400 mg/día durante 15 ó hasta 60 días. El tratamiento ha inducido mejoría rápida pero con recaídas frecuentes al suspender el fármaco. Se demostró que en esta entidad durante el tratamiento disminuyen los complejos inmunes circulantes (24-25).

1.3.7 SINDROME DE DESGASTE POR SIDA.

En este síndrome el FNT- α es una de las citocinas responsables de la presencia de fiebre, debilidad, mialgia y caquexia, además juega un papel importante en la activación del HIV tipo 1 latente aumentando la replicación y la carga viral. La talidomida fue utilizada en pacientes con SIDA para el síndrome de desgaste a dosis de 100 mg diarios reportándose mejoría alrededor de 2 semanas de tratamiento en 70% de los casos, en estos reportes se postula que el resultado se debe a la capacidad de la talidomida para inhibir la producción de FNT- α en pacientes con SIDA, con la consecuente disminución de la replicación y la carga viral, dando por resultado mejoría de los pacientes (48).

1.3.8 OTRAS APLICACIONES .

Así mismo la talidomida se ha empleado en el tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped, sarcoidosis, artritis reumatoide, histiocitosis X y pioderma gangrenoso.

1.4 EFECTOS ADVERSOS.

1.4.1 TERATOGENESIS.

El efecto teratogénico de la talidomida sobre la embriogénesis se encuentra bien establecido. El periodo de sensibilidad estimado se encuentra entre los 34 a 50 días después de la concepción; una dosis única de 100 mg durante este tiempo (concentración plasmática de aproximadamente 1 mg/l) es suficiente para producir malformaciones.

El mecanismo de acción de la talidomida sobre la embriopatía es aún desconocido, a pesar de los múltiples estudios realizados en las pasadas tres décadas. En una revisión se proponen 24 mecanismos de acción a nivel bioquímico, celular y organotisular, ocho de ellas han sido actualmente refutadas y las 16 restantes no han sido comprobadas aún.

Se ha observado que la talidomida tiene efecto neurotóxico sobre los nervios sensitivos y motores que se originan en la región lumbosacra en el feto de conejo lo cual tiene serias repercusiones a nivel de todo el organismo principalmente en el desarrollo de las extremidades. La talidomida causa amelia (ausencia de extremidades) o focomelia (alteración en la que las manos o pies parecen insertarse directamente en el tronco), una teoría sugiere que estos defectos pueden ser secundarios a la inhibición del crecimiento de los vasos sanguíneos durante el desarrollo corporal fetal y la organogénesis(36). No se han reportado alteraciones a nivel de sistema nervioso central.

1.4.2 NEUROPATIA PERIFERICA.

Se reportan algunos casos de pacientes tratados con talidomida que presentaron neuropatía periférica descritos como síntomas sensitivos aveces acompañados de debilidad muscular leve o de alteración de la vía piramidal. Aunque la debilidad muscular remitió

rápidamente al suspender el tratamiento, las alteraciones sensoriales mejoraron lentamente(36).

La neuropatía ocasionada por talidomida se caracteriza por dolor y parestesias simétricas de manos y pies, frecuentemente acompañadas de disminución de la sensibilidad, debilidad muscular y calambres, signos de la vía piramidal, así como síndrome de túnel del carpo (36, 37,).

Los cambios electrofisiológicos consisten en neuropatía axonal, que se presenta como disminución de la amplitud del potencial de acción de los nervios sensitivos (nervio sural, mediano y peroneal) con conservación relativa de la velocidad de conducción. El aumento somatosensorial del potencial evocado latente después de la estimulación del nervio sural ha sido vista en pacientes tratados con talidomida y con ausencia de alteraciones clínicas. La histopatología del nervio sural revela disminución selectiva del diámetro de las fibras gruesas de mielina sin desmielinización segmentaria. También se ha observado que al suspender el tratamiento, hay aumento de las fibras cortas lo cual puede ser indicativo de desmielinización (37,38). La incidencia de talidomida sobre la inducción de neuropatía ha sido estimada en varios estudios retrospectivos donde se presentó en el 1% de pacientes tratados por lepra; 70% por prurigo nodular. El desarrollo dosis dependiente de neuropatía ha sido señalado por varios autores, quienes observaron que ésta se presenta con dosis acumuladas de 40 a 50 g, aunque en otros estudios no se presentó la relación entre neuropatía y dicha dosis acumulada (40).

1.4.3 EFECTOS ENDOCRINOS.

La talidomida disminuye la actividad secretoria del tiroides, un efecto común en otros fármacos sedantes, esto puede ser secundario a la reducción de la actividad tiroidea por la inhibición en la producción de la hormona estimulante del tiroides. También se ha reportado hipoglucemia por un aumento de la ACTH a partir de la toma de talidomida. La prolactina es otra hormona de la que se ha demostrado elevación durante el tratamiento con talidomida (39).

1.4.4 OTROS EFECTOS.

Los efectos adversos reportados son somnolencia, debilidad, constipación, xerostomía, eritema acral y palmar, incremento del apetito, disminución de la libido, edema, náusea, prurito, anormalidades menstruales y galactorrea. Reacciones como eritrodermia o exfoliación han sido ocasionalmente reportadas. Raramente se han reportado vasculitis alérgica y púrpura trombocitopénica. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con mayor frecuencia en pacientes con SIDA que recibieron talidomida (41,42.43.44).

1.5 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.

La talidomida aumenta el efecto de barbitúricos, alcohol, clorpromazina y reserpina, además antagoniza la acción de histamina, serotonina, acetilcolina y prostaglandinas (45).

CAPITULO 2

2. DESARROLLO DE LA INVESTIGACION

2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Es útil la talidomida en el tratamiento de úlceras orales y genitales de cualquier etiología, que hayan sido refractarias a tratamientos convencionales?

;

;

;

;

;

;

;

2.2 HIPOTESIS.

La talidomida es útil en el tratamiento de úlceras orales y genitales de cualquier etiología que hayan tenido falla terapéutica con tratamientos convencionales.

2.3 OBJETIVO.

Evaluar la eficacia de talidomida en el tratamiento de úlceras orales y genitales de cualquier etiología, refractarias a tratamientos convencionales.

2.4 MATERIAL, PACIENTES Y METODO.

2.4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.

Cohorte retrolectiva.

2.4.2 UNIVERSO DE TRABAJO

Se estudiaron pacientes vistos en la consulta externa de dermatología y micología médica atendidos durante 1997 con el diagnóstico de úlceras orales y genitales o ambas, de cualquier etiología, que después de haber recibido tratamiento convencional no presentaron mejoría de las lesiones y posteriormente se les suministró talidomida.

2.4.3 DESCRIPCION DE VARIABLES.

Variable independiente: talidomida a dosis de 100 mg

talidomida a dosis de 200 mg

Variable dependiente: respuesta clínica de las úlceras orales y genitales.

2.4.4 DESCRIPCION OPERATIVA.

a) La talidomida es un medicamento inmunomodulador. Se presenta en tabletas de 100 mg. La dosis usual es de 100 o 200 mg, por lo cual en este estudio se evaluaron ambas dosis.

b) Las úlceras orales y genitales son lesiones caracterizadas por solución de continuidad que en estos casos se presentan a nivel de la superficie de dichas mucosas con pérdida de tejido, suelen manifestarse en varias enfermedades como el pénfigo vulgar, enfermedad de Behcet, lupus eritematoso sistémico, herpes simple, citomegalovirus o como úlceras orales y genitales idiopáticas o asociadas a SIDA. Las lesiones suelen ser superficiales, circunscritas, de diámetro, número y forma variable.

Son úlceras que no mejoran, ni remiten a pesar de haber sido manejadas en base a su etiología con tratamiento convencional y en algunos casos por largos periodos. Las úlceras en su mayoría son muy dolorosas e incómodas y tienen repercusión variable sobre la vida de el paciente, desde el impacto sobre sus actividades diarias, depresión y hasta desnutrición secundaria. En estas lesiones se evaluó el efecto terapéutico de la talidomida en base a los siguientes cambios clínicos que fueron anotados en la hoja de recolección de datos: 1) tiempo de evolución con talidomida (I. de 1 a 4 semanas; II. de 2 a 6 meses; III. de 7 meses a 1 año; IV mas de un año); 2) topografía (I. polar: boca o genitales y II. bipolar: boca y genitales); 3) número de lesiones (en número ascendente según el número de lesiones), 4) tamaño de cada lesión (I. 1 a 4 mm; II. 5 mm a 1 cm; III. 1 cm y mas), 5) presencia de dolor (I. sin dolor, II dolor leve, III dolor moderado, IV dolor severo). Al final del tratamiento se consideró como éxito terapéutico la completa remisión de las lesiones y como falla terapéutica la presencia de al menos una lesión o la recidiva de lesiones durante los 6 primeros meses después del tratamiento.

c) Los resultados fueron evaluados por los médicos dermatólogos adiestrados en el llenado de la hoja de datos del protocolo (ANEXO 1).

2.4.5 SELECCIÓN DE LA MUESTRA.

Criterios de selección.

- Criterios de inclusión:

Pacientes adultos de ambos sexos que acudieron a la consulta externa de dermatología, presentando al menos una úlcera ya sea en la mucosa bucal, genital o en ambas localizaciones con resistencia al tratamiento convencional previo o sea cualquiera de los esquemas terapéuticos con los siguientes fármacos: prednisona de 5 a 30 mg diarios, dapsona 100 mg diarios, colchicina 1 mg diario por 6 semanas, así como trimetoprim 160 mg con sulfametoxazol 800 mg diarios, tetraciclinas 750 mg a 1 gr./día por al menos 7 días; aciclovir 1 gr. /día por al menos 5 días.

Mujeres no fértiles.

- *Criterios de no inclusión:*

Mujeres embarazadas.

Pacientes con neuropatía periférica de cualquier etiología.

- *Criterios de exclusión:*

Efectos adversos severos (desarrollo de neuropatía periférica durante el tratamiento)

2.5. PROCEDIMIENTO.

Se revisaron los expedientes de aquellos pacientes con diagnóstico ya establecido de úlceras orales y/o genitales, de cualquier etiología, que presentaron al menos una lesión que no respondió a los tratamientos convencionales (medicamentos en base a etiología) durante el año de 1997. El diagnóstico lo confirmó un médico dermatólogo de

este hospital, en base a la apariencia clínica de las lesiones (ya mencionadas en la descripción operativa) y estudio histopatológico e inmunológico cuando fue necesario. En el caso de las mujeres que requirieron tratamiento con talidomida estas se encontraban fuera de la edad reproductiva (mayores de 50 años) o histerectomizadas . Los pacientes suspendieron fármacos sistémicos (como esteroides, dapsona, colchicina, tetraciclinas y TMP Y SMZ) al menos 15 días antes de iniciar el tratamiento con talidomida, los fármacos tópicos se suspendieron por lo menos 2 días antes del inicio del tratamiento.

Se manejaron 2 grupos de pacientes a quienes se les indicaron 100 y 200 mg diarios de talidomida al azar. A cada paciente se le informó sobre los efectos adversos que pudieran presentarse durante el tratamiento, los cuales se enlistan a continuación: somnolencia, mareo, constipación, calambres, disminución de la libido, aumento del apetito, edema bimalleolar, xerostomía, cefalea, cambios en el carácter, parestesias distales y / o alteraciones sensoriales o motoras (ANEXO II).

El tratamiento se suspendió cuando se presentaron datos clínicos de neuropatía periférica, asociados a una prueba de electromiografía anormal.

En su primera visita los pacientes fueron explorados por un dermatólogo del servicio quien se encargó de anotar las características de las lesiones en la hoja de datos (ANEXO I) y tomó reporte iconográfico de las lesiones. La prescripción de talidomida la realizó el dermatólogo a cargo del paciente: 5 pacientes (grupo I) recibieron 100 mg diarios por vía oral y otros 5 pacientes más (grupo II) 200 mg diarios por vía oral. Para el control del medicamento solo se entregó al paciente el número de tabletas necesario para cada periodo de dos semanas (grupo I: 14 tabletas por cita, grupo II: 28 tabletas por cita); posteriormente los enfermos se citaron a la 2ª, 3ª, 4ª, y 6ª semana de tratamiento para su

seguimiento, en dichas visitas se exploraron nuevamente, se registraron las características de las lesiones (hoja de evolución) y se tomó registro iconográfico. Al finalizar el tratamiento los pacientes se citaron dos meses después para evaluar su estado y finalmente a los 6 meses.

2.6. ANALISIS ESTADISTICO.

Las frecuencias se analizaron con la prueba de χ^2 .

2.7 CONSIDERACIONES ETICAS.

Se sometió a revisión por el comité de investigación local.

2.8 RECURSOS PARA EL ESTUDIO.

■ Recursos humanos: participaron médicos dermatólogos del Servicio de Dermatología y Micología Médica de HE CMN Siglo XXI.

■ Recursos materiales: expedientes del archivo del hospital de especialidades CMN Siglo XXI, acervo fotográfico del servicio de dermatología de dicho hospital.

CAPITULO 3

3. RESULTADOS.

3.1 EDAD Y SEXO.

De 10 pacientes tratados 7 fueron mujeres y 3 hombres, con edades que oscilaron entre 19 y 66 años, con una media de 42.8 años de edad (tabla 1).

Tabla 1. Distribución de pacientes con úlceras orales y/o genitales

PACIENTE	EDAD	SEXO
1	F	50
2	F	51
3	F	42
4	F	54
5	F	54
6	F	54
7	M	66
8	F	39
9	F	35
10	F	52

3.2 TIPOS CLINICOS Y EVOLUCION.

La topografía más frecuente fue de tipo bipolar o sea la presencia de úlceras en mucosa genital y oral (4 pacientes), seguida de la polar en boca (3 pacientes) y la afección polar en genitales (3 pacientes). El número de lesiones registradas por paciente fue de 1 a 5 con una media de 2.5 lesiones. El tiempo de evolución de la dermatosis antes del tratamiento con talidomida fluctuó entre 2 a 29 meses. En 6 casos las úlceras se presentaban en forma de brotes, con tiempo de remisión de 2 a 3 semanas y en 4 casos la evolución fue persistente (tabla 2).

Tabla 2. Características de las lesiones

PACIENTES	TOPOGRAFIA	NUMERO DE LESIONES	TIEMPO DE EVOLUCION PRETRATAMIENTO
1	Oral	3	29 meses**
3	Genital	4	2 meses**
5	Oral	2	3 meses**
7	oral y genital	2	2 meses*
9	Genital	1	4 meses*
	Oral	1	2 meses*

*Evolución persistente. ** Evolución crónica por brotes.

3.3 TRATAMIENTO PREVIO (tabla3).

Los tratamientos previos al uso de talidomida fueron indicados en base a la etiología de las úlceras, en algunos casos durante un periodo mayor a los esquemas habituales (paciente 3, 7 y 9).

Las dosis empleadas fueron las adecuadas para el caso de los tratamientos sistémicos, entre estos predominaron los antivirales, solo a un paciente se le administró antibiótico y a otros dos dapsona cuando la prednisona había fallado.

En tres pacientes el tratamiento fue sintomático. En dos pacientes el tratamiento fue tópico y sistémico. Ninguno de estos fue efectivo.

Tabla 3. Diagnóstico y tratamiento previo

PACIENTE	DIAGNOSTICO	TRATAMIENTO PREVIO
1	Pénfigo vulgar	Prednisona 10mg/día 23 semanas
3	Ulceras orales y genitales crónicas Ulceras herpéticas genitales/LES	Prednisona 10mg/día 23 semanas Aciclovir 1g/ día 14 días
5	Ulceras orales y genitales crónicas Aftosis/ artritis reumatoide	Prednisona 10mg/día 23 semanas Corteza de encino y difenhidramina colutorios por 3 meses
7	Ulceras herpéticas y genitales/SIDA Ulceras orales y genitales/linfoma	Aciclovir 1g/día 14 días Corteza de encino TMP/SMX 160/800 mg día/1 mes
9	Ulceras orogenitales idiopáticas Ulceras genitales herpéticas/SIDA	Prednisona 10mg/día 23 semanas Aciclovir 1 gr día v.o 21 días
10	Ulceras orales idiopática/ SIDA	permanganato de potasio sediluvios

3.4 DOSIS DE TALIDOMIDA.

Las dosis de talidomida empleadas fueron de 100 mg (5 pacientes) y 200 mg (5 pacientes) en base a la severidad de la dermatosis y al tiempo de evolución. El tratamiento duró entre 10 y 30 días, con promedio de 19.2 días (tabla 4).

3.5 CURACION Y RECIDIVA.

Tomando en cuenta los parámetros clínicos se obtuvo curación de las úlceras en 90% de los pacientes al finalizar el tratamiento (9 pacientes).

En tres pacientes se presentaron recidivas, dos fueron del grupo de 100 mg y uno del grupo de 200 mg.

El tiempo de remisión mas corto fue de 10 semanas postratamiento y el mas prolongado de 12 semanas.

En el resto de los pacientes no se observaron recidivas en el seguimiento a 6 meses (tabla 4).

Tabla 4. Seguimiento

PACIENTE (clonidina 100mg)	TIEMPO DE TX (días)	EFEECTO (transmisión sí/no)	RECIDIVA (semanas postratamiento)
1	20	no	no
2	10	sí	sí/12 sem
3	25	sí	no
4	21	sí	no
5	10	sí	sí/10 sem
6 (clonidina 200mg)	11	sí	no
7	10	sí	no
8	10	sí	no
9	10	sí	sí/12 sem
10	22	sí	no

3.6 EFECTOS ADVERSOS.

Solo un paciente presentó neuropatía periférica desde el tercer día de tratamiento, dado que la paciente era foránea el tratamiento se suspendió a los 10 días (en su primer visita), para entonces las lesiones estaban en fase de remisión. El resto de los efectos adversos (cefalea, somnolencia, incremento del apetito y constipación) no ameritaron la suspensión de la talidomida ya que no fueron constantes (tabla 5).

Tabla 5. Efectos adversos

Efecto	Talidomida 100 mg	Talidomida 200 mg
Cefalea	0	1
Somnolencia	0	0
Constipación	1	0
Incremento del apetito	0	1
Xerostomía	0	0
Dolor gástrico	0	0
Neuropatía periférica	0	0

CAPITULO 4

4. DISCUSION.

Los resultados obtenidos en este estudio confirman lo mencionado en reportes de casos de pacientes con aftas orales y/o genitales resistentes a tratamiento y en estudios abiertos previos de pacientes con estomatitis aftosa donde la talidomida es eficaz (30, 31, 32, 33, 34, 46). En nuestra serie se observaron dos tipos de pacientes según su diagnóstico: aquellos con una enfermedad previa ya sea de origen viral o autoinmune, que posteriormente presentaron úlceras orales y/o genitales como parte de la evolución natural del padecimiento, pero con tendencia a la cronicidad (úlceras por herpes virus, úlceras orales en una paciente con LES y una paciente más con AR), el otro tipo de pacientes presentaban la enfermedad en forma primaria (úlceras orogenitales idiopáticas) (tabla 3). En todos los casos la respuesta al tratamiento convencional en base a etiología fue nula. El éxito terapéutico con talidomida fue mayor en aquellos pacientes tratados con dosis de 200 mg durante 2 semanas (4 de 5 pacientes) a pesar de que estos eran portadores de lesiones severas y persistentes que aquellos del grupo de 100 mg , esto indica que posiblemente la dosis adecuada para esta enfermedad sea de 200 mg. En los pacientes con recidivas el tiempo de remisión fue mayor con talidomida que con el tratamiento que habían empleado anteriormente. dichas recidivas también fueron manejadas con 200 mg de talidomida requiriendo menos de dos semanas de tratamiento para la remisión de las lesiones: por lo tanto la talidomida también podría emplearse en aquellos casos recidivantes valorando el riesgo beneficio para el paciente. La frecuencia de efectos adversos fue mínima en comparación a los reportados en pacientes con otros padecimientos y tratamiento

prolongado de talidomida (13). En nuestra serie no hubo diferencias significativas entre la dosis y la presentación de efectos adversos.

La talidomida es un fármaco que puede emplearse como alternativa terapéutica en pacientes con úlceras orales y/o genitales de diversa etiología, recalcitrantes; sin embargo se requiere de estudios comparativos, controlados con series grandes, para poder establecer su eficacia en este padecimiento. Es importante destacar que la administración de talidomida en mujeres en edad reproductiva requiere de un adecuado control de la fertilidad.

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE DEL PACIENTE :

FILIACION:

EDAD:

SEXO:

DX:

TRATAMIENTOS PREVIOS:

TIEMPO DE EVOLUCION:

I. de 1 a 4 semanas II. de 2 a 6 meses III. de 7 meses a 1 año IV. mas de un año

TOPOGRAFIA: I. boca o genitales (polar) II. boca y genitales (bipolar)

NUMERO DE LESIONES (en número ascendente según el número de lesiones)

TAMAÑO DE CADA LESION.

I. 1 a 4 mm II. 5 mm a 1 cm III. 1 cm y mas

SINTOMAS. (DOLOR)

I. sin dolor II. dolor leve III. dolor moderado IV. dolor severo.

INICIO DEL TRATAMIENTO FECHA:

DOSIS DE TALIDOMIDA:

SEGUIMIENTO

A.SINTOMAS (DOLOR) 2ª semana 4ª semana 6ª semana 2 meses 6 meses

ANEXO II.

EFECTOS ADVERSOS

<u>EFECTO</u>	<u>2ª. SEMANA</u>	<u>4ª. SEMANA</u>	<u>6ª. SEMANA</u>
Somnolencia			
Constipación			
Cefalea			
Xerostomía			
Modificaciones del estado de ánimo			
Mareo			
Nausea			
Incremento del apetito			
Edema distal			
Dolor gástrico			
Disminución de la libido			

BIBLIOGRAFIA

1. MellinGW, Katzenstien M. The saga of thalidomide: neuropathy to embryopathy, whit case reports and congénital abnormalities. *N Engl J Med* 1962;23: 1184-90
2. Somers GF. Pharmacological properties of thalidomide (alpha -phtalimido glutarimide) a new sedative hypnotic droug. *Br J Pharmacol* 1960; 15:111-16
3. Braun AG, Harding FA, Weinreb SL. Teratogen metabolism : thalidomide activation is mediated by cytochrome P-450. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986;82:175-9
4. Koch HP. Thalidomida and congeners as anti-inflammatory agents. *Prog Med Chem* 1985;22:165-242
5. Murphy GP, Mirand EA, Groenewald JG, et al. Erythropoietin release in renal allografted baboons, with and without immnosuppression. *Invest Urol* 1970;7:271-82
6. Gohman-Yahr M, Requena MA, Vallacalle-Suegart E, et al Autoimmune diseases and thalidomide : I adjuvant disease, experimental allergic encephalomyelitis and experimental allergic neuritis of de guinea pig. *Int J Lepr* 1972;40:133-41
7. Gohman-Yahr M, Requena MA, Vallacalle-Suegart E, et al. Autoimmune diseases and thalidomide: II adjuvant disease, experimental allergic encephalomyelitis and experimental allergic neuritis of the rat. *Int J Lepr* 1974; 42: 266-75
8. Faure M, Thivolet J, Gaucherand M. Inhibition of PMN leukocytes chemotaxis by thalidomide. *Arch Dermatol Res* 1980; 269:275-80
9. Gad SM, Shannon EJ, Krotoski WA, et al. Thalidomide induces imbalances in T-lympocyte sub-populations in the circulating blood of healthy males. *Lepr Rev* 1985; 56 :35-9

10. Sampaio EP, Sarno EN, Galilly R, et al. Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor alfa production by stimulated human monocytes. *J Exp Med* 1991;173:699-703
11. McHugh SM, Rifkin IR, Deighhton J et al. The immunosuppressive drug thalidomide induces T helper cell type 2 (Th2) and concomitantly inhibits Th1 cytokine production in mitogen and antigen - stimulated human peripheral blood mononuclear cell cultures. *Clin Exp Immunol* 1995;99:160-7
12. Makonkawkeyoon S, Limson -Pobre RNR, Moreira AL, et al. Thalidomide inhibits the replicati3n of human immunodeficiency virus type I. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:4082-5
13. Sheskin J. The treatment of lepra reaction in lepromatuous leprosy: fifteen years experience whit thalidomide. *Int J Dermatol* 1980;19:318-22
14. Sheskin J. Zur Therapie der prurigo nodularis hyde mit thalidomid. *Hautarzt* 1975;26:215-7
15. Van den Broek H Treatment of prurigo nodularis with thalidomide. *Arch Dermatol* 1980;116:571-2
16. Grosshans E, Illy G. Thalidomide therapy for inflammatory dermatoses. *Int J Dermatol* 1984;23:598-02
17. Londono F. Thalidomide in treatment of actinic prurigo *Int J Dermatol* 1973;12:326-8
18. Lowell CR, Hawk JLM, Calnan CD, et al. Thalidomide in actinic prurigo. *Br J dermatol* 1983;108:46-71
19. Knop J. Bonsmann G, Happle R, et al. Thalidomide in the treatment of discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1983;108:461-6

20. Bessis D, Guillot B, Monpoint S, Thalidomide for systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1992;339:549-50
21. Mascaro JM, Lecha M, Torras H. Thalidomide in the treatment of recurrent necrotic, and giant mucocutaneous aphthae and aphthosis (letter). *Arch Dermatol* 1979;115:636-7
22. Peterson DL, Georghiou PR, Allworth AM et al. Thalidomide as treatment of refractory aphthous ulceration related to human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1995;20:250-4
23. Saylan T, Saltik I. Thalidomide in the treatment of Behcet syndrome (letter). *Arch Dermatol* 1982; 118:536
24. Jorizzo JL, Schmalsteig FC, Solomon AR. Thalidomide effects in Behcet syndrome and pustular vasculitis. *Arch Intern Med* 1986;146:878-81
25. Lim SH, MC Whannell A, Vora AJ, et al. Successful treatment with thalidomide of acute graft-versus host disease after bone-marrow transplantation (letter). *Lancet* 1988; 1:117
26. Wogelsang GB, Farmer ER, Hess AD, et al. Thalidomide for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 1992 ; 326:1055-58
27. Tseng S, Pak G, et al. Rediscovering thalidomide: A review of its mechanism of action, side effects, and potential uses. *J Am Acad Dermatol* 1996, 35; 969-79
28. Shannon EJ, Mirand RO, Morales MJ , et al. Inhibition of the novo IgM antibody synthesis by thalidomide as a relevant mechanism of action in leprosy. *Scand J immunol* 1981;13:553-62
29. Saul A, Flores O, Novales J. Polymorphous light eruption: treatment with thalidomide. *Australas J Dermatol* 1976; 17:17-21

30. Grispan D. Significant response of oral aphthosis to thalidomide treatment. *J. Am Acad Dermatol* 1985;12:85
31. Jenkins JS, Allen BR, Maurice PD, et al. Thalidomide in severe orogenital ulceration. *Lancet* 1984; 2: 1424-27
32. Youle M, Clarbour J, Farthing C, et al Treatment of resistant aphthous ulceration with thalidomide in patients positive for HIV antibody. *Br Med J* 1989;298:432
33. Gorin I Vilette B. Gehann P. Thalidomide in hyperalgetic pharyngeal ulceration of AIDS (letter). *Lancet* 1990;335:1343.
34. Radeff B, Kuffer R. Samson J. Recurrent aphthous ulcer in patients infected with human immunodeficiency virus: successful treatment with thalidomide *J. AM Acad Dermatol* 1990;335:1343
35. Ryan J, Colman J, Pedersen J, et al. Thalidomide to treat esophageal ulcer in AIDS (letter). *N Engl J Med* 1992;327:208-9
36. De Long RU. A quantitative ultrastructural study of motor and sensory lumbosacral nerve roots in the thalidomide treated rabbit fetus. *J Neuropathol Exp Neurol* 1990;49:564-81
37. Ochonisky S, Verroust J, Bastuji-Garin S, et al. Thalidomide neuropathy incidence and clinicoelectrophysiologic findings in 42 patients. *Arch Dermatol* 1994;130:66-9
38. Fuller GN, Jacobs JM, Guilof RJ. Thalidomide, peripheral neuropathy and AIDS. *Int J STD AIDS* 1991; 2:369-70
39. Locker D, Superstine E, Sulman FG. The mechanism of the push and pull principle VIII, endocrine effects of thalidomide and its analogues. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1971; 194:39-55.

**ESTA TESIS
DEBE
SALIR DE LA
BIBLIOTECA**

40. Fullerton PM, O Sullivan DJ. Thalidomide neuropathy: a clinical, electrophysiological, and histological follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1968;31:543-51
41. Revuz J. Actualite du thalidomide *Ann Dermatol Venerol* 1990; 117:313-21
42. Salafia A. Kharkar RD. Thalidomide and exfoliative dermatitis. *Int J Lepr* 1988;56:625.
43. Beilsa I, Teixido J. Ribera M et al. Erythrodermia due thalidomide: report of two cases. *Dermatology* 1994;189:179-81
44. Williams I, Weller IVD, Malin, A et al. Thalidomide hypersensitivity in AIDS. *Lancet* 1991;337:436-7
45. Gunzler V. Thalidomide in human immunodeficiency virus (HIV patients) a review of safety considerations. *Drug Saf* 1992;7:116-34.
46. Revuz J, Guillaume C, Janier M, et al. Crossover study of thalidomide vs placebo in severe recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol* 1990; 126:923-927
47. Makonkawkeyoon S, Limson-Pobre RNR, Moreira AI, et al. Thalidomide inhibits the replication of human immunodeficiency virus tipo 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:59744-8
48. Fitzpatrick Thomas B et al: *Dermatology in general medicine*. Vol 1-2. 4th. ed Mc Graw-Hill ,inc 1993