



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

11212
38

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL GENERAL "DR MANUEL GEA GONZALEZ"

**CAMBIOS CLINICOS Y ELECTROFISIOLOGICOS EN EL NERVIO
PERIFERICO EN PACIENTES BAJO TRATAMIENTO
CRONICO CON TALIDOMIDA**

TESIS

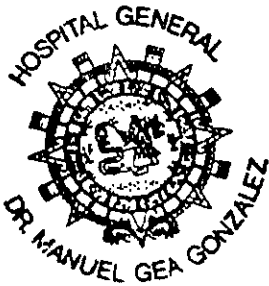
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

POSTGRADO EN DERMATOLOGIA

PRESENTA:

DR JOSE GONZALO ROMERO MOLINA

DIRECTOR DE TESIS: DR. ROBERTO CORTES FRANCO



MEXICO, D. F.

2000

Manuel Gea González



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**CAMBIOS CLÍNICOS Y ELECTROFISIOLÓGICOS EN EL
NERVIO PERIFÉRICO EN PACIENTES BAJO
TRATAMIENTO CRÓNICO CON TALIDOMIDA**

TESIS

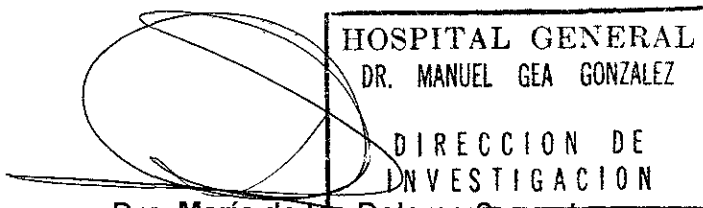
**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
POSGRADO EN DERMATOLOGÍA
PRESENTA:
DR. JOSÉ GONZALO ROMERO MOLINA**

**DIRECTOR DE TESIS
DR. ROBERTO CORTÉS FRANCO**

MÉXICO, D.F.

2001

AUTORIZACIONES



~~Dra. María de los Dolores Saavedra~~
Director de Investigación

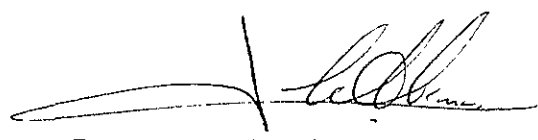
~~Dr. Héctor Villareal Velarde~~
Director de Enseñanza



Dra. María Terese Velasco
Subdirectora de Enseñanza



Dr. Luciano Domínguez Soto
Jefe del Departamento de Dermatología



Dr. Roberto Cortés Franco
Director de Tesis

A handwritten signature in the bottom right corner of the page, consisting of a stylized name.

COLABORADORES

Dra Guadalupe Zabaleta
Electromiografía

Dr. Eduardo Jiménez Gutierrez
Electromiografía

Dra. Paloma Calzada
Neurología

AGRADECIMIENTOS

A mis padres:

Por su comprensión, su paciencia y su eterno e incondicional apoyo.
Les adoro

Pame:

Porque al estar conmigo y compartir nuestras vidas me has ayudado a entender lo que es el amor...

María Emilia y María Paula

Por haberme hecho llegar a la felicidad completa.

ÍNDICE

1. ANTECEDENTES	1
2. MARCO DE REFERENCIA	5
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
4. JUSTIFICACIÓN	7
5. OBJETIVOS	7
6. HIPÓTESIS	7
7. MATERIAL Y MÉTODO	8
7.1 DISEÑO	8
7.2 UNIVERSO	8
7.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA	8
7.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN	8
7.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	8
7.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	9
7.4.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	9
7.5 VARIABLES ESTUDIADAS	9
7.6 PARÁMETROS DE MEDICIÓN	9
7.7 PROCEDIMIENTO DE CAPTACIÓN DE LA INFORMACIÓN	9
7.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS	11
8. RESULTADOS	12
8.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES	12
8.2 VELOCIDAD DE CONDUCCIÓN	13
9. DISCUSIÓN	14
10. CONCLUSIONES	16
11. BIBLIOGRAFÍA	17

GRÁFICAS

TABLAS

ANEXOS

1. ANTECEDENTES

La talidomida (alfa N-ptalido-glutaminida), es un fármaco con propiedades antieméticas, sedantes e hipnóticas. Ha sido utilizado en las últimas décadas para tratar varios trastornos dermatológicos. Es un derivado del ácido glutámico sintetizado por primera vez en Alemania en 1954. Pese a que fue sacada del mercado en 1962 por sus efectos teratogénicos, ha sido reintroducida selectivamente para su uso sobretodo en padecimientos que tienen una base inflamatoria o autoinmune. Sheskin, lo uso en 1965 en Israel como sedante en 6 pacientes con eritema nudoso leproso y vio que este último desaparecía a las pocas horas de iniciado el tratamiento. Desde ese tiempo y hasta la fecha el interés por la talidomida ha aumentado, en especial por su posible efecto inmunomodulador. Las dermatosis que responden favorablemente con este medicamento son: El eritema nudoso leproso, prúrigo actínico, prúrigo nodular, lupus eritematoso discoide, estomatitis aftosa, síndrome de Behcet, enfermedad injerto contra huésped, infiltración linfocítica de Jessner y otras.

Los factores más importantes que limitan el uso de la talidomida son básicamente la teratogenicidad y la neuropatía periférica. En la actualidad los métodos de planificación familiar son seguros y confiables por lo que el primer factor puede ser fácilmente controlado usando estos y educando al paciente, quedando solamente la neurotoxicidad como efecto adverso importante a vigilar. Para detectarla se recomienda un examen neurológico previo al tratamiento y luego mensual, así como un examen de conducción nerviosa cada seis meses para detectar casos de neuropatía asintomática¹.

Desde 1960 y 1961, época en la cual la talidomida se usaba como sedante, se han reportado numerosos casos de neuropatía inducida o asociada a la talidomida. Estas observaciones fueron opacadas por el efecto teratogénico de esta droga, lo que llevo a la retirada del mercado en 1962. Hay numerosos casos en la literatura, acerca de que la talidomida induce neuropatía pero su incidencia exacta es desconocida y sujeta a mucho debate. Los artículos reportan frecuencias que varían entre un 1%^{1,2} hasta un 60%²⁻⁵.

Los datos clínicos de la neuropatía inducida por talidomida están bien definidos y se caracterizan por parestesias dolorosas y simétricas

de las manos y pies. Frecuentemente se acompañan de pérdida de la sensibilidad de miembros inferiores.²⁵ También se ha reportado debilidad muscular, calambres, signos piramidales y síndrome del túnel del carpo.^{3,5,6}

Por otro lado cuando se presenta sintomatología de neuropatía periférica, se debe considerar la inducida por fármacos. Una larga lista de medicamentos se ha visto implicada. Es una causa para disminuir la dosis o suspender el tratamiento en pacientes que reciben alcaloides derivados de la vinca pero en otro grupo de drogas es más bien una complicación rara. La neuropatía inducida por drogas es casi siempre debido a una degeneración primaria axonal dependiente de la dosis, causada por reacciones tóxicas o por cambios metabólicos en las neuronas o alrededor de ellas. El uso de medicamentos con este efecto adverso potencial debe ser restringido, especialmente en pacientes que tienen riesgo de desarrollar neuropatía o que ya la tienen como por ejemplo en pacientes con falla hepática o renal, diabetes y malnutridos.

Para la evaluación de pacientes con trastornos del nervio periférico se emplean estudios neurofisiológicos como medición de la conducción nerviosa de distintos nervios periféricos, electromiografía, potenciales de acción y potenciales de latencia. Al momento no hay un parámetro único electrofisiológico confiable para la detección de la neuropatía pero la alteración de estos más los cambios clínicos nos permiten llegar a determinar el diagnóstico.

Otras anomalías observadas en pacientes que reciben talidomida son mareo y sueño en un 33% a 100% de pacientes, constipación, pérdida de la libido, sequedad de mucosas, edema de cara y extremidades, náusea, dolor abdominal, rash y reacciones de hipersensibilidad. Hay un reporte de un sujeto que desarrollo eritrodermia y otro de síndrome de Steven Jonson y necrosis epidérmica tóxica.

Acercas del metabolismo de la talidomida no se han realizado estudios extensos en humanos. La mayoría del conocimiento de las propiedades farmacológicas vienen del estudio en animales, en ellos la vía de degradación más importante parece ser hidrolítica no enzimática. Escasa cantidad de metabolitos pueden ser detectados

en orina y el metabolismo hepático puede tener relación con las enzimas del citocromo P450

Mecanismo de Acción

Desde su descubrimiento, a la talidomida se le responsabilizó de efectos sobre el sistema inmune. En 1984, Barnhill, *et al* demostró que la talidomida es un inhibidor de la fagocitosis de polimorfonucleares cultivados y de la quimiotaxis en monocitos cultivados⁹, sugiriendo que estos hallazgos pueden explicar las propiedades anti inflamatorias de la talidomida.

En 1991, Sampaio *et al*¹⁰ mostró que la talidomida inhibía del factor de necrosis tisular alfa (FNT-A) en monocitos humanos *in vitro* lo que más tarde se vio *in vivo*¹¹. Este hallazgo promisorio permitía el manejo de las entidades que cursan con elevación de esta citoquina como el SIDA, tuberculosis, caquexia y eritema nudoso leproso de manera racional.

En 1991, Keenan *et al*¹² reportó que la talidomida inhibe la proliferación de linfocitos en respuesta a un estímulo alogénico y mitogénico, lo que era relevante en el trasplante de órganos.

En 1992, Shannon *et al*¹³ demostró la disminución de la relación CD4, CD8 en 2 pacientes con eritema nudoso leproso y se ha hipotetizado que una pérdida de la relación normal de estos linfocitos precipita esta patología. Así se explica parcialmente, la mejoría dramática de estos pacientes al recibir talidomida.

En 1993, Makonkawkeymoon *et al*¹⁴ publicó que la talidomida puede inhibir la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana I (HIV-1) en monocitos de pacientes infectados. Estudios anteriores hablaban del papel del FNT-A en la activación del HIV-1, lo que explicaba en parte la supresión de la activación del HIV-1. El mecanismo sobre el cual actúa para inhibir el FNT-A es desconocido; Makonkawkeymoon observó una reducción del RNA mensajero del FNT-A y Moreira constató que acelera la degradación del mismo¹⁵.

En 1994 D'Amato *et al*¹⁶ reportó otro efecto de esta droga: la inhibición de la angiogénesis en un modelo de cornea animal lo que ha abierto una enorme ruta para la utilización de la talidomida.

En 1995, Mchugh *et al*¹⁷ *in vitro* vio la conversión de respuesta antigénica linfocitaria de T ayudador tipo 1 a tipo 2. La diferencia más importante entre estas respuestas es la producción de interferón alfa (Th1) e interleucina 4 (Th2). Estas dos respuestas no sólo tienen distintos roles inmunológicos sino que producen distintas reacciones inmunopatológicas. Así se abre campo para el uso de la droga en enfermedades con trastornos de la subpoblación Th de linfocitos como alergias, esclerosis múltiple y artritis reumatoide.

Este mismo año, Ching *et al* describió mejoría de la acción antitumoral de cierta sustancia al agregarse talidomida, la disminución del FNT-A se correlacionaba con la necrosis tumoral y la proporción de curación se incrementaba¹⁸.

2. MARCO DE REFERENCIA

Se han realizado algunos estudios para determinar la frecuencia de neuropatía periférica en pacientes que usan talidomida. La primera publicación se remonta a 1960,^{2,3} época en la cual se usaba la droga como sedante. En 1962 y 1968 se propuso que eran los pacientes jóvenes y la mujeres más susceptibles a presentar alteraciones del nervio periférico que el resto de la población¹. En 1968 y 1979 se trató de determinar la incidencia de la neuropatía inducida por talidomida. Los resultados obtenidos la estimaban como menor de 1%^{1,2}. Estos datos contrastan fuertemente con aquellos obtenidos en dos estudios de 1984, en los que la incidencia sobrepasaba el 60%³⁻⁵. Otros análisis indicaban que el rango de neuropatía variaba ampliamente, entre 1% y 60%^{2,3}. En 1994, en un estudio retrospectivo en 42 pacientes, se determinó que la incidencia de neuropatía por talidomida variaba entre un 21% y 50% y que los pacientes presentaban susceptibilidad individual con posible predisposición genética para ello. Además mencionaron que estos factores eran más importantes que la dosis diaria recibida o la duración del tratamiento⁶.

Hay evidencia tanto de efectos clínicos como electrofisiológicos sobre el nervio periférico pero también hay casos donde los signos están aislados y el diagnóstico de neuropatía por talidomida no se puede confirmar o afirmar. Se ha hablado también de una posible predisposición genética al desarrollo de este efecto colateral, y que esta es un factor importante en la patogénesis. Se ha clasificado de acuerdo al fármaco fenotipo en relación a la hidroxilación y acetilación pero también se ha tratado de demostrar una relación con la dosis empleada y la duración del tratamiento. En cuanto a la dosis algunos autores hablan de 40 a 50g acumulados³ pero otros aseveran que se pueden detectar cambios, en el nervio periférico desde los 3 a 6g de talidomida.⁶

La neuropatía por talidomida es principalmente sensorial, con parestesias muy dolorosas, pero también puede ocurrir debilidad muscular que generalmente es leve, de miembros inferiores y de músculos proximales. En 1961, Fullerton y Kremer reportaron que la debilidad mejora rápidamente al suspender el tratamiento pero la recuperación de la sensibilidad puede ser lenta y tardar algunos años o inclusive no producirse si no se suspende el medicamento

inmediatamente⁶⁻⁸. También hay un reporte de que las condiciones pueden empeorar pese a suspenderse la droga y otro que dice que se observa recuperación completa en 25% de los pacientes, mejoría en 25% y sin cambio en los síntomas o signos en un 50%.²⁵

Los estudios histológicos del tejido nervioso, en pacientes con *neuropatía asociada a la talidomida*, muestran *degeneración axonal* y *pérdida selectiva de fibras de gran diámetro*, sin *demielinización segmentaria*. Esto sugiere que el daño resulta de la *degeneración neuronal primaria*⁶.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Induce la talidomida, a dosis no mayores de 100mg/día, cambios clínicos y electrofisiológicos en el nervio periférico?

4. JUSTIFICACIÓN

En el Departamento de Dermatología de este hospital, se reciben pacientes con padecimientos que justifican el uso de la talidomida para su manejo. No se conoce la frecuencia con la que aparecen daños a nivel del nervio periférico, derivados del uso de este fármaco por lo que es necesario realizar un estudio para definirlo y en caso de hallarlos se proceda a la interrupción del tratamiento.

5. OBJETIVO

Determinar la frecuencia en la que se encuentra neuropatía periférica en pacientes tratados con talidomida a dosis de 100mg diarios o menos.

6. HIPÓTESIS

La talidomida, a dosis bajas, de 100mg día o menos, no causa trastornos clínicos o neurofisiológicos relacionados con la neuropatía periférica.

7. MATERIAL Y MÉTODO

7.1 DISEÑO

Es un estudio abierto, observacional, prospectivo y longitudinal.

7.2 UNIVERSO

La muestra se obtiene de los pacientes citados al departamento de Dermatología del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” de México D.F., México, que estén bajo tratamiento con talidomida

7.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra será de aproximadamente 20 pacientes para el grupo de estudio. Número de pacientes que se espera acudan al servicio de Dermatología, con alguna patología que justifique el manejo con talidomida. La muestra será asignada de manera sucesiva hasta completar el estudio.

7.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN

7.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes que acudan al servicio y reciban talidomida a dosis de 100mg o menos y su uso esté demostrado que sea benéfico. Además deben ser mayores de 12 años, aceptar la realización del estudio y firmar la carta de consentimiento informado.

Pacientes femeninos en edad reproductiva, a las que se aplique en el Departamento de Dermatología un adecuado control de natalidad y tengan prueba de embarazo negativa.

7.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes menores de 12 años, pacientes con otras condiciones clínicas o uso de drogas asociadas a cambios clínicos y electrofisiológicos del nervio periférico.

Pacientes en edad fértil que no tengan una prueba de embarazo negativa o no se sometan a un control adecuado de natalidad.

7.4.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes que suspenda la talidomida antes de completar el estudio.

7.5 VARIABLES ESTUDIADAS (Anexo 1)

Independientes: sexo, edad, estado civil, condición socio económica, diagnóstico, tiempo de evolución de la enfermedad, dosis acumulada de talidomida, tiempo de utilización de talidomida.

Dependientes: trastornos clínicos como parestesias dolorosas y simétricas de las manos y pies, pérdida de la sensibilidad de miembros inferiores, debilidad muscular, calambres, signos piramidales y síndrome del túnel del carpo. Cambios electrofisiológicos asociados a neuropatía periférica en donde se incluyen velocidades de conducción nerviosa alteradas.

7.6 PARÁMETROS DE MEDICIÓN

Se realizará cuestionario (ver anexo 2), exámenes clínico completo y estudios electrofisiológicos que incluirán velocidades de conducción sensitivas y motoras.

7.7 PROCEDIMIENTO DE CAPTACIÓN DE LA INFORMACIÓN

A cada paciente se le realizará un cuestionario, examen clínico completo y un estudio electrofisiológico previo. Los pacientes son tratados con talidomida a las dosis recomendadas por protocolos del

Departamento de Dermatología a las siguientes dosis: Dosis inicial de 100mg/día por la noche, reducción de la dosis a partir de la mejoría clínica a 50mg/día. Si la condición lo permite se disminuirá la dosis a la mínima con la cual se obtenga un control adecuado de la enfermedad hasta suspenderla. Se citará a los pacientes para cuestionario, revisión clínica y velocidades de conducción nerviosa al mes de iniciado el tratamiento con talidomida, a los tres meses y en caso de desarrollar síntomas de neuropatía periférica.

Para los estudios de velocidad de conducción nerviosa se emplearán los nervios cubital y mediano en la extremidad superior y peroneo y tibial en la inferior.

Técnicas para los Estudios de Conducción Nerviosa

Velocidad de conducción motora

Los nervios pueden ser estimulados al pasar corrientes eléctricas a través de la piel, lo que da como resultado la contracción muscular sincronizada. Esto es captado por electrodos de superficie y es conocido con el nombre de potencial de acción motora compuesta (PAMC). La latencia distal es el intervalo de tiempo entre el estímulo eléctrico máximo a un nervio periférico y el inicio del PAMC en el músculo inervado por ese nervio. Al estimular al nervio periférico en dos puntos diferentes de su curso y al determinar el intervalo de tiempo entre el estímulo y la respuesta en cada caso, se puede calcular la velocidad de conducción nerviosa motora.

Velocidad de conducción sensitiva

El potencial de acción nerviosa compuesta producido por la estimulación eléctrica de un nervio aferente puede ser captado sobre los nervios sensoriales periféricos procedimiento por el cual se detecta la velocidad de conducción nerviosa sensitiva. Al igual que en la motora al estimular el nervio sensorial en dos puntos diferentes de su curso y al determinar el intervalo de tiempo entre el estímulo y la respuesta en cada caso, se puede calcular la velocidad de conducción nerviosa sensitiva.

7.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se obtuvo del paciente el consentimiento informado por escrito antes de su exclusión en el estudio (anexo 3). Se explicó al paciente la naturaleza y objetivos del estudio en curso.

8 RESULTADOS

En la tabla I se encuentran los datos más importantes de los pacientes estudiados. En ella se observan las características generales, el diagnóstico para cuyo tratamiento recibían talidomida, la dosis de esta y los días que la habían recibido, así como también los resultados de las velocidades de conducción nerviosa y si completaron o no el estudio.

8.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES

Se estudiaron un total de 31 pacientes, de lo cuales 23 completaron el estudio. Dos pacientes de sexo femenino no completaron el estudio por efectos colaterales atribuidos a la talidomida. Un paciente presentó una erupción por medicamentos a los 3 días de iniciado el tratamiento y otro refirió náusea y vómitos severos lo cual obligó a interrumpir la droga a los 20 días de iniciada. Ambos pacientes recibían 100mg/d de talidomida.

De los 23 pacientes que completaron el estudio 15 fueron de sexo femenino (65%) y 8 de masculino (35%). (Gráfica 1). El promedio de edad de la población estudiada fue de 35.96 años (rango de 12 a 68), hombres 36.62 y mujeres 35.6.

18 pacientes (78.26%) recibían talidomida por prurigo actínico, el resto de los pacientes, 5 en total (21.74%), tenían los diagnósticos de prurigo nodular, lupus profundo, dermatitis actínica crónica, fotosensibilidad y dermatofibromas múltiples respectivamente. (Gráfica 2)

Solamente dos pacientes, presentaban antecedentes patológicos importantes por los cuales recibían tratamiento farmacológico concomitante. Uno hipertensión arterial tratada con captopril (25mg tres veces al día) y otro epilepsia tratada con fenitoína (100mg tres veces al día). No estaba restringido el uso de esteroides tópicos ni de antihistamínicos. Las mujeres en edad fértil estaban sometidas a planificación familiar estricta y se recomendó el uso de preservativo en el hombre.

Los esquemas de tratamiento eran flexibles según patrones de respuesta los que estaban ya establecido en el servicio. 13 pacientes (56.52%) tuvieron esquema de reducción a lo largo del estudio, 8 (34.78%) recibieron 100mg diarios y 2 pacientes (8.69%) 50mg por día. (Gráfica 5) Se dividieron los pacientes según la dosis acumulada de talidomida en menor de 10g con 15 pacientes (65.2%), de 10g a 20g con 3 pacientes (13%) y más de 20g con 5 pacientes (21.8%). (Gráfica 3)

8.2 VELOCIDAD DE CONDUCCIÓN

De los 23 pacientes incluidos, 2 (8.7%) presentaron alteraciones de la velocidad de conducción. (Gráfica 4) El primer paciente presentó alteración de la velocidad de conducción motora en el nervio cubital izquierdo al mes de iniciado el uso de la droga, lo que sugería mononeuropatía cubital izquierda. Además refería debilidad muscular y a la valoración neurológica se corroboraba la disminución de la fuerza muscular del miembro afectado. Inmediatamente se suspendió el empleo de talidomida y se realizó un estudio electrofisiológico de control al mes que mostraba dispersión de las latencias, datos en relación con mononeuropatía incipiente pero no había sintomatología y el examen neurológico era normal. Al tercer mes los estudios electrofisiológicos retornaron a la normalidad. El segundo paciente presentó también alteraciones de la velocidad de conducción motora del nervio mediano derecho, al primer mes de iniciado el tratamiento. Estos datos eran compatibles con mononeuropatía del mediano. No presentaba sintomatología alguna y el examen neurológico era normal. Se suspendió el fármaco y al mes los estudios electromiográficos habían retornado a los patrones usuales. Un paciente refirió parestesias de pies pero no mostró alteraciones en el examen neurológico ni en las velocidades de conducción por lo que siguió con el tratamiento hasta terminar el estudio. Un paciente presentó alteraciones en la velocidad de conducción sensitiva y motora compatibles con síndrome del túnel del carpo desde el estudio previo pese a lo cual continuo con la tratamiento sin referir molestias clínicas ni neurológicas así como tampoco más alteraciones en las pruebas de estimulación nerviosa y fue referido al servicio de ortopedia para su valoración.

9 DISCUSIÓN

En este estudio pudo observarse que la frecuencia con la que se encontró neuropatía periférica en pacientes bajo tratamiento con talidomida fue del 8.7%. Solamente 2 pacientes de 23 que completaron el estudio, presentaron alteraciones en la velocidad de conducción nerviosa del tipo motor, ningún paciente presentó alteraciones de la velocidad de conducción sensitiva. Vale la pena mencionar que ambos pacientes eran de sexo femenino, de 27 y 18 años respectivamente e iniciaban el tratamiento con talidomida a 100mg diarios. Tenían estudios electrofisiológicos previos normales. No habían recibido tratamiento con otros fármacos y no tenían antecedentes patológicos de importancia. Un paciente presentó sintomatología propia de la entidad y su valoración neurológica fue compatible con neuropatía periférica, mientras que el otro paciente no mostró sintomatología ni alteración neurológica alguna. En ambos pacientes se suspendió inmediatamente la droga implicada y se observó que los estudios electrofisiológicos posteriores volvieron a la normalidad, así como también cedieron las molestias, en el paciente que las refirió.

Todos los pacientes de este estudio recibieron talidomida a dosis bajas, menores de 100mg diarios. Este podría ser un factor que explique por que la frecuencia de neuropatía encontrada fue baja ya que en estudios previos se incluían pacientes con dosis mayores a estas. Este hecho tiene su importancia ya que la mayoría de pacientes con entidades dermatológicas susceptibles de ser tratadas con talidomida, en nuestro servicio, responden adecuadamente a dosis menores de 100mg/día y es raro usar dosis más altas.

Llama la atención el hecho de que no se encontró relación con la dosis acumulada, como en otro estudio que habla que la neuropatía se presenta en aquellos pacientes que reciben 40 a 50g de talidomida³ sino más bien esta se presentó con dosis menores de 3g como lo menciona otro trabajo de Ochonisky y colaboradores.⁶ Los datos encontrados se correlacionan también con aquellos que aseveran que la neuropatía es más frecuente en pacientes jóvenes del sexo femenino¹ que en otro tipo de pacientes.

Es importante decir que tanto los parámetros clínicos cuanto electrofisiológicos retornaron a la normalidad una vez suspendida la droga, variando solamente el tiempo requerido para ello. Esto contrasta con los estudios que dicen que la neuropatía solamente revierte en 25% de los casos, en 25% mejora y en 50% persiste²⁵ y con los estudios que afirman que pese a que se suspenda la administración de la talidomida, esta empeora.^{6,7,8}

Se requieren de más estudios acerca de la susceptibilidad genética a la talidomida y a la variabilidad en cuanto a la acetilación e hidroxilación que haga más fácil determinar que individuos tengan mayores posibilidades de presentar neuropatía y en ellos restringir el uso del fármaco.

10 CONCLUSIONES

La neuropatía periférica por talidomida no es una entidad frecuente en nuestros pacientes que reciben dosis de talidomida de 100mg diarios o menores.

Se presenta con más frecuencia en el sexo femenino, en pacientes menores de 30 años que reciben talidomida por primera vez. Al contrario que las recomendaciones de la FDA para el uso de talidomida que sugieren un estudio electromiográfico a los 6 meses de iniciado el tratamiento, nosotros consideramos que es necesario realizar un examen clínico neurológico y velocidades de conducción nerviosas antes de iniciar el tratamiento y al mes, ya que la neuropatía parece no tener relación con la dosis acumulada, ni con el tiempo de empleo de la droga sino más bien con una susceptibilidad individual.

Por la baja frecuencia de neuropatía encontrada y la normalización de los estudios eléctricos nerviosos al suspender el fármaco se considera a la talidomida como una droga segura, que puede ser empleada en pacientes que la requieran tomando por supuesto en cuenta las recomendaciones acerca de su uso dentro de las que se consideran más importantes al control de natalidad en ambos sexos y a la valoración neurológica y electrofisiológica de los pacientes.

La velocidad de conducción es un método útil para la detección de neuropatía periférica, tiene bajo costo, es fácil de realizar, y es bien tolerado por los pacientes con mínimas molestias.

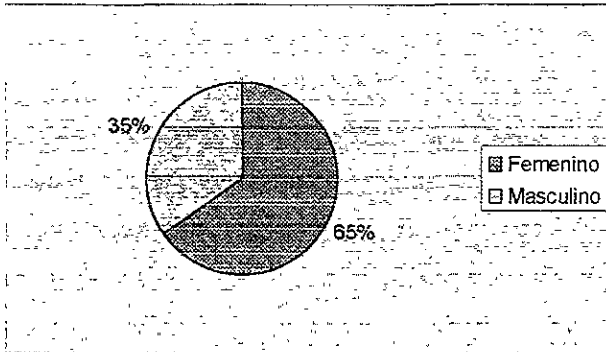
11 BIBLIOGRAFÍA

- 1- Fullerton P, O'Sullivan D. Thalidomide neuropathy: A clinical, electrophysiological, and histological follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1968;31:543-551
- 2- Sheskin J, Yaar I. Motorische Leitungsgeschwindigkeit der Kubitalnerven bei Patienten mit <leprareaktion. *Hautartz*. 1979;30:376-379
- 3- Clemensen O, Vander O, Andersen K. Thalidomide neurotoxicity. *Arch Dermatol*. 1984;120:338-341
- 4- Aronson I, Ritey Y, Este D, et al. Thalidomide-induced peripheral neuropathy. *Arch Dermatol*. 1984;120:1466-1470
- 5- Wulff C, Hoyer H, Asboe G, et al. Development of polyneuropathy during thalidomide therapy. *Br J Dermatol*. 1985;112:475-480
- 6- Ochonisky S, Verroust J, Bastuji S, et al. Thalidomide neuropathy incidence and clinicoelectrophysiologic findings in 42 patients. *Arch Dermatol*. 1994;130:66-69
- 7- Powell R y Gardner J. Guidelines for the clinical use and dispensing of thalidomide. *Postgrad Med J*. 1994;70:901-904
- 8- Gunzler V. Thalidomide in human immunodeficiency patients. A review of safety considerations. *Drug Safety*. 1992;7:117-133
- 9- Barnhill R, Doll N, Millikan L, et al. Studies on the antiinflammatory properties of thalidomide. *Arch Dermatol Res* 1980;269:275-280
- 10- Sampaio E, Sarno E, Galilly T, et al. Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor alpha production by stimulated human monocytes. *J Exp Med* 1991;173:669-703
- 11- Tramontana J, Utaipat U, Mollov A, et al. Thalidomide treatment reduces tumor necrosis factor alpha production and enhances weight gain in patients with pulmonary tuberculosis. *Mol Med* 1995;1:384-397
- 12- Keenan R, Eiras G, Burckart G, et al. Immunosuppressive properties of thalidomide. Inhibition of *in vitro* lymphocyte proliferation alone or in combination with cyclosporine or FK506. *Transplantation* 1991;52:908-910
- 13- Shannon E, Ejigu M, Haile H, et al. Thalidomide effectiveness in erythema nodosum leprosum is associated with a decrease in CD4 cell in peripheral blood. *Lepr Ret* 1992;63:5-11
- 14- Makonkawkeymoon S, Limson R, Moreira A, et al. Thalidomide inhibits the replication of human immunodeficiency virus type I. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:5974-5978
- 15- Moreira A, Sampaio E, Zmurdinas A, et al. Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor alpha by enhancing mRNA degradation. *J Exp Med* 1993;177:1675-1680
- 16- D'Amato R, Loughnan M, Flynn E, et al. Thalidomide is inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:4082-4085
- 17- Mchugh S, Rifkin I, Deighton J, et al. The immunosuppressive drug thalidomide induces Y helper cell type 2 (TH2) and concomitantly inhibits Th1 cytokine production in mitogen and antigen stimulated human peripheral blood mononuclear cell cultures. *Clin Exp Immunol* 1995;99:160-167

- 18- Ching L, Xu Z, Gummer B, *et al* Effect of thalidomide on tumor necrosis factor production and antitumor activity induced by 5,6 dimethyl, xanthenone 4 acetic acid. *Br J Cancer* 1995;72:339-243
- 19- Cohen S. Thalidomide polyneuropathy. *N Engl J Med.* 1962,266:1208
- 20- Halfstrom T Polyneuropathy after Thalidomide and its prognosis *Acta Neurol Scand* 1967,43(suppl 32):1-41
- 21- Amelung W, Puntmann E Klinik and Therapie der sog Contergan-Polyneuropathie. *Nervenarzt* 89;65:134-139
- 22- Burley D. Neuropathy after thalidomide. *Br Med J* 1961;2:1286-1287
- 23- Florence A Is thalidomide to blame? *Br Med J* 1960;2: 134-135
- 24- Hess C, Hunziker T, Kupfer A, *et al* Thalidomide induced peripheral neuropathy. *J Neurol* 1986,233:83-89
- 25- Tseng S, Pak G, Washenik K, *et al*. Rediscovering thalidomide: A review of its mechanism of action, side effects, and potential uses *J Am Acad Dermatol* 1996;35:969-79
- 26- Peuckmann V, Fisch M and Bruera E. Potential novel uses of thalidomide. Focus on palliative care. *Drugs* 2000;60(2):273-292

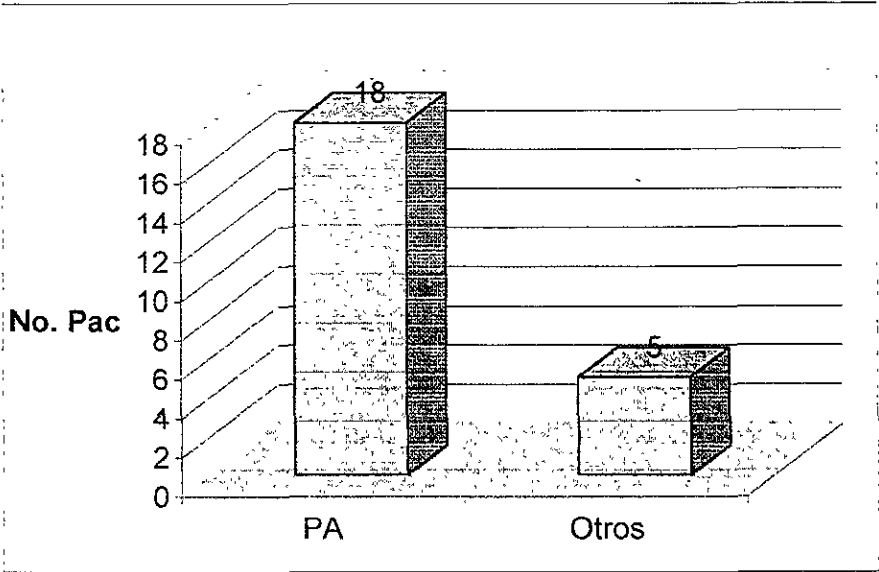
Distribución de los pacientes según sexo.

GRÁFICA 1



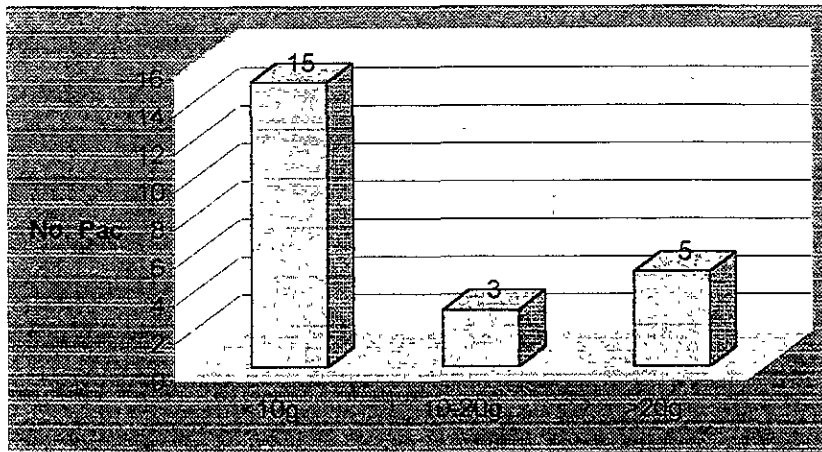
Diagnósticos por los cuales los pacientes recibían talidomida.

GRAFICA 2



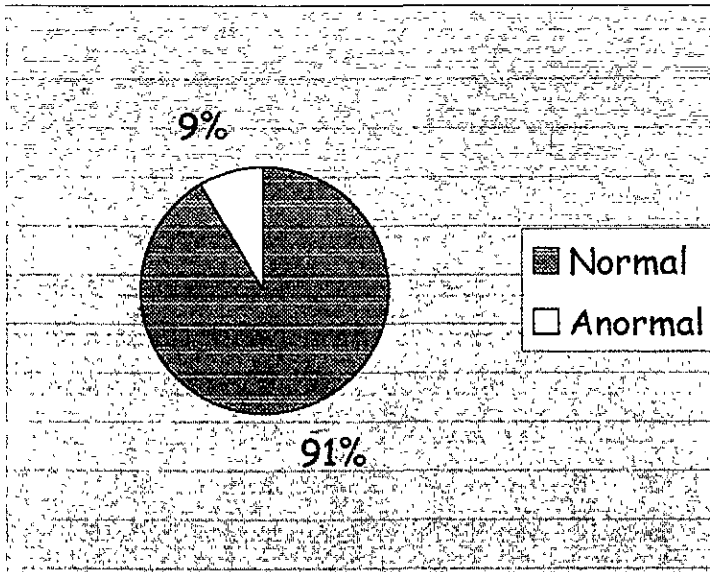
Distribución de los pacientes según dosis acumulada.

GRÁFICA 3



Porcentaje de pacientes con anomalías en la velocidad de conducción

GRÁFICA 4



Distribución de los pacientes según esquema de
tratamiento con talidomida recibido.

GRÁFICA 5

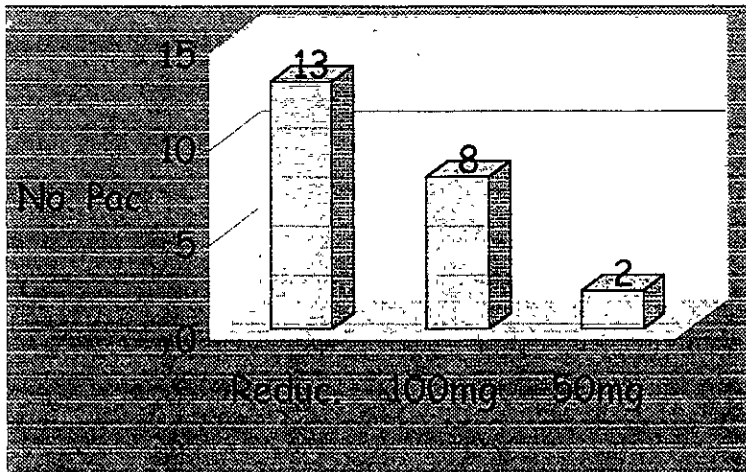


TABLA 1

Edad Sexo (años)	Diagnóstico	APP	Dosis Talidomida (mg)	Otros medicamentos	Velocidad de Conducción	Días (tx)
1- 42 m	prurigo actínico		100		todas normales	120
2- 12 f	prurigo actínico		50	tratados previamente con talidomida, todas normales	todas normales	120
3- 19 m	lupus profund		100		todas normales	120
4- 38 m	prurigo actínico	Has	100	captopril, antihistamínico	todas normales	120
5- 38 m	prurigo actínico		100	tratados previamente con talidomida, todas normales	todas normales	120
6- 51 f	prurigo nodular	Epilepsia	100	fenitoína, esteroide tópico	todas normales	120
7- 66 f	prurigo actínico		100(2m) 50(1m)		todas normales	120
8- 42 f	prurigo actínico		100(1m) 50(1m) 50 c/3d(1m)	snd túnel carpo desde previa	todas normales	120
9- 33 f	dermatitis solar		50 c/3d	esteroide tópico	todas normales	120
10- 31 f	fotosensibilidad		100(1m) 50(1m) 50 c/3d(1m)		todas normales	120
11- 30 m	prurigo actínico		50 c/3d	tratados previamente con talidomida, todas normales	todas normales	120
12- 29 f	dermatofibromas		100		todas normales	120
13- 29 f	prurigo actínico		100(1m) 50(1m) 50 c/3d(1m)	tratados previamente con talidomida, todas normales	todas normales	120
14- 36 m	prurigo actínico		50 2xs		todas normales	60
15- 27 f	prurigo actínico		50(1m) 50c/3d(1m) 0		todas normales	120
16- 68 m	prurigo actínico		100(1m) 50(2m)	esteroide tópico	1er mes: mononeuropatía cubital izquierda	30
17- 27 f	prurigo actínico		100(1m) 0		2m: dispersión latencias, neuropatía incipiente	
18- 18 f	prurigo actínico		100(1m) 0		3m: normal	
19- 22 m	prurigo actínico		100(2m) 50(1m)		1er mes mononeuropatía mediana derecha	30
20- 27 f	prurigo actínico		50		2m normal	
21- 49 f	prurigo actínico		100(1m) 50(1m) 50 c/3d(1m)	tratados previamente con talidomida, todas normales	todas normales	120
22- 37 f	prurigo actínico		100		todas normales pero parestesias sintomáticas	120
23- 56 f	prurigo actínico		100		examen neurológico normal	120
24- 44 f	prurigo actínico		No completan el estudio		todas normales	120
25- 29 f	prurigo actínico		100(1m)		previa normal	30
26- 27 f	prurigo actínico		100 por 3d, rash suspende		previa normal	21
27- 23 f	prurigo actínico		100 por 20d, náusea suspende		previa normal	20
28- 48 f	prurigo actínico		100		ninguna	0
29- 41 f	prurigo actínico		100		previa y al 1er mes normales	60
30- 38 m	prurigo actínico		100c/3d		previa y al 1er mes normales	60
31- 59 f	prurigo actínico		100c/3d		previa anormal, asintomático, al mes normal	60
					previa normal	30

ANEXO 1

Hoja de Captura de Datos

Paciente:

Sexo:

Registro

Edad:

Origen

Residencia

Estado Civil

Ocupación

Diagnóstico

Dosis Inicial

Dosis acumulada 0m:

1m:

3m:

Total:

Síntomas: 0m:

1m:

3m:

Velocidad de Conducción 0m:

1m:

3m:

Valoración Neurológica:

ANEXO 2

Cuestionario:

Nombre: _____ No. _____ Registro

Edad: _____ Sexo _____
Origen _____ Residencia _____
Ocupación _____

Enfermedad dermatológica que justifica el uso de talidomida

Inicio de padecimiento _____
Diagnóstico _____
Evolución de Padecimiento _____

Antecedentes familiares

Antecedentes Personales

Patológicos _____

Uso de Medicamentos

Uso de Alcohol, tabaco, drogas recreacionales

Traumatismos _____

Electromiografía

Inicial _____
Al mes _____
Al tercer mes _____

Datos subjetivos

Inicial _____

ANEXO 3

Carta de Consentimiento Informado

Hago constar que se me invitó a formar parte del proyecto de investigación titulado "Cambios clínicos y electrofisiológicos en el nervio periférico en pacientes bajo tratamiento crónico con talidomida". Se me ha explicado que el objetivo de la investigación es: Determinar la frecuencia en la que se encuentra neuropatía periférica en pacientes tratados con talidomida a dosis de 100mg diarios o menos.

Como parte de este estudio será revisado por un dermatólogo y un neurólogo y se obtendrán estudios de velocidad de conducción de nervio periféricos. Hago constar que se me ha explicado en que consiste este procedimiento y cuáles con las probables molestias ocasionadas.

Además estoy conciente de los riesgos del uso de la talidomida y si se aplica acepto el control de natalidad.

Entiendo que estoy en mi derecho de solicitar cualquier aclaración y obtener información sobre la investigación que solicite en cualquier momento del desarrollo de la misma. Entiendo que puedo retirarme en el momento que desee y tomara esta decisión, ello no afectará en futuros tratamientos que requiera en este hospital.

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma del testigo

Nombre y firma del investigador
