



11212  
28

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SERVICIO DE DERMATOLOGÍA Y MICOLOGÍA MÉDICA.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

TRATAMIENTO DE LA REACCIÓN INJERTO-CONTRA-HUÉSPED CRÓNICA  
CUTÁNEA CON TALIDOMIDA.

## TESIS DE POSGRADO QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA

Presenta

GUILLERMO SOLÍS LEDESMA

DIRECTORA DE TESIS:

DRA. ADRIANA ELIZABETH ANIDES FONSECA

CO-ASESOR:

DR. ENRIQUE GÓMEZ MORALES

Autorizo a la Dirección General de Edición  
UNAM a difundir en formato electrónico el  
contenido de mi trabajo.

MEXICO, D.F. NOMBRE: Guillermo Solís  
Ledesma

2003



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

FECHA: 17 Marzo 2003  
FIRMA: Guillermo Solís

A



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. ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES.**

Jefe de Enseñanza e Investigación.

Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez"

Centro Médico Nacional Siglo XXI.

---

**DRA. ADRIANA ELIZABETH ANIDES FONSECA**

Jefe del Servicio de Dermatología y Micología Médica.

Profesora Titular del Curso de Posgrado en Dermatología.

Directora de Tesis.

Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez"

Centro Médico Nacional Siglo XXI.

---

**DR. ENRIQUE GÓMEZ MORALES.**

Responsable de la Unidad de Trasplante de Médula Ósea

Médico de base del servicio de Hematología

Asesor de Tesis.

Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez"

Centro Médico Nacional Siglo XXI.

---

DELEGACION 3 BUREAU  
CGSP DE MEXICO  
20 FEB 2004  
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1

## CONTENIDO

RÚBRICAS . . . . .	.1
ÍNDICE. . . . .	.3
LISTA DE CUADROS Y FIGURAS . . . . .	.5
ABREVIATURAS . . . . .	.6
AGRADECIMIENTOS . . . . .	.7
DEDICATORIA . . . . .	.8
RESUMEN . . . . .	.9
BIBLIOGRAFÍA . . . . .	.66
ANEXOS. . . . .	.72

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## ÍNDICE

1. Antecedentes.....	11
1.1 Trasplante de médula ósea.....	11
1.2 Enfermedad injerto-contra-huésped.....	15
1.2.1 EICH aguda.....	16
1.2.2. EICH crónica.....	21
1.2.3 Fisiopatología de la EICH.....	27
1.2.4 Profilaxis de la EICH.....	30
1.2.4. Tratamiento de la EICH.....	31
1.3 Talidomida.....	33
1.4. Talidomida en EICH.....	38
2. Talidomida en RICH crónica cutánea.....	40
2.1 Justificación.....	40
2.2 Planteamiento del problema.....	41
2.3 Hipótesis.....	41
2.4 Objetivos.....	41
2.4.1 Objetivo principal.....	41
2.4.2 Objetivos secundarios.....	41
2.5 Material y métodos.....	42
2.5.1 Diseño del estudio.....	42
2.5.2 Criterios de selección.....	42
2.5.3. Intervenciones. Talidomida.....	44

TESIS CON  
FALLA DE CÍGEN

<b>2.5.4 Metodología.....</b>	<b>45</b>
<b>2.6 Resultados.....</b>	<b>49</b>
<b>3. Discusión: análisis y conclusiones.....</b>	<b>62</b>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

Edad y sexo de los pacientes del estudio (TABLA 1). . . . .	53
Características de los pacientes (pretrasplante), régimen de condicionamiento y refuerzo de linfocitos del donador (TABLA 2). . . . .	54
Datos de EICH y RICH de los pacientes(TABLA 3) . . . . .	55
Parámetros antes y después del tratamiento con talidomida (TABLA 4). . . . .	56
Tratamiento utilizado para EICH (incluyendo talidomida) (TABLA 5) . . . . .	57
RICH crónica cutánea esclerodermoide. (figuras 1,2,3) . . . . .	58
RICH crónica cutánea liquenoide (figuras 4-16) . . . . .	59, 60, 61

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## ABREVIATURAS.

AUDC: Ácido ursodesoxicólico.

CD: Cluster designation.

CyA: Ciclosporina A.

EICH: Enfermedad injerto-contrahuésped.

GEI: Gastroenteritis infecciosa.

HLA: Human leukocyte antigens (complejo mayor de histocompatibilidad).

IL: Interleucina.

IVRA: Infección de vías respiratorias altas.

LLA: Leucemia linfoblástica aguda.

LMA: Leucemia mieloblástica aguda.

PUVA: Psoraleno- ultravioleta A.

RICH: Reacción injerto-contrahuésped.

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

TEP: Tromboembolia pulmonar.

Th: T helper (linfocito T auxiliar).

TMO: Trasplante de médula ósea.

TNF: Factor de necrosis tumoral.

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



**AGRADECIMIENTOS.**

**A LA DRA. ADRIANA E. ANIDES FONSECA.**

**Por darme la motivación y el impulso necesario para cristalizar este proyecto**

**AL DR. ENRIQUE GÓMEZ MORALES.**

**Por el apoyo vital para la realización de este trabajo.**

**A LOS DOCTORES:**

**ALFREDO ARÉVALO, LILIANA SERRANO, ROBERTO BLANCAS, AARÓN  
VÁZQUEZ.**

**Por las enseñanzas y el tiempo valiosos que han compartido en mi  
formación profesional y humana.**

**A LA DRA. CLAUDIA CALDERÓN CORTÉS.**

**Por todas las atenciones gratuitas para dar forma a esta tesis.**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## DEDICATORIAS

A DIOS:

**Aunque marche por la oscuridad**

**Nada he de temer**

**Porque tú conmigo vas**

**Mi Pastor que me hace sosegar.**

**A MIS PADRES, GUILLERMO Y TERESA:**

**Con amor y orgullo. Su apoyo fue indispensable en la realización del sueño  
que hoy es palpable.**

**A MIS HERMANOS: GUSTAVO, PATRICIA, CARLOS, TERESA, HÉCTOR Y  
MARCO.**

**Con todo mi cariño fraterno. Son la chispa de mi vida.**

**A MIS COMPAÑEROS DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA 2-A Y CENTRO  
MEDICO SIGLO XXI.**

**Con afecto correspondido. Gracias por darme su camaradería y por estar  
juntos en todo momento.**

TEMAS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESUMEN

El trasplante de médula ósea consiste en la infusión de células tallo hematopoyéticas en un receptor que lo requiere como tratamiento para padecimientos hematológicos graves o como terapia adyuvante en el tratamiento del cáncer; en los primeros puede ser un tratamiento curativo. Sin embargo, con frecuencia se complica con desarrollo de enfermedad injerto contra huésped, que resulta del ataque de las células inmunocompetentes del donador contra los tejidos del receptor, principalmente piel, mucosa gastrointestinal e hígado. La enfermedad tiene dos formas clínicas principales basadas en su tiempo de evolución: aguda y crónica. La forma crónica se asocia a morbilidad y mortalidad considerables; afecta a otros órganos además de los mencionados en especial pulmones. El tratamiento con inmunosupresores produce respuestas clínicas en más de la mitad de los pacientes con enfermedad injerto contra huésped; para los pacientes que no responden se han utilizado varios tratamientos. La talidomida se ha utilizado principalmente como terapia de rescate, demostrando en los primeros estudios respuestas clínicas y aumento en la supervivencia. Se realizó el presente estudio para determinar la utilidad de la talidomida en el tratamiento de la reacción injerto contra huésped crónica.

Se incluyeron 5 pacientes, 3 de ellos presentaban leucemia granulocítica crónica, un paciente presentaba leucemia mieloblástica aguda y otro leucemia linfoblástica aguda. Todos los pacientes recibieron células tallo circulantes del donador y presentaban EICH crónica extensa. 3 pacientes presentaron EICH crónica progresiva, 1 de ellos quiescente y uno de novo. 4 pacientes presentaron EICH cutánea liquenoide y uno la forma esclerodermoide. La dosis empleada de talidomida fue de 100 a 300 mg al día. Todos los pacientes reportaron alguna mejoría en las lesiones cutáneas o mucosas. Ningún paciente tuvo aclaramiento total de las lesiones. No hubo cambios en el estado funcional durante el

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

tiempo de tratamiento. Cuatro pacientes tuvieron que discontinuar el tratamiento por efectos adversos (neuropatía), un paciente suspendió el tratamiento tras un largo periodo de administración del fármaco. En resumen, la talidomida es un tratamiento útil para el tratamiento de la RICH cutánea, sin embargo, se deben vigilar cuidadosamente los efectos secundarios; en especial la neuropatía. Además, los datos encontrados en los pacientes sugieren causas de polineuropatía distintas a la talidomida.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## ANTECEDENTES.

### TRANSPLANTE DE MÉDULA ÓSEA.

El trasplante de médula ósea (TMO) es una terapia que ha evolucionado en las últimas 4 décadas, que actualmente se utiliza para corregir una gran variedad de padecimientos. Implica la transferencia de células tallo de médula ósea sana a pacientes en quienes la médula ósea ha sufrido ablación en el tratamiento de malignidad, daño por exposición a radiación, o es inadecuada debido a causas congénitas o adquiridas (1,2).

### INDICACIONES.

A continuación se muestran las principales indicaciones de esta terapia: la lista no es exhaustiva y continuamente surgen nuevas indicaciones.

#### ENFERMEDADES NO MALIGNAS

##### ADQUIRIDAS.

Anemia aplásica.

Aplasia pura de eritrocitos.

Hemoglobinuria paroxística nocturna.

Histiocitosis de células de Langerhans

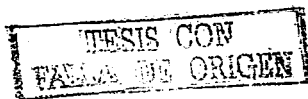
##### CONGÉNITAS.

Defectos hematológicos: anemia de Fanconi, talasemias, anemia de células falciformes, enfermedad granulomatosa crónica, neutropenia congénita, porfiria eritropoyética congénita.

Inmunodeficiencias: inmunodeficiencias combinadas severas, síndrome de Wiskott-Aldrich, enfermedad de Chediak-Higashi, síndrome linfoproliferativo ligado al X.

Osteopetrosis

Mucopolisacaridosis



## Mucopolipidosis

Enfermedades lisosomales: síndrome de Lesch-Nyhan, enfermedad por almacenamiento del glucógeno tipo IIa, enfermedad de Gaucher.

## ENFERMEDADES MALIGNAS

Leucemias: aguda no linfoblástica, aguda linfoblástica, mielocítica crónica, linfocítica crónica.

Linfomas: no Hodgkin (grado intermedio o alto), enfermedad de Hodgkin.

Discrasias de células plasmáticas: mieloma múltiple.

Tumores sólidos: cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer testicular.

## Fenómeno injerto-contra-tumor o leucemia.

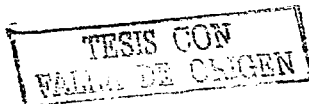
Una consecuencia beneficiosa de la enfermedad injerto contra huésped es el efecto injerto contra tumor o contra leucemia. Buscando este efecto, aquellos pacientes que no presentan enfermedad injerto contra huésped reciben inmunosupresores para estimular la enfermedad injerto contra huésped o infusión de linfocitos del donador obtenidos por linfocitoféresis.

## **TIPOS DE TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA.**

Existen 3 tipos de TMO que difieren dependiendo de la fuente de células tallo:

- Trasplante autólogo: la médula ósea se recolecta del propio paciente. Cuando el paciente tiene una enfermedad maligna debe "purgarse" de células cancerosas antes de usarse.
- Trasplante singénico: el donador de médula ósea es un gemelo idéntico.
- Trasplante alogénico: la médula ósea es de otra persona. Se puede obtener de la sangre periférica previa movilización de las células madre hematopoyéticas, o bien aspirarse de hueso. Otras fuentes de estas células son hígado fetal (de disponibilidad limitada) y sangre del cordón.

**Principios del trasplante exitoso.**



1. Las células hematopoyéticas obtenidas de la médula del donador o de otras fuentes pueden ser infundidas en el sistema venoso e injertarse en el microambiente hematopoyético del receptor. Además de obtener la cantidad adecuada de células pluripotenciales, la médula del receptor debe estar libre de elementos indeseables (como células malignas) para lograr el injerto.
2. El sistema inmune del receptor tolerará el injerto de las células tallo del donador de tal forma que no ocurra rechazo. Para tal efecto el paciente receptor recibirá quimioterapia y / o irradiación total en dosis que destruyan la médula defectuosa así como el sistema inmune del receptor.
3. Las células inmunes efectoras del donador tolerarán los tejidos del huésped de tal modo que no ocurra enfermedad injerto contra huésped fatal. Con este fin se administran inmunosupresores desde poco antes del injerto hasta varios meses después del trasplante.

#### COMPLICACIONES DEL TMO.

Están relacionadas a los eventos previos al trasplante, el régimen de condicionamiento o eventos asociados al TMO. Se comentan las más importantes:

Enfermedad injerto contra huésped: por su relevancia será detallada más adelante.

Falla del injerto: las células tallo son destruidas por el sistema inmune del receptor o bien fallan en su proceso de maduración – esta última ocurre en 5% de pacientes con anemia aplásica.

Infecciones: Son una complicación temprana y tardía, causa importante de morbilidad y mortalidad.

Nuevas (segundas) malignidades: principalmente linfomas y leucemias; están en relación a los regímenes de condicionamiento (quimioterapia, irradiación corporal) mas que al trasplante per se.

TESIS CON  
ORIGEN

**Crecimiento y desarrollo alterados.**

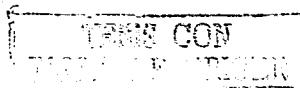
**Esterilidad.**

**Cataratas.**

**Disfunción endocrina.**

**Necrosis aséptica ósea.**

**Disfunción psicosocial.**





## **ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED**

La enfermedad injerto contra huésped (EICH) es un padecimiento caracterizado por daño epitelial difuso y extenso de piel, mucosas y tubo digestivo entre otros órganos, puede ser mortal por sí misma. Es la complicación más frecuente del TMO; habitualmente favorece, acompaña o prolonga el resto de complicaciones del trasplante, particularmente infecciones, hemorragias y cuadros tóxicos.

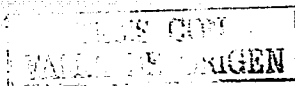
Además del TMO, la EICH puede presentarse por transfusiones de sangre no fraccionada o no irradiada que reciben pacientes inmunosuprimidos, en pacientes receptores de órganos sólidos y muy raras veces en recién nacidos de bajo peso o inmunosuprimidos que han recibido linfocitos maternos vía transplacentaria (3).

En cualquiera de los casos citados, la EICH se produce porque los linfocitos T inmunocompetentes - contenidos en la médula ósea- del donador reconocen las diferencias antigénicas (HLA clases I y II y antígenos menores de histocompatibilidad) principalmente en órganos ricos en células dendríticas presentadoras de antígenos del huésped (piel, intestino, hígado) (2,4).

Desde el punto de vista fisiopatológico, clínico y en función del tiempo, la EICH está dividida en dos formas: EICH aguda, la cual ocurre durante los primeros 100 días que siguen al TMO, y EICH crónica, que se presenta después de 100 días del TMO. La distinción no siempre es precisa, debido a que ocasionalmente se pueden presentar cambios de EICH crónica en pacientes antes del lapso de tiempo señalado (5,6,7), sobre todo a nivel histopatológico (5).

### **Reacción injerto contra huésped.**

Por reacción injerto-contra-huésped (RICH) se entienden las manifestaciones clínicas de la EICH en el órgano blanco específico (por ejemplo, RICH



cutánea, RICH hepática, RICH intestinal, RICH pulmonar, etc.) (5). No obstante, es frecuente que, en forma errónea, se hable de EICH para referirse a las manifestaciones en un solo órgano.

#### **EICH AGUDA.**

La EICH aguda se presenta entre 10 y 30 días posteriores al trasplante. Ocurre en el 25 a 40% de pacientes sometidos a TMO alogénico HLA idéntico y hasta en 80% cuando existen diferencias mayores del HLA (5,6). Otros factores que influyen en su incidencia son:

la edad del paciente,

número de células T presentes en el injerto,

régimen profiláctico de EICH (1).

Los órganos afectados son piel, hígado y tubo digestivo. Estos sitios son ricos en células presentadoras de antígenos. Además, el ataque parece dirigirse a los sitios de estos órganos que son ricos en células epiteliales indiferenciadas llamadas células tallo o *stem* (8).

#### **Reacción aguda cutánea.**

Es el primer órgano y el más comúnmente afectado. Las manifestaciones cutáneas ocurren en 20 a 80% de pacientes. El tiempo de la erupción cutánea se correlaciona con la recuperación de la médula ósea (7). Las lesiones cutáneas preceden a las manifestaciones sistémicas o inician junto con ellas.

Están diseminadas a cualquier sitio pero tienen predilección por pabellones auriculares, palmas y plantas, cuello y espalda (3,4,5,7), pudiendo generalizarse; está constituida por máculas y pápulas eritematosas, edematosas, múltiples y coalescentes; algunos elementos individuales son perifoliculares. El eritema periungueal es un hallazgo típico. En los casos

ASISTE CON  
ORIGEN

graves se forman vesículas o ampollas extensas. Las lesiones pueden ser dolorosas; el prurito es raro (4,5).

### HISTOPATOLOGÍA DE LA RICH AGUDA CUTÁNEA:

Los hallazgos incluyen la necrosis de células satélite, que consiste en la aposición de un linfocito a un queratinocito necrótico; infiltrado linfocitario en la dermis y alteración vacuolar de la capa basal.

Los hallazgos histopatológicos han sido clasificados en *grados*:

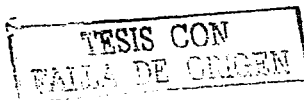
#### Grado      Características histopatológicas:

- 0      Epidermis normal o cambios epidérmicos de otras enfermedades cutáneas.
- 1      Alteración vacuolar focal o difusa de la capa basal.
- 2      Células escamosas disqueratóticas en epidermis o epitelio del folículo piloso; al menos 4 por milímetro lineal.; linfocitos en al dermis y/o epidermis.
- 3      Separación subepidérmica o formación de microvesículas más los cambios del grado II.
- 4      Separación total de la epidermis con respecto a la dermis.

Los cambios del grado 1 son inespecíficos y pueden representar una RICH en evolución, erupción medicamentosa, exantema viral o erupción de la recuperación de linfocitos. Si están ausentes los cambios diagnósticos (grado II en adelante) es recomendable una nueva biopsia (5).

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE RICH AGUDA CUTÁNEA:

Erupción de la recuperación linfocitaria.- Exantema macular con elementos coalescentes que predomina en tronco y la porción proximal de las extremidades. Se acompaña de fiebre. Ocurre después de cualquier



tratamiento mieloablativo (quimioterapia y radioterapia), en el momento en que los linfocitos circulantes vuelven a valores normales. Se resuelve cuando todas las líneas celulares hematológicas se recuperan. Podría ocurrir después de un TMO o en pacientes que recibieron quimioterapia a altas dosis. En la biopsia cutánea no hay necrosis de las células epidérmicas, solo espongiosis y en la dermis existe un infiltrado linfocítico perivascular (5).

Se ha descrito una erupción cutánea macular eritematosa de distribución variable que ocurre en los primeros 14 días y antes de la recuperación linfocitaria; se piensa que ocurre cuando las células han injertado y que se debe a la liberación de citocinas (5).

**Erupciones medicamentosas.**- Pueden tener morfologías distintas (exantema morbiliforme, escarlatiniforme, eritrodermia, eritema polimorfo, etc.) y se acompañan de ataque variable al estado general. Los pacientes están recibiendo varios medicamentos (antibióticos, inmunosupresores, antimetabolitos) lo que dificulta distinguir el agente responsable (5).

**Necrólisis epidérmica tóxica.**- Toxicodermia de evolución aguda, ampollosa, con desprendimiento cutáneo en grandes colgajos, la piel queda con erosiones extensas, dolorosas. Imposible distinguir de una reacción cutánea aguda grado 4.

**Exantemas virales.**

**Dermatitis por irradiación.**

Se requiere correlación de la clínica (tiempo de la erupción cutánea, cronología de la administración de medicamentos, distribución de las lesiones, relación con la recuperación medular) con la histopatología para establecer el diagnóstico (5,6).

**Reacción aguda gastrointestinal.**

El compromiso gastrointestinal se manifiesta por anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea acuosa de gran volumen, con frecuencia sanguinolenta, o íleo en su forma más grave. Los diagnósticos diferenciales

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

más importantes son gastroenteritis infecciosa (por bacterias, virus y parásitos) y toxicidad gastrointestinal producida por el régimen de acondicionamiento (a veces resulta imposible distinguir esta última).

### **Reacción aguda hepática.**

La reacción hepática está manifestado por elevación de enzimas hepáticas (aminotransferasas, fosfatasa alcalina) y bilirrubinas y prolongación de los tiempos de coagulación; en casos graves se puede manifestar con insuficiencia hepática con ascitis y encefalopatía.

Se debe diferenciar de la enfermedad venooclusiva hepática; en esta última hay ganancia de peso y dolor en el cuadrante abdominal superior derecho (1).

### **EICH hiperaguda.**

Se ha descrito una forma hiperaguda o explosiva de la EICH. Puede ocurrir en tres escenarios: dentro de una semana de la infusión de médula ósea (generalmente cuando existen grandes diferencias de HLA entre donador y receptor y la inmunosupresión del receptor es deficiente), tras la suspensión súbita de la terapia inmunosupresora (en pacientes con EICH aguda previa, EICH progresiva o reacción liquenoide) o con la infusión de linfocitos para el tratamiento de leucemia recidivante (7). La enfermedad se caracteriza por inflamación generalizada severa, fiebre, compromiso hepático, retención de fluidos, síndrome de fuga capilar y shock. El pronóstico es malo (7).

### **CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA EICH AGUDA**

Está basada en la severidad de la afección a piel, hígado e intestino (9):

#### **RICH aguda cutánea.**

Por la extensión y severidad de la afección la RICH aguda cutánea puede dividirse en 4 estadios:



Estadio 1.- Erupción cutánea que involucra menos del 25% del área de superficie corporal.

Estadio 2.- Erupción cutánea que involucra 25 al 50% del área de superficie corporal.

Estadio 3.- Eritrodermia.

Estadio 4.- Vesículas y ampollas generalizadas; indistinguible de la necrólisis epidérmica tóxica. Afección severa con mortalidad cerca de 100 %.

Con el tratamiento, la erupción resuelve dejando una discromia de un tono café grisáceo que no desaparece por completo.

#### RICH aguda gastrointestinal.

Se clasifica cuantificando el volumen de evacuaciones diarreicas:

Estadio 1.- <500 mL.

Estadio 2.- 500-1000 mL.

Estadio 3.- 1000-1500 mL.

Estadio 4.- > 1500 mL. O dolor abdominal e ileo presentes.

#### RICH aguda hepática.

La clasificación de la severidad se basa en la magnitud de la hiperbilirrubinemia:

Estadio 0: < 2mg/dL. Estadio 1: 2-3 mg/dL. Estadio 2: 3.1-6 mg/dL.

Estadio 3: 6.1-15 mg/dL. Estadio 4: >15 mg/dL.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## EICH CRÓNICA.

La EICH crónica se presenta en 20 a 50% de los pacientes sometidos a TMO alógeno (10). Puede presentarse de tres modos: en continuidad con EICH aguda previa, catalogándose como progresiva ( 32% de los casos); después de un periodo libre de síntomas en pacientes con episodio agudo previo en cuyo caso se denomina quiescente ( 36% de los casos) o puede presentarse de novo (10-30% de los casos) (3). Los órganos más afectados son:

Piel.- La afección cutánea se detalla más adelante.

Hígado.- Se manifiesta con alteraciones en la función hepática similares a la cirrosis biliar primaria. Los hallazgos clínicos se correlacionan con el daño estructural (véase más adelante en clasificación de la EICH crónica). La insuficiencia hepática es rara.

Mucosa oral.- Se afecta en casi todos los casos; se observa leucoplaquia en encaje típica de la reacción liquenoide, atrofia, cambios cicatriciales, eritema, úlceras y un síndrome similar a Sjögren, con boca y ojos secos y sus complicaciones.

Ojos.- La afección más característica es la conjuntivitis pseudomembranosa; otras alteraciones incluyen queratoconjuntivitis seca, lagofthalmos, erosión, ulceración y perforación corneal, queratopatía punteada, uveítis y catarata.

Tracto gastrointestinal.- Ocasionalmente puede evolucionar de una EICH aguda, con dismotilidad y pseudo-obstrucción, diarrea, síndromes de estasis y malabsorción.

Pulmones.- La complicación más frecuente es la bronquiolitis obliterante. De 3 a 20 meses después del TMO, se presenta tos que progresa a disnea, obstrucción del flujo respiratorio y finalmente falla respiratoria. Esta enfermedad no responde al tratamiento aunque algunos pacientes pueden sobrevivir por mucho tiempo.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Músculos.-** Afección manifestada por polimiositis o miastenia gravis.

**Nervios.-** Como resultado de la reacción esclerodermoide o fasciitis pocas veces ocurre una neuropatía periférica por atrapamiento(3,4.5,11).

### **RICH CRÓNICA CUTÁNEA.**

Las manifestaciones en piel y mucosas se presentan en más del 95% de los enfermos (3,4).

Se han descrito dos formas principales de RICH cutánea crónica: liquenoide y esclerodermoide (3,4,5).

#### **Reacción liquenoide.**

Las lesiones liquenoides cutáneas se presentan en forma temprana durante el curso de la enfermedad. Esta forma cutánea de RICH se asocia con mal pronóstico (5,19). Las regiones típicamente afectadas son la región periorbital, pabellones auriculares, sitios de flexión, palmas, plantas y perifoliculares. Se manifiestan por pápulas o placas eritematosas o violáceas con superficie escamosa, ocasionalmente confluentes; foliculares en algunas ocasiones. La reacción también puede afectar las uñas (onicoatrofia, peritigión) y genitales (fimosis, constricciones vaginales)(3,4,5). Estas lesiones pueden persistir por mucho tiempo o progresar a la forma esclerodermoide. Las lesiones liquenoides se resuelven dejando áreas de hiperpigmentación y a veces hipopigmentación. Estas máculas pueden permanecer por muchos meses o ser permanentes. Las cicatrices son raras (7).

#### **Reacción esclerodermiforme o esclerodermoide.**

Se desarrolla en forma tardía, es más rara aunque se ignora su verdadera incidencia, sigue a la presentación liquenoide o puede iniciar como placas inflamatorias de bordes mal definidos. Las lesiones ya establecidas tienen contornos mal definidos, están induradas, escleróticas, brillantes, blanco-amarillentas o marfil, con hiperpigmentación en parches o pueden tener aspecto poiquilodérmico. Como complicaciones se han descrito ulceraciones, retracción articular y neuropatía por atrapamiento. A pesar de su semejanza

LIBRO CON  
VALOR DE CARGEN



con la esclerosis sistémica, no hay fenómeno de Raynaud o infartos digitales (3,7).

Algunos pacientes presentan lesiones cutáneas de RICH crónica tanto liquenoide como esclerodermoide.

#### **Otras reacciones crónicas cutáneas.**

Se han descrito características más raras de RICH cutánea crónica:

melanodermia difusa de novo sin otros hallazgos (3); liquen escleroso y atrófico, indistinguible de la forma idiopática (12); lesiones angiomasosas eruptivas (13) y afección liquenoide exclusivamente en uñas y boca aun sin pápulas liquenoides cutáneas(14).

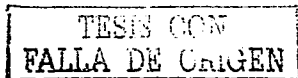
### HISTOPATOLOGÍA DE LA RICH CRÓNICA CUTÁNEA.

#### R.I.C.H. liquenoide.

La histología de la RICH liquenoide es similar al liquen plano, mostrando hiperqueratosis, hipergranulosis focal, acantosis moderada irregular, queratinocitos disqueratósicos individuales en la capa basal del estrato de Malpighi y degeneración vacuolar moderada de la capa basal (6). Pueden presentarse formación de cuerpos citoides y espacios de Max-Joseph en la unión dermo-epidérmica. El epitelio folicular muestra cambios similares a los de la epidermis. En la dermis papilar hay escasos melanófagos. El infiltrado intersticial y perivascular comienza en la interfase dermo-epidérmica, se extiende a la dermis reticular superior y raramente puede llegar hasta la grasa subcutánea: Está constituido por linfocitos, células mononucleares, melanófagos y células plasmáticas ocasionales. Los cambios epidérmicos son idénticos a los del liquen plano, pero en la dermis los cambios que distinguen a la reacción liquenoide son su infiltrado más escaso y de predominio perivenular (15).

#### R.I.C.H. esclerodermoide.

Se caracteriza por atrofia epidérmica con pérdida de los espacios interpapilares, puede haber tapones queratósicos, hipergranulosis, acantosis irregular y



disminución de la melanina en la capa basal. Hay pérdida de los anexos. Los queratinocitos disqueratósicos y la degeneración vacuolar de la basal son menos prominentes. Los haces colágenos están densamente empacados, eosinófilos y brillantes. Se pierde la distinción entre dermis papilar y reticular (6). La alteración del colágeno progresa desde la dermis papilar hacia abajo, a diferencia de la esclerodermia (5,6,15). Las glándulas ecrinas pierden la grasa subcutánea que las rodea. El infiltrado inflamatorio celular es variable o no se observa y se distribuye alrededor de anexos y vasos, está constituido por linfocitos, mononucleares, células plasmáticas ocasionales y melanófagos (15). Puede ser imposible distinguir la RICH esclerodermoide de la morfea o esclerosis sistémica en ausencia de datos clínicos (3,4,5). Se ha reportado una presentación ampollosa, con hendidura en la dermis superior, posiblemente secundaria a edema (16).

#### INMUNOFLUORESCENCIA.

En la RICH crónica cutánea se observa depósito de IgM a lo largo de la unión dermo-epidérmica, en patrón globular, análogo al del líquen plano, o en forma lineal. Se desconoce si este depósito juega un papel en la patogénesis de la enfermedad o es solo un epifenómeno (6,15). La inmunofluorescencia es un estudio complementario mas no indispensable para el diagnóstico de RICH cutánea.

#### **Clasificación de la EICH crónica.**

Shulman (17) ha clasificado la EICH crónica según su extensión en subclínica, limitada y extensa:

##### EICHc SUBCLÍNICA.

Positiva histológicamente pero sin síntomas clínicos.

##### EICHc CLÍNICA LIMITADA.

- Uno o ambos:

Compromiso cutáneo limitado.

Disfunción hepática (debida a EICHc)

##### EICHc CLÍNICA EXTENSA.



- UNO DE LOS SIGUIENTES:

Compromiso cutáneo diseminado / generalizado

○

Compromiso cutáneo localizado o disfunción hepática debida a EICH c o ambos

- MÁS:

Histología hepática mostrando hepatitis crónica agresiva, necrosis en puente, o cirrosis

○

Compromiso ocular (prueba de Schirmer menor de 5 mm) o

Compromiso de las glándulas salivales menores de la mucosa oral demostrada en la biopsia labial

○

Enfermedad en otro órgano blanco (pulmón, riñón).

**Pronóstico.**

Sullivan y cols. (18) demostraron que, sin tratamiento, la EICH crónica muestra poca tendencia a la remisión espontánea; está ligada a incapacidad grave y mortalidad de más del 80%. Hasta 8 años después del TMO, la mortalidad entre estos pacientes es mayor que en la población general y es la principal causa de muerte no relacionada a la recaída de la enfermedad original (11). Puede originar la muerte como complicación directa o por el aumento de la susceptibilidad a infecciones. Factores de mal pronóstico son: EICH progresiva, cambios liquenoides en mucosas, bilirrubina sérica elevada ( $> 1.2$  mg/dL) y trombocitopenia menor de  $100\ 000 / \text{mm}^3$  (8,9). Pacientes con al menos dos de los hallazgos citados tienen una supervivencia global del 20% (20). Sin embargo, los pacientes con leucemia que recibieron TMO y presentan EICH tienen un riesgo de recurrencia de la enfermedad de hasta 20%. Comparado con más del 50% cuando no ocurre EICH (1); la leucemia recurrente es de pronóstico malo a corto plazo. De los pacientes que permanecen vivos sin recurrencia de la leucemia a dos años, el 89% viven más de 5 años y probablemente están curados (11).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Por los datos expuestos puede verse que en este escenario existe una visión dicotómica de la EICH pues provoca morbilidad y mortalidad importante pero tiene un efecto protector contra las enfermedades hematológicas malignas.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED.**

En general, la EICH resulta de la activación de linfocitos T derivados del donador por los antígenos de histocompatibilidad presentes en los tejidos del receptor. La EICH aguda resulta de la activación de linfocitos presentes en el injerto, mientras que la EICH crónica resulta de mecanismos autoinmunes y aloinmunes.

### **EICH aguda.**

Las células T alorreactivas son activadas vía el receptor de la célula T por los antígenos normales del huésped tipo I y tipo II distribuidos en la superficie de las células presentadoras de antígenos (CPA). Los regímenes de acondicionamiento estimulan la respuesta inmune del huésped al inducir la liberación de citocinas inflamatorias en especial IL-1 y factor de necrosis tumoral alfa. Las CPA estimulan a las células T por medio de IL-1 y señales coestimuladoras para producir IL-2 y su receptor; bajo la influencia de esta señal se expanden las células T CD4+ y CD8+ y se diferencian en células efectoras tipo Th-1 que inducen la respuesta de injerto contra huésped. Es prominente la apoptosis de queratinocitos inducida por linfocitos CD 8+ (fenómeno de necrosis con célula satélite). También participan células T alorreactivas que se desarrollan en un fenotipo Th-2 por la acción de citocinas, especialmente IL-4, IL-10 (4). Las células asesinas naturales reconocen antígenos menores de histocompatibilidad presentes en las células basales cutáneas, inserción del músculo piloeorrector, criptas intestinales y médula ósea, ejerciendo así su efecto citotóxico por una vía no restringida por el complejo mayor de histocompatibilidad (4).

Está en controversia el papel del citomegalovirus en el desarrollo de la EICH. Es posible que la carga viral elevada en el receptor contribuya a la EICH, y la presencia de antígenos virales procesados podría actuar como antígenos menores de histocompatibilidad adicionales (21).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **EICH crónica.**

En principio la fisiopatología es similar a la de la EICH aguda: eliminación defectuosa de clonas autorreactivas y alorreactivas, las cuales normalmente son eliminadas en su maduración en el timo. Sin embargo, el timo post-natal es menos eficaz para eliminar estas células, y a este defecto contribuyen la edad avanzada, regímenes de quimioterapia pre-trasplante, EICH aguda previa y uso de ciclosporina A (4). La EICH crónica se caracteriza por daño epitelial y fibrosis, los linfocitos CD8+ citotóxicos predominan en el infiltrado y pueden ejercer este daño directo. La activación policlonal de células B da lugar a numerosos autoanticuerpos como antinucleares, antimúsculo liso, antitiroideos, anticélulas parietales, antieritrocitos, antiplaquetarios, antiepiteliales, antirreceptor de acetilcolina y factor reumatoide (3.22). Es probable que esta respuesta sea del tipo Th-2. Cabe aclarar que estos anticuerpos podrían tener participación en la trombocitopenia asociada a EICH (3), miastenia gravis (23) y miopatía o polimiositis asociada a EICH (24.25).

Es muy llamativa la semejanza de la EICH crónica con varios procesos autoinmunes: liquen plano, esclerodermia y síndrome de Sjögren.

Junto con este escenario autoinmune y aloinmune, paradójicamente, la EICH es una enfermedad caracterizada por inmunosupresión; se postula una respuesta T supresora y, de nuevo, la participación de linfocinas de la respuesta Th-2 (4).

## **INMUNOPATOLOGÍA DE LA RICH CUTÁNEA.**

Muy temprano en el curso de la EICH aguda, la producción de IL-1, TNF-alfa e interferón gamma contribuyen a la inducción de molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM 1, en inglés) y moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II en los queratinocitos y las células endoteliales dérmicas (26). La IL-1 es quimiotáctica para los linfocitos CD8+, facilitándose el infiltrado mononuclear de la piel. Los linfocitos derivados del donador son

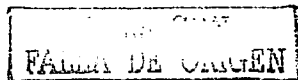
TESIS CON  
FALLA DE CUBIEN

activados por los antígenos de histocompatibilidad para liberar citocinas proinflamatorias o se convierten en linfocitos citotóxicos.

Como consecuencia de la quimioterapia, las células de Langerhans desaparecen progresivamente en la fase aguda (27): la depleción comienza antes de la aparición de queratinocitos apoptóticos, sugiriendo que los queratinocitos podrían ser espectadores inocentes (5). No obstante, la expresión aumentada de HLA clase II también los hace blanco directo de los linfocitos alorreactivos. En la fase crónica de la enfermedad la epidermis está poblada de células de Langerhans (27) derivadas de la médula ósea del donador (4).

El infiltrado linfocitario es de células T, se ha demostrado que las células T CD4+ predominan en la dermis, mientras que el infiltrado epidérmico corresponde a células T CD8+ (27).

Los linfocitos activados en forma persistente y las células cebadas producen citocinas que activan los fibroblastos e inducen fibrosis.



## PROFILAXIS DE LA EICH.

### EICH aguda.

La depleción de células T de la médula del donador es muy eficaz para reducir la incidencia de la EICH. Sin embargo, la probabilidad de falla del injerto aumenta (hasta 60%), así como el riesgo de recidiva de leucemia y neoplasias sólidas por pérdida del efecto injerto contra tumor(1).

Los regimenes de combinación de ciclosporina A y metotrexato con o sin la adición de inmunoglobulinas son la opción más eficaz para la profilaxis. La adición de glucocorticoides es controvertida (28). El micofenolato de mofetil puede utilizarse en lugar de la ciclosporina A o cuando esta falla, con resultados moderados.

Se pueden utilizar también anticuerpos antitimocito monoclonales o policlonales.

### EICH crónica.

Siendo la EICH aguda el principal factor de riesgo asociado a EICH crónica, la prevención de la primera es un paso lógico. No debe utilizarse la talidomida como profilaxis de EICH crónica ya que su uso con este fin se asoció a un aumento en la mortalidad (29).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## TRATAMIENTO DE LA EICH.

### EICH aguda.

El soporte nutricional, hidroelectrolítico y los antibióticos y antivirales son parte integral del tratamiento de la EICH aguda.

Los pacientes que recibirán TMO inician tratamiento inmunosupresor antes de la infusión de la médula ósea. El esquema consiste en ciclosporina y metotrexato. Si ocurre EICH agresiva a pesar de este manejo, se administran corticosteroides sistémicos, con lo que se controlan más del 50% de los casos (7); otras alternativas son la globulina antilinfocito - antitimocito o tacrolimus (2).

Terapia dirigida a la piel: Para pacientes con enfermedad en estadio I pueden prescribirse glucocorticoides tópicos potentes (7). En enfermedad más extensa se ha utilizado fototerapia con PUVA; sin embargo, se debe tener mucha precaución porque puede empeorar el eritema de la RICH cutánea y aumentar la inflamación (5).

### EICH crónica.

El tratamiento de elección es la terapia inmunosupresora con glucocorticoides combinados con ciclosporina, tacrolimus o mofetil micofenolato. En forma global, 50% de los pacientes responden a esta terapia (30). Está en desuso la azatioprina por el aumento de la susceptibilidad a infecciones y menor sobrevida (20).

Para aquellos pacientes que no responden al tratamiento (enfermedad refractaria) o que presentan efectos indeseables se han mencionado varias opciones:

Talidomida: Su uso en EICH se detallará en un apartado posterior.

Fotoquimioterapia: Se ha empleado PUVA (31,32) con esquema de 4 tratamientos a la semana, con índice de respuestas de 77% en pacientes con

TESIS CON  
FOLIA DE ORIGEN

enfermedad crónica refractaria; sin embargo, la mortalidad no se modificó, sugiriendo falta de efecto sistémico. El principal efecto adverso fue la fototoxicidad (17%). La fotoféresis extracorpórea (33,34) ha reportado índices de respuesta de 54 a 62%; se ha observado respuestas a nivel cutáneo (de lesiones liquenoides y esclerodermiformes) y de otros órganos (tracto gastrointestinal, ojos, pulmón). Los efectos colaterales importantes fueron requerimientos aumentados de transfusiones, sepsis asociada al catéter y tetania.

**Retinoides:** En una serie, de 27 pacientes con RICH esclerodermoide, después de 3 meses de tratamiento con etretinato, 20 mostraron mejoría cutánea y en el estado funcional; 6 pacientes tuvieron que interrumpir el tratamiento por fisuras y ulceraciones cutáneas; también ocurrieron xerosis, queilitis, prurito, hiperlipidemia, irritación ocular y adelgazamiento del cabello que no requirieron discontinuar el fármaco (35).

**Irradiación linfóide total:** En un estudio reciente, 38 pacientes con enfermedad refractaria recibieron dosis bajas de radiación (1 Gray) observando respuestas mayores o completas en 20 pacientes (52%) después de una mediana de 2 meses; como efecto colateral se observó una disminución transitoria de la cuenta de células sanguíneas (36).

**Clofazimina:** De 22 pacientes con EICH refractaria, 11 (50%) tuvieron mejoría total o parcial en el compromiso cutáneo, en mucosas o articular (contracturas), 7 pacientes pudieron reducir dosis de inmunosupresores y los efectos colaterales fueron gastrointestinales (n=8) e hiperpigmentación (n=12) (37).

Otros agentes utilizados han sido cloroquina, etanercept e infliximab (30). Al igual que en los tratamientos anteriores, es difícil saber el efecto terapéutico real de estos tratamientos debido a que se han descrito en reporte de casos o en estudios no controlados con pocos pacientes.

TESIS CON  
A DE ORIGEN

## TALIDOMIDA

### Historia.

Fármaco sintetizado en 1955 en los laboratorios Grünenthal, Alemania del Oeste (38,39). Casi al mismo tiempo fue sintetizada en Japón por otro laboratorio (40). En 1957 fue comercializada como hipnótico y tranquilizante así como antiemético útil durante el embarazo. Los reportes de neurotoxicidad aparecieron en 1960, y un poco después se reportaron malformaciones congénitas - principalmente en las extremidades - de recién nacidos cuyas madres habían tomado el medicamento durante el embarazo (38,39). Por ello, muy pronto fue revocada la licencia para su producción en muchos países del mundo.

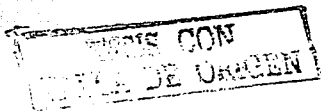
En 1964, Sheskin descubrió su utilidad en el tratamiento de pacientes con eritema nodoso leproso a quienes administró el medicamento como sedante, de modo inesperado presentaron mejoría rápida del estado general y de las lesiones cutáneas (38). Esto impulsó la reintroducción del fármaco para el tratamiento de enfermedades con mecanismos inflamatorios o autoinmunes, así como la reciente búsqueda de fármacos análogos con mejor perfil de seguridad.

### Propiedades químicas

Químicamente denominada  $\alpha$ -N-ftalimido-glutarimida. Es una molécula compuesta de dos anillos; a la izquierda, un grupo ftalimido y a la derecha, glutarimida. El compuesto utilizado clínicamente es una mezcla racémica de los dos isómeros ópticos, insoluble en éter y benceno, escasamente soluble en agua, metanol, etanol y ácido acético glacial; soluble en dimetil-sulfóxido, cloroformo, dimetilformamida, dioxano y piridina (38).

### Farmacocinética

Se desconoce el valor absoluto de la disponibilidad del medicamento administrado por vía oral. El compuesto tiene un volumen de distribución de 1.1 L/kg; la vida media de absorción es de 1.7 +/- 1.05 h; vida media de eliminación de 8.7 +/- 4.11 h (38); la vida media plasmática es de 6.2 +/- 2.6 h;



después de una dosis oral de 200 mg se alcanza una concentración pico de 2 +- 0.6 mcg/ ml en el tiempo cero (41) y de 1,15 +- 0.2 mg-L a las 4.39 +- 1.27 h posteriores a su administración (38). Menos de 1% de la dosis se recupera en la orina; el fármaco es modificado extensamente en el plasma (41). El compuesto es liposoluble y cruza la barrera placentaria, no así sus metabolitos. Tiene un margen de seguridad muy amplio y prácticamente no ocurre la muerte por sobredosis en animales de laboratorio (38,42).

#### **Mecanismo de acción.**

Se desconoce cuáles son las proteínas o ligandos celulares para la talidomida.

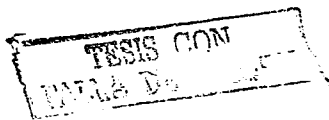
Un estudio sugiere que el medicamento se une a una forma de la glucoproteína ácida  $\alpha$ -1 que está unida a la membrana plasmática de varias células del sistema inmune, sin conocerse cuáles son los efectos intracelulares que siguen a la unión del fármaco con esta proteína (43).

El fármaco tiene efectos importantes en la inhibición de la quimiotaxis de las células inflamatorias y disminuye la degranulación y fagocitosis de neutrófilos. Inhibe la inmunidad celular al bloquear la proliferación de linfocitos y convierte las respuestas Th-1 en Th-2; reduce el número de células CD4+ y aumenta las células CD8+ (39).

Ha demostrado ser un inhibidor de la angiogénesis por sus acciones sobre el factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF)(42).

Es un antagonista débil de prostaglandinas E2 y F2, histamina, serotonina y acetilcolina (39).

La talidomida ha demostrado que regula a la baja las integrinas  $\beta$ 1,  $\beta$ 2,  $\beta$ 3 y  $\alpha$ 4 lo cual explica la disminución de la adhesión de leucocitos humanos y otros tipos celulares; quizás en forma temprana este fenómeno daría cuenta de su acción teratogena, por ejemplo, al inhibir la migración de las células que darían lugar a las yemas de las extremidades(38).



Es un supresor potente de la producción de IL-12, que juega un papel crítico en las respuestas Th-1 y en la potenciación del TNF- $\alpha$ . El medicamento aumenta la producción de IL-4 e IL-5 (38).

El efecto de la talidomida en la producción de TNF- $\alpha$  es controvertido y depende de la entidad clínica que esté siendo tratada. En algunas enfermedades como el eritema nodoso leproso se ha demostrado reducción en los niveles circulantes del TNF- $\alpha$  (39). A nivel celular el fármaco acorta la vida media del ARN mensajero del TNF- $\alpha$  (44). Por lo anterior se pensó que esta acción sería central en el modo de acción y daba fundamento teórico al manejo de entidades que cursaban con aumento de los niveles de TNF- $\alpha$ . Sin embargo, en enfermos con necrólisis epidérmica tóxica la talidomida aumentó los niveles de la citocina y la mortalidad de los pacientes tratados (45). Más aún, en pacientes con VIH / SIDA el efecto es dual: aquellos que padecían úlceras aftosas aumentaron los niveles de TNF- $\alpha$  y la viremia - aunque sí hubo mejoría en las aftas- (46,47); pero dicho factor y la viremia disminuyeron en pacientes con tuberculosis (48).

#### **Efectos adversos.**

##### **Teratogenicidad**

Es el efecto adverso mejor conocido de la talidomida. Son prominentes los defectos en la formación de extremidades (meromelia o amelia). El periodo crítico se sitúa entre los 24 a 36 días después de la fecundación (37 a 57 días posteriores a la última menstruación) (39,49). Es posible que los efectos de la talidomida en la expresión de las integrinas sean responsables de su acción teratogena (38). Se producen también malformaciones en otros órganos como sistema nervioso central (hidrocefalia, meningocele), ojos (microftalmia, oftalmoplejia), oídos (anotia), vasos sanguíneos (hemangiomas de la frente o de la línea media), defectos cardíacos, malformaciones de los aparatos urinario y digestivo (fistulas esofágicas, estenosis o atresia duodenal, atresia anal) (48,49).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

La mujer en edad reproductiva debe utilizar dos formas seguras de anticoncepción durante la administración de talidomida (41,42,50) o el médico debe buscar un tratamiento alternativo.

#### Neuropatía.

La neuropatía inducida por talidomida se manifiesta con parestesias dolorosas de manos y pies, además pérdida sensorial de extremidades inferiores, debilidad muscular, calambres, signos piramidales y síndrome del túnel del carpo. Ocurre en 1 a 70% de los pacientes que la reciben; es menos común en pacientes con eritema nodos leproso y las cifras más altas son para pacientes con prurigo nodular que fueron tratados con el medicamento(42). Los hallazgos electroneurofisiológicos son consistentes con neuropatía axonal (38,42). Algunos investigadores han encontrado una correlación con la dosis acumulada del medicamento pero este hallazgo ha sido inconsistente (42,49). Se ha recomendado la vigilancia mensual con pruebas de conducción nerviosa, especialmente en pacientes que reciben más de 100 mg/ día (39), con tratamiento por más de 4 meses y en pacientes alcohólicos (38,49,50). Los pacientes fumadores han sido reportados como sujetos en riesgo mayor de neuropatía inducida por talidomida (49,50); sin embargo, otro estudio sugiere que fumar podría ser un factor protector (51). Los pacientes con EICH y tal vez los portadores de VIH-SIDA están en mayor riesgo de sufrir neuropatía; los primeros debido a la poliquimioterapia pre-trasplante (40,42).

Hasta en la mitad de los pacientes que presentan neuropatía, esta es irreversible. Ante el primer signo de neurotoxicidad debe discontinuarse el medicamento (50).

#### Somnolencia.

El medicamento produce somnolencia en más de la mitad de los pacientes; el anillo glutarimida de la molécula es el mediador de este efecto, que puede ser pronunciado y requerir disminución de la dosis (49).

#### Varios.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Otras reacciones reportadas con frecuencia son constipación, mareos y cefalea (49,50) y raras veces erupciones cutáneas - exantemas, prurito, púrpura, eritrodermia y necrólisis epidérmica tóxica (10) -, xerostomía, galactorrea (52), edema de cara y extremidades (39).

#### **Preparados, vía de administración y dosis**

El compuesto está disponible en forma de tabletas de 100 mg. Se administra por vía oral.

Para la mayoría de las indicaciones, la dosis de talidomida oscila entre 100 y 200 mg al día. En algunos pacientes se pueden requerir dosis más altas del medicamento; se han empleado dosis de hasta 1600 mg al día en pacientes con EICH (53). Una vez lograda la mejoría es recomendable la reducción gradual del medicamento hasta encontrar la dosis mínima eficaz o bien suspender el fármaco. Las dosis diarias de menos de 200 mg suelen administrarse en una sola toma; dosis superiores suelen dividirse.

#### **Usos terapéuticos**

A continuación se enumeran los usos terapéuticos principales de la talidomida (39).

Eritema nodoso leproso.

Lupus eritematoso discoide.

Lupus eritematoso subagudo cutáneo.

Aftosis recidivante; pacientes inmunocomprometidos (incluyendo sujetos con VIH-SIDA) e inmunocompetentes.

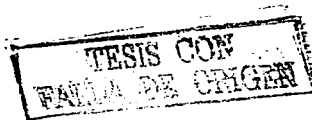
Síndrome de desgaste asociado a SIDA.

Enfermedad de Behcet.

Prurigo actínico.

Prurigo nodular.

Prurito urémico.



Dermatosis varias: pioderma gangrenoso, hidroa vacciniforme, enfermedad de Jessner-Kanoff, eritema polimorfo, sarcoidosis, leishmaniasis cutánea.

#### TALIDOMIDA EN EICH.

Estudios preliminares y reportes de casos han demostrado un posible papel benéfico del tratamiento con talidomida en pacientes con EICH crónica, con mejoría de los signos cutáneos y de otros órganos y sistemas, así como aumento en la supervivencia de los pacientes tratados.

Vogelsang y col. (54) trataron a 44 pacientes con EICH crónica, refractaria al tratamiento y clasificada como de alto riesgo, durante un promedio de 240 días (rango 2 -700) con talidomida a dosis de 800 mg al día. Se logró una respuesta completa en 14 pacientes y respuesta parcial en 12 pacientes (64% de respuesta global); no hubo respuesta en 18 pacientes.

Otro estudio efectuado por Parker y col. (53) en 80 pacientes con enfermedad refractaria al manejo convencional tratados con talidomida a dosis de 800 a 1600 mg al día por un periodo promedio de 240 días (rango. 2 a 700 días) demostró respuesta sostenida en 16 pacientes (20%), el resto no respondieron y 29 pacientes tuvieron que discontinuar el medicamento por efectos adversos.

Koc (55) en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, realizado en pacientes recién diagnosticados con EICH clínica extensa, que también recibían prednisona y ciclosporina o tacrolimus, administró talidomida en dosis inicial de 400 mg al día observó una alta tasa de interrupción del medicamento atribuido a efectos colaterales de la droga (23 de 25 pacientes asignados al grupo de talidomida) siendo especialmente prominentes la neutropenia y la neuropatía periférica. El tiempo medio de administración del medicamento en el grupo de talidomida fue de 53 días (rango de 1 a 411 días). Los autores atribuyeron la frecuencia de efectos adversos a un aumento rápido de la dosis, por lo que es posible que un lento aumento podría evitar estos inconvenientes (55).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Browne y col.(10) en 37 pacientes – 16 adultos y 21 niños - con EICH extensa, refractaria al manejo inmunosupresor habitual, emplearon talidomida a dosis de 200 a 800 mg al día durante 11 meses promedio (rango 0-105) observaron respuestas en 14 de 37 pacientes (13 de estas, respuestas parciales; 1 respuesta completa, porcentaje de respuestas de 41%). La sobrevida estimada desde el inicio de la talidomida con enfermedad refractaria fue de 41% a 2 años; los niños tenían más sobrevida en comparación con los adultos. Un paciente falleció por necrólisis epidérmica tóxica.

Se desconoce el mecanismo de acción de la talidomida en la EICH. Se ha sugerido que podría ser en el estadio temprano del reconocimiento de antígenos y de la activación de linfocitos T del injerto para regular a la baja las respuestas linfocíticas normales (38,42). No se sabe si la talidomida afecta los niveles de TNF- $\alpha$  en pacientes con EICH.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## TALIDOMIDA EN RICH CRÓNICA CUTÁNEA.

### JUSTIFICACIÓN

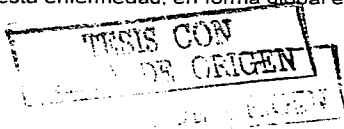
La EICH crónica es un padecimiento que requiere tratamiento en vista de las secuelas y la mortalidad.

En el Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI se realiza el trasplante alogénico de médula ósea para el tratamiento de leucemias, síndromes mielodisplásicos y anemia aplásica. Este procedimiento se complica muy frecuentemente con EICH. De hecho, en los pacientes con leucemia se intentan estrategias que produzcan EICH en vista de su efecto favorable (injerto contra leucemia).

La EICH crónica es una enfermedad debilitante y que compromete la función y la vida del paciente trasplantado.

El compromiso cutáneo es muy frecuente en la EICH. Es el órgano de choque visible en las formas aguda y crónica de la enfermedad. Es predecible el deterioro de la autopercepción de la imagen de estos pacientes. Por ello es necesaria la incorporación del dermatólogo en el equipo de atención para establecer diagnóstico, realizar diagnósticos diferenciales, hacer procedimientos diagnósticos, elaborar instrumentos de medición que determinen en forma objetiva el impacto de la afección cutánea y la respuesta al tratamiento en la EICH, así como para efectuar el diagnóstico y tratamiento de padecimientos cutáneos que no correspondan a la reacción cutánea.

La EICH es un padecimiento que requiere tratamiento. En el Instituto se cuenta con recursos para la terapia de primera línea (inmunosupresores). Para aquellos pacientes refractarios al tratamiento habitual las opciones son pocas. En nuestro hospital la talidomida es uno de los pocos recursos con que contamos para el tratamiento de EICH crónica refractaria al manejo convencional. Aunque hasta la fecha son pocos los estudios realizados con talidomida en el tratamiento de esta enfermedad, en forma global el



medicamento tiene un efecto favorable. Las dosis empleadas han sido altas y no se ha verificado la utilidad de dosis menores.

#### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

- ¿Es útil la talidomida en el tratamiento de la reacción injerto-contra-huésped cutánea crónica que hubiera sido refractaria al manejo convencional?
- ¿La talidomida es de utilidad para disminuir el número y la intensidad de las lesiones cutáneas en la EICH crónica posterior a TMO?

#### **HIPÓTESIS:**

La talidomida en una alternativa útil en los pacientes con reacción injerto contra huésped (RICH) crónica cutánea que no han respondido en forma adecuada al tratamiento inmunosupresor habitual.

La talidomida disminuye el número y la intensidad de las lesiones cutáneas de la EICH al administrarse por vía oral en dosis de 100 a 400 mg al día en los pacientes que han sido sometidos a TMO y que no han respondido al tratamiento habitual inmunosupresor de prednisona y ciclosporina.

#### **OBJETIVO PRINCIPAL:**

Determinar la eficiencia de la talidomida en pacientes con RICH crónica cutánea resistente a otras formas de tratamiento.

#### **OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

Determinar la eficiencia de la talidomida en las manifestaciones a nivel de mucosa oral.

Verificar la eficiencia de la talidomida en la RICH a nivel extracutáneo ( hígado, intestino, pulmones,etc.).

Determinar la posible correlación entre la mejoría en la RICH cutánea y la mejoría en la RICH en otros órganos.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio prospectivo de una cohorte, de antes-después.

### **UNIVERSO DE TRABAJO**

#### **PACIENTES:**

##### **Criterios de inclusión:**

Pacientes adultos del servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del C.M.N. S. XXI.

Pacientes sometidos a trasplante de médula ósea (TMO).

Pacientes con diagnóstico de RICH crónica cutánea establecido clínicamente y con confirmación histológica, valorados por el servicio de Dermatología del HE CMN S XXI.

Pacientes que no hubiesen respondido a la administración de prednisona y ciclosporina, tacrolimus o mofetil micofenolato, en un lapso de tiempo no menor de 30 días a partir del inicio de los signos y síntomas de R.I.C.H. cutánea.

Pacientes que ya se encontraran recibiendo talidomida como parte del tratamiento de la EICH crónica al momento del estudio, registrando el tiempo y la dosis.

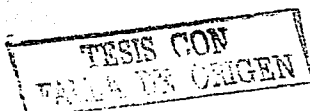
Pacientes cuya enfermedad hematológica principal no mostrase signos de recurrencia.

##### **Criterios de no inclusión:**

Pacientes sin afección cutánea.

Pacientes con neuropatía periférica previa al tratamiento.

Pacientes con alteraciones mentales que comprometieran el apego al tratamiento.



Pacientes indispuestos a acudir a las consultas o a realizarse exámenes de laboratorio o gabinete.

Pacientes del sexo femenino no dispuestas a utilizar métodos anticonceptivos.

**Criterios de exclusión:**

Pacientes que presentaron neuropatía periférica.

Pacientes con erupción cutánea atribuible a la talidomida.

Pacientes con otros efectos adversos (constipación, somnolencia) de tal magnitud que requirieron suspensión de talidomida.

Nota: en cualquiera de los primeros tres casos señalados, los pacientes fueron incluidos para el análisis de resultados.

Pacientes fallecidos antes de 3 meses de tratamiento con talidomida.

Pacientes con falla del injerto.

Pacientes con recidiva de la enfermedad original.

Pacientes fallecidos durante el periodo de estudio por causas no atribuibles a la EICH crónica.

En cada paciente se recabaron los datos siguientes:

- EDAD
- SEXO
- ENFERMEDAD HEMATOLOGICA PRINCIPAL QUE MOTIVÓ EL TMO.
- ESTADIO DE LA ENFERMEDAD ANTES DEL TRASPLANTE (solo en caso de leucemia):

Temprano.- Leucemia aguda en primera remisión.

Leucemia granulocítica crónica (LGC) en primera fase crónica.

Avanzado.- Leucemia aguda en 2ª o subsecuente remisión.

LGC en fase acelerada o crisis blástica.

- REGIMEN DE MIELOABLACIÓN (condicionamiento).
- TIEMPO DEL DIAGNÓSTICO AL TRASPLANTE (meses).

TESIS CON  
REGISTRO EN

- TIEMPO DEL TRASPLANTE AL DIAGNÓSTICO DE EICH CRÓNICA.
- TIPO DE DONADOR : Hermano HLA compatible, hermano HLA parcialmente compatible, pariente HLA no compatible, no emparentado.
- EICH AGUDA PREVIA ( SI SE PRODUJO ANTES DE LA FASE CRÓNICA ) Y TRATAMIENTO UTILIZADO.
- DATOS DE EICH CRÓNICA EN OTROS ÓRGANOS: Pulmonar, hepática, intestinal, ocular.
- ESTADO FUNCIONAL DEL PACIENTE (escala de Karnofsky) (56) CUANDO ESTUVIERE DISPONIBLE.
- RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD ORIGINAL (cuando ocurriera).
- APARICIÓN DE CÁNCER DE NOVO.

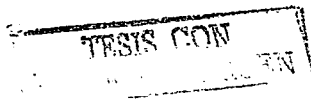
TALIDOMIDA.- Se prescribió una dosis inicial de talidomida de 100 mg. c/24 h VO. Se aumentó la dosis de talidomida en 50-100 mg al día cuando no se obtuvo respuesta. La dosis máxima de talidomida se estableció en 400 mg al día.

Se permitió el uso simultáneo de otros medicamentos inmunosupresores (que esté recibiendo el paciente) para el tratamiento de la EICH, intentando su reducción gradual de tal modo que se encontrara la dosis mínima efectiva, con el fin de verificar un efecto de "ahorro" en su dosis; independientemente de la reducción que fuese precisa en caso de presentarse reacciones adversas para estos medicamentos.

Los pacientes que ya estaban bajo tratamiento con talidomida antes del estudio se incluyeron, anotando los datos de manera retrospectiva, así como la dosis de talidomida anterior y tiempo de utilización.

Se permitió el uso de emolientes cutáneos.

Se registraron todos los efectos adversos que ocurrieron durante la administración de talidomida.



## EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO:

El diagnóstico de R.I.C.H. cutánea crónica se realizará con base a datos clínicos y con biopsia para confirmación diagnóstica.

A todos los pacientes se les efectuará examen físico completo y toma de fotografía para registro.

Serán efectuadas consultas mensuales para verificar la respuesta al tratamiento.

En cada visita, será evaluado el paciente por dos observadores en forma independiente en los parámetros 1,2,3,4,6 del constructo verificándose la concordancia con la prueba de Kappa ponderada. Se obtendrá el porcentaje de cambio comparando el valor obtenido en la visita anterior con el puntaje obtenido en la consulta presente.

En cada mes, si el paciente experimenta un 50% de cambio como mínimo en 4 de 6 parámetros, se mantiene la dosis de talidomida. De no ser así se aumentará la dosis de talidomida de acuerdo al plan comentado anteriormente.

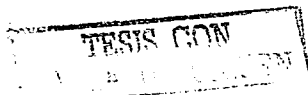
El periodo de estudio desde la inclusión del paciente será de 6 meses o cuando a pesar de alcanzar la dosis máxima de talidomida no ocurra mejoría mayor al 50% en 4 de 6 parámetros clínicos y se suspenderá el medicamento.

La dosis del medicamento no se modificó o se disminuyó:

- Cuando ocurrieron los efectos adversos fuesen importantes pero distintos de neuropatía, neutropenia o erupción cutánea no relacionada con el padecimiento de base.

El tratamiento se discontinuó:

- Cuando se presentaron signos clínicos sugestivos de neuropatía y se corroboraron por estudio de velocidades de conducción nerviosa y potenciales de acción de nervios periféricos.
- Cuando ocurrieran erupciones no relacionadas con padecimiento de base.
- Si se hubiera presentado neutropenia severa ( cuenta total de neutrófilos menor a 1000 por milímetro cúbico de sangre).
- Cuando otros efectos adversos interfirieran gravemente en la función del paciente (somnolencia, constipación).



### Análisis de resultados.

Para el análisis de la respuesta se utilizó un estudio de antes – después realizando evaluación de la mejoría a los 6 meses del estudio o en el momento en que se presentaron efectos adversos que requirieron discontinuación de la talidomida.

### Puntos finales primarios:

Respuesta a nivel cutáneo:

- Respuesta completa: aclaramiento total de las lesiones cutáneas y de mucosas.
- Respuesta parcial: Disminución mayor al 50% en la intensidad del eritema, de la esclerosis en más del 50% de la superficie cutánea.
- Sin respuesta: Disminución menor al 50% en la intensidad del eritema, de la esclerosis y mejoría en menos del 50% de la superficie cutánea.
- Empeoramiento: cualquier aumento en la superficie corporal afectada con lesiones activas sin importar la intensidad del eritema o esclerosis; o bien, evolución de la reacción liquenoide a una reacción esclerodermoide.

### Puntos finales secundarios:

Cambios en la dermatosis del paciente según él mismo (mediante escala visual análoga) .

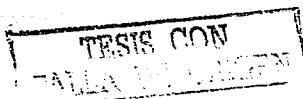
Mejoría del paciente según evaluación del médico.

Cambios en la escala funcional de Karnofsky.

Mejoría en la RICH a nivel de otros órganos (hígado, pulmones):

- Respuesta completa: sin evidencia de alteración a nivel de otros órganos.
- Respuesta parcial: evidencia de mejoría clínica, de laboratorio y / o de gabinete en la disfunción a nivel de otros órganos.
- Sin respuesta: sin evidencia de mejoría en parámetros clínicos, de laboratorio y / o de gabinete en otros órganos.

Disminución de la dosis de inmunosupresores empleados en forma concomitante.





### **Estudios de laboratorio y gabinete.**

En cada ocasión, se efectuaron los siguientes exámenes: Biometría hemática completa y recuento diferencial de leucocitos (vigilando neutropenia), química sérica: glucosa, urea, creatinina, aminotransferasas, deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, tiempos de coagulación. Para las pacientes del sexo femenino en edad fértil, se les pedirá una prueba de embarazo reciente antes de entrar en el estudio y serán advertidas de emplear dos métodos anticonceptivos (de barrera y químicos-espermicida-).

No fueron realizadas determinaciones de niveles de talidomida.

Se realizaron evaluaciones electroneurofisiológicas (amplitud de potenciales de acción de nervios sensoriales) cuando el paciente presentó signos y síntomas de neuropatía periférica. En caso de contar con medición basal, una caída de más del 40% de la amplitud del potencial de acción se considerará como significativa y como indicación de suspender el tratamiento (30).

### **PERIODO DE ESTUDIO**

1 de septiembre de 2001 a 31 de agosto de 2002.

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

A todos los pacientes se les dió una hoja de consentimiento informado, así como datos de localización de los médicos participantes en el estudio.

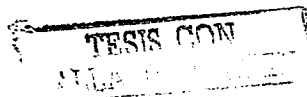
En caso de encontrar efectos colaterales importantes el medicamento fue descontinuado.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Determinación de la concordancia de las evaluaciones en los parámetros clínicos con prueba de Kappa ponderada.

Se realizará estadística descriptiva de las características generales de los pacientes y de los parámetros clínicos evaluados antes y después.

Análisis de los parámetros evaluados antes y después del tratamiento con talidomida con prueba de rangos de Wilcoxon.



### **RECURSOS MATERIALES Y HUMANOS:**

- Médicos adscritos y residentes de los servicios de Dermatología y Hematología del H.E. C.M.N.S.XXI
- Personal de enfermería de la Consulta Externa de los servicios de Dermatología y Hematología del H.E.C.M.N.S. XXI.
- Pacientes de la Consulta externa del servicio de Hematología sometidos a trasplante de médula ósea con las características ya descritas.
- Talidomida tabletas de 100 mg
- Hojas para consentimiento informado y recolección de datos.
- Cámara fotográfica y rollos de película a colores.
- Frascos y fijador universal para material de Patología.

TESIS CON  
FOLIO DE ORIGEN

## RESULTADOS

Se incurrieron 5 pacientes; 3 del sexo masculino y 2 del sexo femenino. La edad promedio fue de 31.2 años (rango de 22 a 41 años) (tabla 1).

Enfermedad hematológica motivo del trasplante: 3 pacientes tenían leucemia granulocítica crónica positiva a cromosoma Philadelphia; 1 paciente presentó leucemia mieloblástica aguda subtipo M2 y otro paciente tenía leucemia linfoblástica aguda L2 (tabla 2).

Estado de la enfermedad: se encontraban en la etapa temprana 4 pacientes. Un paciente se encontraba en fase acelerada de la LGC (tabla 2).

Tiempo del diagnóstico (de la enfermedad hematológica) al trasplante: el tiempo promedio fue de 11.8 meses, (R = 7 - 17 meses) (tabla 2).

Tratamiento de la leucemia: un paciente recibió quimioterapia con esquema Hyper CVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona, citarabina y metotrexato); otro paciente recibió antraciclina y citarabina; el resto recibieron interferón, hidroxiurea y busulfán.

Tipo de donador: Dos pacientes recibieron médula de un hermano 100% compatible. El resto recibieron injerto de hermano parcialmente compatible por HLA - incompatibles en un solo haplotipo - (tabla 2).

Régimen de mieloablación: Todos recibieron el esquema busulfán más ciclofosfamida; más etopósido en un paciente.

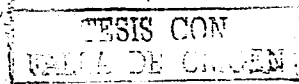
2 pacientes recibieron infusión de linfocitos del donador con el fin de propiciar la EICH.

Se produjo EICH aguda previa en 3 pacientes.

Afección a mucosas: se encontró en todos los pacientes.

EICH en otros órganos: 4 pacientes presentaron RICH hepática, y 1 paciente en cada una de las siguientes localizaciones: pulmones, ojos e intestino (tabla 3).

Otras dermatosis no relacionadas con RICH crónica cutánea: 1 paciente con antecedente de dermatitis irritativa a cinta adhesiva - paciente 3-.



El tiempo de evolución de la RICH crónica cutánea fue en promedio de 6.4 meses ( rango: 1-12).

#### TOPOGRAFIA Y MORFOLOGÍA DE LAS LESIONES (tabla 3):

1 paciente presentaba dermatosis diseminada a cabeza, tronco y extremidades, afectando 60% de la superficie corporal, constituida por placas escleróticas, piel brillante y con pérdida del vello, firmemente adheridas a tejidos profundos, existía limitación severa de la movilidad articular en extremidades. En el resto de los pacientes, la dermatosis estaba diseminada a cabeza, tronco y extremidades con afección palmar prominente en cuatro pacientes con reacción liquenoide, constituida por máculas y pápulas eritemato-violáceas de pocos milímetros de diámetro o foliculares (espalda), algunas de ellas confluentes, con descamación (lesiones palmares ). Tres pacientes presentaban pápulas foliculares queratósicas (aspecto de espinulosis) (figuras 4 a 14). En cuanto a afección de los anexos de la piel todos los pacientes tenían alopecia difusa.

Mucosas: 4 pacientes con erupción liquenoide presentaban leucoplaquia en "encaje" característica en la mucosa de labios, mucosa yugal y borde de encías; también se observaron erosiones y áreas atróficas en lengua; otro hallazgo constante en todos los pacientes fue la presencia de vesículas en paladar blando. Un paciente presentó una úlcera en la mucosa de mejilla. Un paciente tenía leucoplaquia en genitales (glande). La afección a mucosa oral era dolorosa y dificultaba la alimentación en estos pacientes.

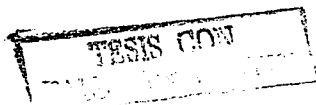
A todos los pacientes se les realizó biopsia de piel que confirmó el diagnóstico clínico.

Tipo de EICH: 4 pacientes presentaron la forma progresiva. 1 paciente presentó EICH de novo.

Todos los pacientes tenían EICH clínica extensa.

El tipo de reacción cutánea fue liquenoide en 4 pacientes y esclerodermoide en 1 - paciente 1-.

El tratamiento previo de la EICH se efectuó con ciclosporina y prednisona durante el tiempo de evolución. Un paciente solo recibió prednisona.



Se encontró evidencia de EICH a otros niveles de la manera en que se describe: hepática en 3 pacientes; pulmonar, 1 paciente; síndrome sica y reacción ocular con perforación corneal y pérdida de la visión en un ojo – paciente 2-, intestinal en 1 paciente.

Un paciente presentaba síndrome de desgaste.

La tabla 4 muestra en resumen los cambios obtenidos con el tratamiento con talidomida.

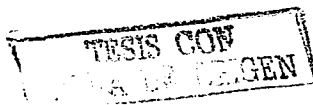
La duración promedio del tratamiento con talidomida fue de 5.3 meses ( $R = 3 - 12$  meses).

Cuatro pacientes terminaron el tratamiento por efectos adversos antes de los 6 meses. Un paciente continuó el tratamiento a dosis bajas por 12 meses y al final fue suspendido por administración prolongada y tras haber alcanzado mejoría de su condición.

Mejoría presentada por el paciente a nivel cutáneo: no ocurrió respuesta completa, se observó respuesta parcial en 4 y una paciente no tuvo respuesta (cuadro 4).

En todos los pacientes se observó disminución en la dosis utilizada de prednisona. Solo en 1 paciente se disminuyó la dosis de ciclosporina, otro permaneció con la misma dosis y en dos pacientes tuvo que aumentarse la dosis.

**MORFOLOGÍA DE LA REACCIÓN CUTÁNEA AL FINAL DEL TRATAMIENTO:** En las figuras 1 a 16 es posible verificar los cambios más relevantes vistos durante el tratamiento con talidomida. Ningún paciente tuvo aclaramiento total de las lesiones. La mejoría fue más evidente en tronco y extremidades; la cara mejoró en menor grado o permaneció igual. En el paciente con reacción esclerodermóide hubo mejoría significativa (fig. 1.2 y 3). Las lesiones liquenoides disminuyeron su tono violáceo y evolucionaron dejando máculas hiperpigmentadas en 3 de 4 pacientes con este tipo de reacción (fig. 4-16). Solo las pápulas palmares mejoraron por completo, sin hiperpigmentación residual, en 3 de los 4 pacientes (fig.9). En 1 paciente con afección liquenóide folicular en el tronco, las pápulas dejaron pequeñas placas atróficas residuales (fig. 8). 1 paciente no presentó mejoría en la afección



cutánea (fig. 13,14). Dos pacientes presentaron cambios liquenoides ungueales –paciente 3 y 4–(pterigión dorsal) (fig. 12) al final del tratamiento. Una paciente presentó líneas de Beau – paciente 4–.

En cuanto a la afección a mucosas, fue evidente una disminución en el número de lesiones en 3 de los 4 pacientes, incluso en una paciente que no presentó mejoría a nivel cutáneo. Por el contrario, un paciente con mejoría cutánea presentó aumento en el número de lesiones en boca. Todos los pacientes experimentaron una mejoría sintomática. El paciente con afección a pene tuvo aclaramiento de dicha lesión.

Mejoría del paciente según él mismo: ningún paciente refirió mejoría en su afección cutánea reportando valores idénticos al inicio y al final del periodo de tratamiento. En el paciente con enfermedad esclerodermiforme, este dato no se evaluó.

En cuanto a la escala funcional de Karnofsky, 3 pacientes presentaron mejoría y dos empeoraron.

Por lo que respecta al tratamiento con talidomida, los resultados se resumen en la tabla 5.

La dosis utilizada de talidomida fue de 100 a 300 mg / día.

Efectos adversos: Se observó sedación en 3 pacientes; requirió reajuste de la dosis, mas no suspensión.

Un paciente presentó mareos.

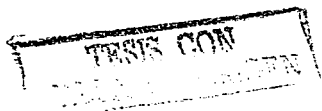
Dos pacientes refirieron constipación.

Un paciente presentó edema facial y de extremidades inferiores.

En cuanto a las alteraciones neuromusculares, se presentaron disestesias en 4 pacientes y debilidad muscular en 3 pacientes.

Se corroboró neuropatía por electromiografía en 4 pacientes. El estudio reportó en forma constante polineuropatía mixta axonal y segmentaria. En todos ellos, el tratamiento con talidomida fue suspendido.

Datos de laboratorio: no se presentaron alteraciones atribuibles a talidomida (neutropenia). Una paciente presentaba hiperglucemia grave – paciente 5- y



otra paciente hiperlipidemia grave (triglicéridos >1000 mg/dL)- paciente 4-; fueron tratados en Endocrinología.

Durante el periodo de estudio ningún paciente presentó recidiva de leucemia o cánceres de novo.

Pacientes incluidos:	Sexo	Edad (años)
Paciente 1:	M	22
Paciente 2:	M	33
Paciente 3:	M	41
Paciente 4:	F	26
Paciente 5:	F	34

TABLA 1. Edad y sexo de los pacientes del estudio.

TESIS CON  
FUNDAMENTO CIENTÍFICO

	Paciente 1	P- 2	P-3	P-4	P-5
Diagnostico hematologico	LMA M2 1ª remision	LGC cronica	LGC acelerada	LLA L2 alto riesgo (Ph+)	LGC cronica
Tiempo dx- trasplante (meses)	14	17	7	14	7
Tratamiento previo	Citarabina + daunorrubicina + idarrubicina	IFN + Hydrea + busulfan	IFN + Hydrea	Hyper CVAD	IFN + Hydrea
Regimen mieloablacion	Busulfan + CFA	Busulfan + CFA	Busulfan + CFA	Busulfan + CFA	Busulfan + CFA VP-16
Donador	Compatible 50%	Compatible 100%	Compatible - 1 haplotipo	Compatible -1 haplotipo	Compatible -1 haplotipo
Boost de linfocitos del donador	-	Si	-	Si	-

**TABLA 2.** Características de los pacientes (pretrasplante), régimen de condicionamiento y refuerzo de linfocitos del donador.

TESIS CON  
FOLIO DE ORIGEN



	P-1	P-2	P-3	P-4	P-5
EICH aguda previa	no	Si	Si	No	Si
Tipo de EICH quiescente/progresiva/ De novo	de novo	progresiva	progresiva	progresiva	progresiva
Tipo de EICH subclínica/limitada/ extensa	extensa	extensa	extensa	extensa	extensa
EICH otros organos	Pulmonar Hepática Desgaste	Hepática Mucosas ojos	Hepática	no	Hepática intestino
Tipo de RICH crónica cutánea	esclerodermoide	liquenoide	liquenoide	liquenoide	liquenoide
Tiempo de evolución de RICH crónica cutánea (meses)	12	4	10	5	1

TABLA 3. Datos en relación a la EICH y RICH que presentaban los pacientes.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

	Pac. 1 antes	Pac. 1 despues	P. 2 antes	P.2 despues	P.3 antes	P.3 despues	P.4 antes	P.4 despues	P.5 antes	P.5 despues
<b>PARAMETROS CLINICOS</b>										
s.c.a	50	0	70	20	80	50	20	20	15	5
Eritema Violaceo o	-	--	3	1	3	1	3	2	2	0
Esclerosis	3	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Ego del paciente -EVA-	No hay dato (ND)	ND	ND	ND	7	7	7	7	8	7
Lesiones mucosas	0	0	4	2	5	2	6	2	2	4
Ego funcional	60	60	70	70	80	50	100	90	80	90
<b>LABORATORIO</b>										
Hb	16.4	17.4	16.9	17.7	14.4	11.7	16.6	15.8	13.6	11.7
Leucos	6000	4100	7600	7600	3300	4000	4600	5400	6400	3700
Neutrofilos#	3000	1300	4600	5600	1400	2700	2100	2800	3600	2200
Plaquetas 1000/mm <sup>3</sup>	217	206	153	202	68	109	83	80	183	148
ALT	34	13	40	44	28	15	NR	17	120	167
AST	31	21	37	31	17	27	33	15	42	49
F alcalina	220	233	211	121	245	126	93	74	1097	878
Bilirrubina t	0.55	0.51	3.33	3.22	2.15	0.86	1.1	1.67	2.73	0.86
Bil. D	0.13	0.11	0.79	0.77	1.26	0.35	0.16	0.83	1.8	0.47
<b>DOSIS DE INMUNOSUPR ESORES MG/D</b>										
Ciclosporina	No	No	100	100	600	200	No	200	100	600
Prednisona	15	10	50	20	40	10	50	15	25	20
Otro	coicichina	monteju kast	AUDC	pentoxi						
Observaciones (hospitalizacio- nes otros efectos advrso no por talidomida).				Hemoli- sis Micro- angio- patica por CyA		2 hosp neumon ia 1 x TEP		2 hosp GEI IVRA Hiper- lipide- mia		Hiper- gluce- mia

TABLA 4. Comparación de datos antes y después del tratamiento con talidomida.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

	P-1	P-2	P-3	P-4	P-5
Tratamiento previo	Prednisona	Prednisona ciclosporina	Prednisona ciclosporina	Prednisona ciclosporina	Prednisona ciclosporina
Dosis de talidomida (mg /día)	100-200 mg	200 mg	100-300 mg	200mg	100-300 mg
Tiempo de administración (meses)	12 (7 en el estudio)	4	5	4	3
Efectos adversos	Ninguno	Sedación Disestesias	Sedación Debilidad Constipación Disestesias	Sedación Debilidad Constipación Disestesias	Mareos Edema Debilidad Disestesias
Motivo de suspensión	Tiempo prolongado	Neuropatía	Neuropatía	Neuropatía	Neuropatía
Respuesta obtenida (piel)	Parcial	Parcial	Parcial	Parcial	Sin cambios

TABLA 5. Tratamiento utilizado para EICH, incluyendo tratamiento con talidomida.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Figura 1. Paciente 1. RICH esclerodemoide. Antes del tratamiento con talidomida.

Figura 2. Paciente 1. RICH esclerodemoide. Antes del tratamiento con talidomida.



Figura 3. Paciente 1. RICH esclerodemoide, tronco. Posterior al tratamiento con talidomida.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Figura 4. Paciente 2. Cara  
Antes del tratamiento



Figura 5. Paciente 2. Tronco.  
Antes del tratamiento.



Figura 6. Palmas.  
Antes del tratamiento

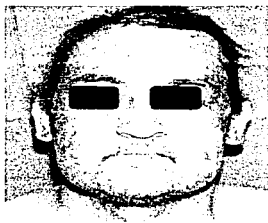


Figura 7. Paciente 2. RICH liquenoide,  
cabeza. Después del tratamiento con  
talidomida.



Figura 8. Paciente 2. RICH  
liquenoide. Tronco. Después del  
tratamiento con talidomida.



Figura 9. Palmas.  
Después del  
tratamiento con  
talidomida.

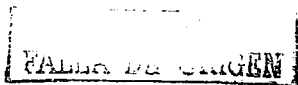




Figura 10. Paciente 3. RICH liquenoide. Cara. Antes del tratamiento con talidomida.



Figura 11. Paciente 3. RICH liquenoide. Cara. Después del tratamiento con talidomida.



Figura 12. Paciente 3, RICH liquenoide. Pterigión ungueal, manos. Post-tratamiento.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

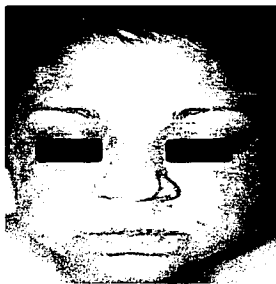


Figura 13. Paciente 4. RICH  
liquenoide. Antes de  
talidomida



Figura 14. Paciente 4. RICH  
liquenoide. Después de  
talidomida.

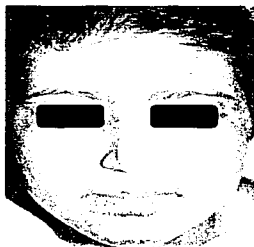


Figura 15. Paciente 5.  
Antes del tratamiento .



Figura 16. Paciente 5. Después  
del tratamiento con talidomida .

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

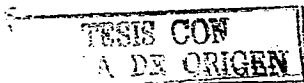
## DISCUSIÓN

En general, los pacientes tratados mejoraron durante el tiempo de administración de talidomida (4 de 5 pacientes). De los pacientes con presentación liquenoide (4 pacientes), 3 pacientes mejoraron y un paciente no mejoró en la afección cutánea; 3 pacientes tuvieron disminución en el número de lesiones en mucosa bucal y el paciente restante presentó aumento en el número de lesiones. En los estudios previos no se hace distinción en la presentación cutánea ( RICH liquenoide o esclerodermoide) como factor predictivo de respuesta a la talidomida. De modo global se observó una disminución de la extensión corporal afectada (no significativa). Sin embargo, la cara fue el sitio en el que se percibió menos mejoría de la reacción y por esto los pacientes no reportaron cambios en su autoevaluación.

De los pacientes que mejoraron no hubo concordancia entre los observadores en cuanto al grado de mejoría presentada. Observamos una hiperpigmentación residual posinflamatoria en la evolución de la reacción liquenoide, la que dificulta la evaluación -del médico y del paciente -en la mejoría del aspecto. Fue llamativa la mejoría en plegabilidad y arcos de movilidad articulares en el paciente con reacción esclerodermiforme. Sin embargo, al final del periodo de estudio este paciente finalmente desarrolló una reacción pulmonar (bronquiolitis obliterante) que lo mantiene dependiente de oxígeno suplementario y con discapacidad notable.

En contraste con la mejoría observada a nivel cutáneo, la mejoría en la afección de la EICH en otros órganos no fue muy evidente. Una paciente presentaba datos sospechosos de malabsorción intestinal (diarrea crónica) la cual no fue corroborada y cedió durante el tratamiento con talidomida.

Cuatro pacientes presentaron una reducción en la dosis de prednisona. No obstante, la tendencia es a la reducción de la dosis conforme pasa el tiempo, pues el perfil de efectos adversos de los glucocorticoides lo hace imperativo (2). La talidomida podría tener un efecto de ahorro en la dosis de esteroide, pero en dos pacientes se aumentó la dosis de ciclosporina en forma simultánea.

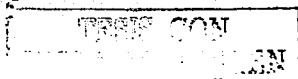




Entre los efectos secundarios destacó una alta incidencia de neuropatía periférica mixta, tipo axonal y segmentaria, con disminución de la velocidad de conducción, de carácter subagudo a crónico en todos los casos con RICH liquenoide, que obligó a discontinuar la talidomida ( 4 de 5 pacientes, 80%). Esta hallazgo resultó un tanto inesperado ya que estudios previos con dosis mayores de talidomida reportaron una incidencia menor de neuropatía en pacientes con EICH. Vogelsang (54) observó 4 casos de neuropatía en 44 pacientes. Browne (10) solo observó un caso en 37 pacientes. Parker (53) observó neuritis en 3 de 80 pacientes tratados. En el estudio de Koc (55) 11 de 23 pacientes que recibían talidomida (48%) presentaron síntomas neurológicos (parestesias). En todos los casos a los pacientes les fue suspendido el tratamiento. En ningún estudio se describen las características de la neuropatía presentada por los pacientes ni se detallan estudios efectuados.

La neuropatía inducida por talidomida tiene varias características contrarias a lo que encontramos en los pacientes del estudio. En primer lugar esta neuropatía es predominantemente sensitiva (42) y la debilidad muscular es un signo relativamente tardío (39). Los estudios de conducción en nervios periféricos muestran un potencial de acción de amplitud disminuida y conservación relativa de la velocidad de conducción (42,57); por el contrario, en los pacientes del estudio se observó una disminución en la velocidad de conducción. Está en controversia si la dosis acumulada tiene algún papel en la incidencia pero en este estudio no encontramos una relación dosis-dependiente. Podría haber una predisposición individual.

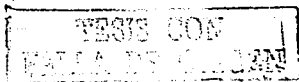
Otra posibilidad que explicaría este hallazgo es la neuropatía asociada al trasplante de médula ósea (58). Es una manifestación más bien rara, se presenta junto con un episodio de EICH aguda o, con más frecuencia, crónica; en un lapso de tiempo variable. También se ha descrito en pacientes con trasplante de órganos sólidos como riñón y corazón. Se manifiesta por disestesias en extremidades y debilidad muscular progresiva que puede ser discapacitante. Los estudios de conducción nerviosa y potenciales de acción



muestran datos de neuropatía periférica sensitiva y motora con disminución de la amplitud de los potenciales (58), hallazgos muy similares a los de nuestros pacientes. La causa de este padecimiento es oscura; ninguno de los pacientes descritos estaba recibiendo talidomida; los inmunosupresores (ciclosporina) se han asociado con neuropatía (59); sin embargo, la enfermedad mejoró con el tratamiento inmunosupresor intensivo (58). La asociación con infección por citomegalovirus es débil y no concluyente (58). Otra enfermedad con características clínicas similares a las de los pacientes del estudio es la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, entidad para la cual existen estrictos criterios (60).

Algunos medicamentos utilizados para la leucemia producen neuropatía tales como la vincristina (que recibió un paciente como parte de la quimioterapia previa al trasplante). Sin embargo, los pacientes no presentaban historia previa de neuropatía durante el uso de tales tratamientos y el examen neurológico no mostraba anomalías. Es posible que su administración previa hubiese tenido un efecto neurotóxico periférico aditivo y por tal motivo la neuropatía se presentó al poco tiempo de haber recibido la talidomida.

En cualquier caso, en los pacientes con TMO parece necesario realizar un estudio de conducción y potenciales de acción nerviosa previos al manejo con talidomida.



### CONCLUSIONES:

La talidomida es un medicamento útil para la RICH crónica cutánea.

La talidomida disminuye el número de lesiones en mucosas.

La talidomida tiene poco efecto en la mejoría de la RICH crónica en otros órganos.

Observamos una alta incidencia de neuropatía periférica (80%) en posible asociación con la presentación liquenoide; sin embargo, los hallazgos de los estudios de conducción revelaron una neuropatía distinta a la descrita para la neuropatía inducida por talidomida. Otras posibles explicaciones serían quimioterapia sistémica previa al TMO, neuropatía asociada al TMO, polineuropatía crónica inflamatoria y desmielinizante. Se requieren más estudios a este respecto. Se recomienda la realización de un estudio electroneurofisiológico antes del tratamiento con talidomida.

Se necesita un mayor número de pacientes para obtener conclusiones definitivas.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

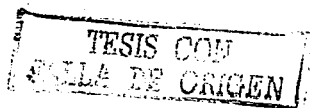
## BIBLIOGRAFÍA

1. Ferrara JL. Graft-versus-host disease and graft-versus-leukemia effect. Chapter 93. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ et al. Hematology. Basic principles and practice. 3rd. Edition. Churchill Livingstone, Philadelphia, Pennsylvania, USA 2000:1658-71.
2. Gómez Morales E, Sánchez Valle E, Pizzuto Chávez J. Trasplante de células hematopoyéticas: de la teoría a la práctica. Capítulo 15. En: Aguirre-Gas H. Actualidades Médico-quirúrgicas. Tomo II. Editorial Prado; 2000: 219-58.
3. Aractingi S., Chosidow O. Cutaneous graft-versus-host-disease. Arch Dermatol 1998;134:602-612.
4. Johnson ML, Farmer ER. Graft-versus-host reactions in dermatology. J Am Acad Dermatol 1998;38:369-92.
5. Horn TD. Graft versus host disease. Chapter 120. En: Freedberg IM, et al (editors) Fitzpatrick's Dermatology in general medicine 5<sup>th</sup> ed. Mc Graw Hill 1999: 1426-34.
6. Cohen L., Karp Skopicki D., Harrist T, Clark W. Enfermedades vesicoampollares y vesiculopustulosas no infecciosas. Capítulo 9. En: Elenitsas R., Jaworsky C., Johnson B. (editores). Lever. Histopatología de la piel. 8ª. Edición.1997. Editorial Inter-Médica. Páginas222-4.
7. Farmer E. Graft-versus-host disease. Chapter 65. En: Provost T., Flynn J. Cutaneous Medicine. BC Decker Inc. Hamilton, Ontario Canada. 2001: 651-61.
8. Sale GE, Shulman HM, Gallucci BB et al. Young rete ridge keratinocytes are preferred targets in cutaneous graft-versus-host disease. Am J Pathol 1985;118: 728-33.
9. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. Transplantation 1974;18:295-304.

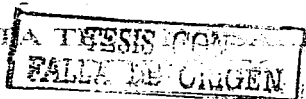
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

10. Browne PV, Weisdorf DJ, DeFor T et al. Responses to thalidomide therapy in refractory chronic graft versus host disease. *Bone Marrow Transplantation* 2000; 26:865-9.
11. Socié G., Stone JV., Wingard JR et al. Long-term survival and late deaths after allogenic bone marrow transplantation. *N Eng J Med* 1999;341:14-21.
12. Córdoba S., Vargas E., Fraga J. et al. Lichen sclerosus et atrophicus in sclerodermatous chronic graft-versus-host-disease. *Int J Dermatol* 1999;138:708-711.
13. Barnadas M., Brunet S., Sureda A. et al. Exuberant granulation tissue associated with chronic graft-versus-host-disease after trasplantation of peripheral blood progenitor cells. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:876-879.
14. Palencia SI, Rodriguez-Peralto JL, Castano E et al. . Lichenoid nail changes as sole external manifestation of graft versus host disease. *Int J Dermatol* 2002; 41: 44-5.
15. Hood A, Farmer E. Interface dermatitis. Chapter 9. En: Farmer E., Hood A. *Pathology of the skin*, 1990. Appleton & Lange. Norwalk, Connecticut. 124-6.
16. Hymer SR, Farmer E, Burns W et al. Bullous scleroderma like changes in chronic graft versus host disease. *Arch Dermatol* 1985;121:1189-92.
17. Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathological study of 20 Seattle patients. *Am J Med* 1980;69:204-217
18. Sullivan KM, Shulman HM, Storb R et al. Chronic graft versus host disease in 52 patients: adverse natural course and succesful treatment with combination immunosuppression. *Blood* 1981; 57: 267-76.
19. Wingard JR, Piantadosi S, Vogelsang G et al. Predictors of death from chronic graft versus host disease after bone marrow transplantation. *Blood* 1988; 74:1428-35.
20. Sullivan KM, Witherspoon RP, Storb R et al. Prednisone and azathioprine compared with prednisone plus placebo for treatment of chronic graft

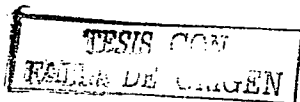
- versus host disease: prognostic influence of prolonged thrombocytopenia after allogeneic marrow transplant. *Blood* 1988; 72(2): 546-54.
21. Soderberg C, Larsson S, Rozell BL et al. Cytomegalovirus-induced CD13 specific autoimmunity: a possible cause of chronic graft-versus-host disease. *Transplantation* 1996;61: 600-6.
  22. Rouquette-Gally AM, Boyeldieu D, Gluckman E., Abauf N., et al. Autoimmunity in 28 patients after allogeneic bone marrow transplantation: comparison with Sjogren's syndrome and scleroderma. *Br J Haematol* 1987;66:45-7.
  23. Bolger GB, Sullivan KM, Spence AM et al. Myasthenia gravis after allogeneic bone marrow transplantation: relationship to chronic graft-versus-host disease. *Neurology* 1986; 36: 1087-91.
  24. Pier N, Dubowitz V. Chronic graft-versus-host disease presenting with polymyositis. *Br Med J* 1983;286:2024.
  25. Urbano-Marquez A, Estruch R, Grau JM et al. Inflammatory myopathy associated with chronic graft-versus-host disease. *Neurology* 1986; 36:1091-3.
  26. Volc-Platzer B, Rappersberg K, Mosberger I. et al. Sequential immunohistologic analysis of the skin following allogeneic bone marrow transplantation. *J Invest Dermatol* 1988;91: 162-8.
  27. Favre A, Cerri A, Bacigalupo A et al. Immunohistochemical study of skin lesions in acute and chronic graf-versus-host disease following bone marrow transplantation. *Am J Surg Pathol* 1997;21 (1): 23-
  28. Chao NJ, Schmidt GM, Niland JC et al. Cyclosporine, metotrexate and prednisone compared with cyclosporine and prednisone for prophylaxis of acute graft-versus-host disease. *N Eng J Med* 1993;329: 1225-30.
  29. Chao NJ. Paradoxical effect of thalidomide prophylaxis on chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 1996;2: 86-92.
  30. Ratanatharathorn V., Ayash L., Lazarus HM et al. Chronic graft-versus-host disease: clinical manifestation and therapy. *Bone Marrow Transplantation* 2001;28:121-129.



31. Aubin F, Brion A, Deconick E. Phototherapy in the treatment of cutaneous graft versus host disease. *Transplantation* 1995; 59: 151-5.
32. Jampel RM, Farmer ER, Vogelsang GB et al. PUVA therapy for chronic cutaneous graft versus host disease. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1673-8.
33. Dippel E., Goerd S, Orfanos CE. Long term extracorporeal photochemotherapy for treatment of cutaneous graft versus host disease. *Dermatology* 1999; 198: 370-4.
34. Sniecinski I, Parker P, Dagens A et al. Extracorporeal photopheresis is effective treatment for chronic refractory graft versus host disease. *Blood* 1998; 10 (suppl 1):376a.
35. Marcellus DC, Altomonte VL, Farmer ER et al. Etretnate therapy for refractory sclerodermatous chronic graft versus host disease. *Blood* 1999;93(1): 66-70.
36. Devergie A, Grinski T, Socie G. et al. Immunosuppressive treatment with 1 Gy lymphoid irradiation for treatment of severe chronic graft versus host disease. *Blood* 1996;10 (suppl 1): 644a (abstract 2565).
37. Lee S, Wegner SA, McGarigle CJ et al. Treatment of chronic graft versus host disease with clofazimine. *Blood* 1997; 7: 2298-2302.
38. Radomsky C., Levine N. Systemic dermatologic therapy. Thalidomide. *Dermatologic clinics* 2001;19(1).
39. Anides-Fonseca A, Vega-López F, Blancas-Espinosa R. Usos de la talidomida en Dermatología. Capítulo 10. En: Aguirre-Gas H. Actualidades Médico-quirúrgicas. Tomo II. 2000. Editorial Prado. 152-158.
40. Tappeiner G, Wolff K. Thalidomide. Chapter 120. In: Freedberg IM. et al (editors) *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine* 5<sup>th</sup> ed. Mc Graw Hill 1999: 2864-70.
41. Thummel K, Shen DD. Design and optimization of dosage regimens: pharmacokinetic data. Appendix II. In: Hardman JG, Limbird LE (editors). *Goodman & Gilman's The Pharmacologic basis of therapeutics* 10<sup>th</sup> edition 2001. Mc Graw Hill: 2012.

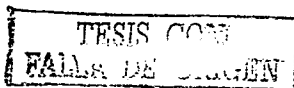


42. Tseng S., Pak G., Washenik K. et al. Rediscovering Thalidomide: A review of its mechanisms of action, side effects and potential uses. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:969-979.
43. Turk B, Jiang H, Liu J. Binding of thalidomide to  $\alpha$ -1 acid glycoprotein may be involved in its inhibition of tumor necrosis factor  $\alpha$  production. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 7552-6.
44. Moreira A, Sampaio EP, Zmuidzinis A et al. Thalidomide exerts its inhibitory action on TNF- $\alpha$  by enhancing mRNA degradation. *J Exp Med* 1993; 177: 1675-80.
45. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC et al. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998; 352: 1586-9.
46. Jacobson JM, Greenspan JS, Spritzler J et al. Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Eng J Med* 1997; 336: 1487-93.
47. Jacobson JM, Spritzler J, Fox L et al. Thalidomide for the treatment of esophageal aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1999; 180: 61-7.
48. Tramontana JM, Utaipat U, Molloy A et al. Thalidomide treatment reduces tumor necrosis factor- $\alpha$  production and enhances weight gain in patients with pulmonary tuberculosis. *Mol Med* 1995; 1: 384-97.
49. Ibarra-Martínez MC, Vega-López F. Uso de inmunomoduladores en Dermatología: dapsona, talidomida y levamisol. Tesis de posgrado. HE CMN S XXI. 1993.
50. Powell R, Gardner-Medwin J. Guidelines for the clinical use and dispensing of thalidomide. *Postgrad Med J* 1994;70:901-904.
51. Harland CC, Steventon GB, Marsden JR. Thalidomide-induced neuropathy and genetic differences in drug metabolism. *Eur J Clin Pharmacol* 1995;49: 1-6.
52. Litt J. Z. *Drug Eruption Reference Manual*, 8<sup>th</sup> edition. Parthenon Publishing 2002. 401-2.





53. Parker P., Chao N., Nademanee A. et al. Thalidomide as salvage therapy for chronic graft-versus-host-disease. *Blood* 1995;86(9):3604-3609.
54. Vogelsang G. et al. Thalidomide for the treatment of chronic graft-versus host-disease. *N Eng J Med* 1995; 86:3604-3609.
55. Koc S., Leisenring W., Flowers M et al. Thalidomide for treatment of patients with chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2000;96:3995-6.
56. Kamofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. McLeod CM ed. Evaluation of chemotherapeutic agents. New York: Columbia University Press. 1949: 191-205.
57. Ochonisky S, Verrout J, Bastuji-Garin S et al. Thalidomide neuropathy incidence and clincoelectrophysiologic findings in 42 patients. *Arch Dermatol* 1994;130: 66-9.
58. Amato AA, Barohn RJ, Sahenk Z et al. Polyneuropathy complicating bone marrow and solid organ transplantation. *Neurology* 1993; 43: 1513-8.
59. Pape G, Arcese W, Biuanchi A et al. Cyclosporine-associated bilateral deltoid paralysis after allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Haematologica* 1985;70: 273-4.
60. Cornblath DR, Asbury AK, Albers JW et al. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1991;41:617-8.



## **ANEXO 1. FORMA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.**

### **INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL. CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES. SERVICIO DE DERMATOLOGIA.**

#### **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA USO DE TALIDOMIDA EN LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED CRÓNICA CUTÁNEA.**

Usted padece enfermedad injerto contra huésped crónica, un padecimiento que a largo plazo, sin tratamiento, provoca secuelas incapacitantes o muerte en más del 80% de los pacientes. Para esto ha recibido tratamiento con prednisona y ciclosporina, con resultados no satisfactorios. Es necesario utilizar otras alternativas. La *talidomida* es un medicamento que solo se usa cuando los tratamientos alternativos han sido intentados y han fallado, debe ser utilizada con gran precaución por médicos y pacientes y el tratamiento requiere de un seguimiento cuidadoso. En algunos pacientes la talidomida puede ser de gran beneficio. Si usted considera la opción de tratamiento con talidomida, necesita saber lo siguiente: **VISITAS AL HOSPITAL.-** Cada mes, acudirá al hospital. Con el fin de llevarle control cuidadoso se le realizará un examen físico completo y se tomarán fotografías. Se le solicitará en caso necesario valoración por Neurología y si fuera necesario, una prueba de funcionamiento nervioso que puede ser incómoda pero que es esencial para el seguimiento.

#### **¿CUÁLES SON LOS EFECTOS SECUNDARIOS DEL MEDICAMENTO?**

1. **La somnolencia** es el problema más notable. Varía en cada persona y puede requerir que el médico reduzca la dosis. Su capacidad para manejar y para operar maquinaria puede verse disminuida.
2. **Daño a los nervios:** Los signos tempranos de daño a los nervios son pinchazos, entumecimiento o agujas en manos y pies y pueden desarrollarse después de dosis repetidas de talidomida. Si tuviera estas molestias, debe suspender la talidomida inmediatamente y buscar a su médico, ya que es importante que sea valorado por el neurólogo. El fin de realizarle las pruebas eléctricas de funcionamiento nervioso es detectar el daño al nervio antes de que los síntomas se presenten, y es una parte importante de su seguimiento. Si el daño llegara a ser aparente en la prueba, la talidomida será suspendida para impedir mayor deterioro en los nervios. Cualquier daño en este punto puede ser tan pequeño que sería indetectable, pero usted nunca más debe recibir talidomida.

**TESIS CON  
FALLA DE CARGEN**

3. **Daño al feto durante el embarazo:** Muy importante en todas las mujeres en edad reproductiva que reciban talidomida. La talidomida es tóxica para los bebés en desarrollo, especialmente en los primeros meses del embarazo. Debe prepararse para usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con talidomida y 3 meses después de terminar el tratamiento. Si quedara embarazada, cualquier embarazo resultante puede terminar en un bebé con daño. Por lo tanto, si usted notara retraso menstrual en cualquier momento durante el tratamiento, debe interrumpir la talidomida inmediatamente y contactar con el médico. Se debe realizar una prueba de embarazo y si se confirmara, será enviada a su hospital de Gineco-obstetricia correspondiente para investigar cualquier efecto en el producto.
4. Pueden ocurrir **otros efectos secundarios** como estreñimiento, náusea, mareos, dolor de cabeza y erupciones cutáneas.

Este tratamiento le ofrece posibles riesgos y beneficios. No debe tomar la talidomida hasta que entienda claramente esto. Aunque el doctor le recomiende el tratamiento, usted es libre de no aceptarlo y esto no influirá de ninguna manera en el resto de su cuidado.

**RECUERDE: LA TALIDOMIDA DEBE ALMACENARSE EN FORMA SEGURA FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS Y SOLO DEBE SER TOMADA POR LA PERSONA PARA LA CUAL ESTÁ SIENDO PRESCRITA.**

---

NÚMERO DE AFILIACIÓN, NOMBRE DEL PACIENTE Y FIRMA DE  
CONSENTIMIENTO.

---

FECHA

---

NOMBRE Y FIRMA DEL MÉDICO

---

TESTIGO, NOMBRE Y FIRMA

---

TESTIGO, NOMBRE Y FIRMA

Adaptado de *Postgrad Med J* 1994; 70: 901-904.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**ANEXO 2. FORMA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.**  
**I.M.S.S. C.M.N. SIGLO XXI. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES.**  
**SERVICIO DE DERMATOLOGÍA Y MICOLOGÍA MÉDICA.**  
**REACCIÓN INJERTO-CONTRA-HUÉSPED (RICH) CUTÁNEA CRÓNICA.**  
**TRATAMIENTO CON TALIDOMIDA.**  
**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.**

NOMBRE Y NUMERO DE AFILIACIÓN.

EDAD.

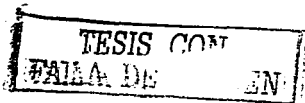
SEXO.

ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA:

1. Enfermedad hematológica principal que motivó el trasplante de médula ósea (TMO)
2. Estadio de la enfermedad antes del trasplante (solo en caso de leucemia):  
Temprano: Leucemia aguda en primera remisión.  
Leucemia granulocítica crónica (LGC) en primera fase crónica.  
Avanzado: Leucemia aguda en 2ª. remisión o subsecuente.  
LGC en fase acelerada o crisis blástica.
3. Régimen de mieloablación (condicionamiento).
4. Tiempo del diagnóstico al trasplante (meses)
5. Tipo de donador: Hermano HLA compatible, pariente HLA parcialmente compatible, pariente no compatible, no emparentado.
6. EICH aguda previa (sí se produjo antes de la fase crónica) y tratamiento utilizado.
7. RICH en mucosas (número de lesiones) \_\_\_\_\_
8. Datos de EICH en otros órganos. \_\_\_\_\_
9. Otras dermatosis no relacionadas directamente con RICH CRÓNICA CUTÁNEA: \_\_\_\_\_

**DERMATOSIS PROBLEMA (R.I.C.H. CUTÁNEA CRÓNICA) :**

- Tiempo de evolución (ANOTAR FECHA DE INICIO APROXIMADA) \_\_\_\_\_
- Topografía y Morfología de las lesiones \_\_\_\_\_



---

---

• Fecha de reporte de biopsia cutánea y resultado \_\_\_\_\_

• Diagnóstico (tipo de RICH -SUBRAYAR-): liquenoide / escleromoides / otra \_\_\_\_\_

A. Estado funcional del paciente (escala de Karnofsky) (35) \_\_\_\_\_

B. Superficie Corporal afectada (aproximadamente) \_\_\_\_\_

C. Intensidad del eritema-violáceo (1= leve, 2= moderado, 3= severo) \_\_\_\_\_

D. Intensidad de la esclerosis (1= piel engrosada pero desplazable, 2= disminución en la movilidad o plegabilidad de la piel, 3= piel fija a planos profundos) \_\_\_\_\_

E. Estado actual del paciente: evaluación global de su estado por él mismo (mediante escala visual análoga, escala 0-10) \_\_\_\_\_

F. Estado actual del paciente: evaluación global de su estado clínico efectuada por el médico (escala estimativa 0-10) \_\_\_\_\_

G. Número de lesiones mucosas \_\_\_\_\_

- Los puntos señalados con letra serán evaluados por dos observadores en forma independiente.

• Tratamiento previo utilizado para la EICH crónica (medicamentos, dosis y tiempo de administración). Anote en este espacio dosis de talidomida antes de la inclusión al protocolo, si ya la estuviese tomando. \_\_\_\_\_

---

---

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN<sup>7</sup>

- 
- Anexo: fotografías de hallazgos clínicos prominentes.
  - Implicaciones psicosociales: aislamiento social, estado de ánimo, interferencia con actividades cotidianas.

• **LABORATORIO :**

1. Biometría hemática:

Hemoglobina \_\_\_\_\_ VCM \_\_\_\_\_ Leucocitos \_\_\_\_\_

Neutrófilos % \_\_\_\_\_ totales: \_\_\_\_\_ Plaquetas \_\_\_\_\_

2. Química sérica:

Glucosa \_\_\_\_\_ Urea \_\_\_\_\_ Creatinina \_\_\_\_\_ AST \_\_\_\_\_ ALT \_\_\_\_\_

F.alcalina \_\_\_\_\_ DHL \_\_\_\_\_ TP \_\_\_\_\_ TTP \_\_\_\_\_ Na \_\_\_\_\_ K \_\_\_\_\_

Ca \_\_\_\_\_ Proteínas \_\_\_\_\_ Albúmina \_\_\_\_\_ Bilirrubina \_\_\_\_\_

total \_\_\_\_\_ directa \_\_\_\_\_

3. Urianálisis.

• **GABINETE:**

Velocidades de conducción nerviosa:

Fecha \_\_\_\_\_ Resultado \_\_\_\_\_

---

DIAGNÓSTICO (SEÑALAR UNO): EICHC progresiva / quiescente/ de novo.

CLASIFICACIÓN DE LA EICHC (SEÑALAR UNO): Subclínica/ limitada / extensa.

- Dosis de inicio de talidomida y fecha: \_\_\_\_\_

OTROS ANTECEDENTES MEDICOS DE IMPORTANCIA no relacionados con la enfermedad hematológica principal. \_\_\_\_\_

---

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### EN VISITAS SUBSECUENTES:

- Interrogatorio dirigido a efectos colaterales de la talidomida (señalar):  
Probables: disestesias, parestesias, somnolencia, constipación.  
Posibles: náuseas, mareos, cefalea, erupciones cutáneas.
- A. Estado funcional del paciente (escala de Karnofsky) \_\_\_\_\_
- B. Superficie Corporal afectada (aproximadamente) \_\_\_\_\_
- C. Intensidad del eritema-violáceo (1= leve, 2= moderado, 3= severo) \_\_\_\_\_ y / o: Intensidad de la esclerosis (1= piel engrosada pero desplazable, 2= disminución en la movilidad o plegabilidad de la piel, 3= piel fija a planos profundos) \_\_\_\_\_
- D. Estado actual del paciente: evaluación global de su estado por él mismo (mediante escala visual análoga, escala 0-10) \_\_\_\_\_
- E. Estado actual del paciente: evaluación global de su estado clínico efectuada por el médico (escala estimativa 0-10) \_\_\_\_\_
- F. Número de lesiones mucosas \_\_\_\_\_
- Los puntos anteriores anotados por letra deberán realizarse por dos observadores en forma independiente.

### • LABORATORIO :

Biometría hemática: Hemoglobina \_\_\_\_\_ VCM \_\_\_\_\_

Leucocitos \_\_\_\_\_

Neutrófilos(%) \_\_\_\_\_ absolutos \_\_\_\_\_ Plaquetas \_\_\_\_\_

4. Química sérica: Glucosa \_\_\_\_\_ Urea \_\_\_\_\_ Creatinina \_\_\_\_\_ AST  
\_\_\_\_\_ ALT \_\_\_\_\_ F.alcalina \_\_\_\_\_ DHL \_\_\_\_\_ TP \_\_\_\_\_ TTP \_\_\_\_\_ Na \_\_\_\_\_ K  
Ca \_\_\_\_\_ Proteínas \_\_\_\_\_ Albúmina \_\_\_\_\_ Bilirubinas , total y  
directa \_\_\_\_\_

5. Urianálisis \_\_\_\_\_ (NORMAL \_\_\_\_\_ /  
ANORMAL) \_\_\_\_\_

TESIS CON  
FALLA DE CUMPLIMIENTO

• **GABINETE:**

Velocidades de conducción nerviosa: Fecha \_\_\_\_\_

Resultado \_\_\_\_\_

**DIAGNÓSTICO DE REACCIONES SECUNDARIAS A TALIDOMIDA:**

**DATOS DE REACCIÓN INJERTO CONTRA HUESPED CRÓNICA EN OTROS ÓRGANOS (CLÍNICOS Y PARACLÍNICOS: ESTADO ACTUAL -**  
mejoría, sin cambios, empeoramiento-

**¿CONTINUA TRATAMIENTO CON TALIDOMIDA? SI / NO**

- Si existe un cambio mínimo de -50% con relación a la visita anterior en 4 de los 6 parámetros de evaluación, se continuará con la misma dosis.
- De no ocurrir así, aumentar la dosis actual en 100 mg. / día de talidomida.

**DOSIS PRESCRITA DE TALIDOMIDA:** \_\_\_\_\_

(La cual debe mantenerse hasta la siguiente consulta):

Otros inmunosupresores (dosis y modificaciones en los mismos a juicio del hematólogo): \_\_\_\_\_

- En caso de discontinuar el tratamiento, continuar dando cita mensual .

TESIS COM  
FALLA DE ORIGEN