

TERAPEUTICA FARMACOLOGICA

TALIDOMIDA: RESURGIMIENTO DE UN FÁRMACO CONTROVERSIAL (REVISION BIBLIOGRAFICA)

Diana Otero Norza*
Sylvia Molina Mainieri**
Douglas Otero Reyes***

S U M M A R Y

In the 1950's a very promising new drug was released. It became really popular due to it's antemetic, anti-inflammatory and antalgic properties. Back then, it was sold as a "over the counter remedy", therefore it was used by a lot of patients alt over the world. A few years later people became aware of it's terrible side effects and it was removed from the market in 1962. Nevertheless, despite the awful consequences that it produced at the beginnig, nowadays it reappears as a new alternative treatment for a growing number of diseases. In the following article, we review some of the illnesses on wich this particular drug is being used.

DESCRITORES

Talidomida, Mieloma Múltiple, Eritema Nodoso Lepromatoso, úlceras orales.

ABREVIATURAS

APE: antígeno prostático específico
ARN: ácido ribonucleico
ECIVH: enfermedad crónica de injerto versus huésped
ENL: eritema nodoso lepromatoso
FNT \square : factor de necrosis tumoral alfa
IFN- \square : interferón gamma
IL- 1: intrleuquina- 1
IL-6: interleuquina-6
IL- 12: interleuquina- 12
Mg: miligramos
Mg/m²: miligramo por metro cuadrado
MM: mieloma múltiple
SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
Tid: tres veces al día
VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

I N T R O D U C C I Ó N

Alrededor del año 1954 aparece en el mercado un nuevo medicamento, comercializado en ese entonces como una de las drogas más seguras de su época, puesto que en estudios de laboratorio había sido imposible encontrar una dosis tan alta que produjera la muerte en ratas (32). Sus usos principales consistían en actuar como tranquilizante, analgésico moderado y tal vez, su mayor popularidad se debió al efecto antiemético que proporcionaba a las mujeres durante los primeros meses del embarazo; uso que como ya sabemos, llevaría años después a consecuencias catastróficas y a la prohibición

* Médico General. Análisis de información y redacción.
** Médico General. Análisis de información y redacción.
*** Médico Internista y Oncólogo Clínico. Análisis y revisión de información.

de esta sustancia que en principio pareciera tan inocua.(9,5) La droga salió a la venta con diferentes nombres, siendo uno de los más conocidos el de Talidomida y podía ser obtenida sin necesidad de prescripción médica, por lo que fue consumida por miles de pacientes alrededor del mundo. Varios años después, algunos adultos que tomaban el medicamento, comenzaron a presentar problemas de neuritis periférica y muchos recién nacidos de madres que consumieron el medicamento durante su gestación (inclusive una única dosis) evidenciaban malformaciones de miembros inferiores y/o superiores -entre ellas focomelia, amelia e hipoplasia ósea- así como de sus órganos internos; lo que hizo que fuera retirada del mercado en 1962.(9,27) Dos años después, en Francia, un médico la emplea, en un intento desesperado por aliviar el dolor de un enfermo de lepra quien sufría de eritema nodoso y no había respondido a los analgésicos convencionales. Es así como descubre que la talidomida no solo controló el dolor, sino que aceleró la resolución de las lesiones cutáneas; motivo por el cual continua siendo el tratamiento de elección contra este padecimiento. Desde esa fecha y hasta el día de hoy la talidomida, continúa utilizándose en un número cada vez más variado de patologías, algunas de las cuales se mencionan a continuación.

FARMACOLOGÍA

La talidomida es la alfa (N-ftalimido) glutarimida, entre sus acciones destacan: inhibición de la producción de TNF- α en los monocitos, favorece la transformación de linfocitos TH1 en TH2, tiende a reducir la producción de IL-6, IL-12, e IFN- γ , inhibe la quimiotaxis de los neutrófilos, reduce la expresión de moléculas de adhesión celular e interfiere en la angiogénesis. Se absorbe por vía oral, teniendo un tiempo de acción máximo de hasta 6 horas. Se metaboliza tanto en plasma por hidrólisis como en el hígado, donde origina metabolitos activos.

Debido a sus efectos teratogénicos, el uso de la talidomida es regulado estrechamente por su fabricante, comercializada bajo el nombre de Celgene, sólo puede ser prescrita bajo el programa S.T.E.P.S por sus siglas en inglés System for Thalidomide Education and Prescribing Safety. El programa regulatorio incluye pruebas obligatorias de embarazo, medidas de anticoncepción informadas por escrito por parte del paciente y firmadas por el médico prescriptor.

USOS DERMATOLÓGICOS

Eritema Nodoso Lepromatoso (ENL) El eritema nodoso asociado a la lepra puede desarrollarse como consecuencia de la infección primaria por *Mycobacterium leprae* o secundario al tratamiento de la misma y se caracteriza por la aparición

súbita de nódulos dolorosos y eritematosos, en regiones del cuerpo ubicadas por encima de las tibias; los cuales pueden ser autolimitados o llevar a complicaciones sistémicas. La dosis inicial de talidomida en este caso es de 100 a 300 mg/día, pero puede aumentarse hasta 400 mg/día, continuándose aproximadamente durante dos semanas, o hasta que las lesiones desaparezcan. Posteriormente se va disminuyendo la dosis, a una frecuencia de 50 mg cada 2 a 4 semanas. Cuando se trata de ENL crónico, debe continuarse con una dosis mínima de talidomida por tiempo prolongado para mantener la remisión clínica. Estos datos se basan en más de una docena de estudios, en los cuales se compara talidomida versus aspirina en algunos y versus placebo en otros, reconociéndola como el fármaco más efectivo en el tratamiento del ENL.(4,23)

Enfermedad Crónica Injerto Versus Huésped (ECIVH)

Esta entidad comprende las manifestaciones de rechazo que aparecen después de un periodo mayor a los 100 días postransplante de médula ósea u órgano sólido y se caracteriza por: dermatitis, mucositis oral, queratoconjuntivitis, estrechez esofágica, insuficiencia hepática crónica e infecciones recurrentes, entre otros (23). Los estudios que utilizan la talidomida en la ECIVH,

se basan principalmente en su actividad inmunomoduladora y han demostrado su eficacia en aquellos pacientes con enfermedad crónica que no responden adecuadamente al tratamiento convencional (globulina anti-timocítica y prednisona). La dosis usual es de 400mg al día en adultos y 3-1 2mg/kg/día en niños, asociada a la terapia estándar; con lo cual se han obtenido respuestas que varían entre el 20 y 88% según el estudio consultado (9,23). Es importante aclarar que aunque se probó el uso de talidomida como profilaxis contra la ECIVH, no se recomienda, pues además de ser inefectiva, se demostró empeora la patología inicial.(35)

Úlceras Orales

Úlceras orales, esofágicas y genitales, extensas y debilitantes son manifestaciones frecuentes del SIDA. Los agentes más útiles para este tipo de lesiones son los corticoesteroides tópicos o sistémicos cuyo uso prolongado puede exacerbar la inmunosupresión de pacientes, ya inmunocomprometidos.(23) Los agentes tópicos son los más utilizados por el bajo riesgo de efectos adversos sistémicos, sin embargo su efectividad es limitada por permanecer poco tiempo en contacto con el sitio ulcerado y porque las recidivas de la enfermedad son frecuentes. El tratamiento con talidomida es de 100 mg/día para úlceras orales y

genitales en pacientes inmunocomprometidos. En un estudio que comparaba la talidomida con placebo en el cual 57 pacientes con HIV fueron tratados con talidomida, 50% tuvieron curación completa de las úlceras después de 4 semanas, comparado con 7% de los del grupo placebo. Por lo que se recomienda el uso de talidomida asociado a corticoesteroides en dosis de 100-300mg/día por 6 semanas y dosis de mantenimiento de 50-100mg/día para prevenir recidivas. 9,12,23

USOS ONCOLÓGICOS Y TERAPIA DE SOPORTE

Mieloma Múltiple (MM)

Esta patología representa cerca del 1% de las enfermedades malignas en general y aproximadamente el 10% de las malignidades hematológicas. Consiste en la acumulación de células plasmáticas atípicas dentro la médula ósea, quienes por sí mismas y en la interacción que sostienen con las células medulares normales, resultan en la variada sintomatología característica del mieloma, que incluye dolor óseo, anemia, hipercalcemia, fallo renal y una elevada predisposición a las infecciones recurrentes .(31) Los primeros estudios en los cuales se utilizó la talidomida como tratamiento para el MM, se llevaron a cabo en pacientes con enfermedad avanzada, resistente a la quimioterapia convencional y apoyándose principalmente en la

actividad antiangiogénica de esta droga (15,30,34). Se usó inicialmente como monoterapia a una dosis promedio de 400mg diarios y se observó cierta mejoría clínica, pero sus resultados mejoraron considerablemente al combinarla con ciclos de Dexametasona (20 mg/kg) o con quimioterapia.(2,11,36) Con el paso de los años y el mayor conocimiento que se ha adquirido a cerca de la fisiopatología del MM, se han descubierto muchos otros mecanismos que sustentan el uso de la talidomida en su tratamiento, entre los más importantes tenemos:

1. Reduce la adhesividad y la resistencia a drogas quimioterapéuticas de las células mielómicas, al mismo tiempo que induce su apoptosis.
2. Funciona como inmunomodulador estimulando la actividad de células NK (Natural Killer) y aumentando su citotoxicidad, además suprime la producción de factor de necrosis tumoral \square y aumenta el número total de linfocitos T CD4+ y CD8+, entre otros.(9,33)

Actualmente la talidomida se estudia en el tratamiento de inducción (diagnóstico reciente) en pacientes con mieloma y al igual que en los estudios anteriores, muestra una respuesta mucho mejor cuando se la combina con dexametasona, que usándola sola.(1,14,17, 19,21,25) También se utilizó asociada a quimioterapia,

aportando resultados positivos, excepto en los regímenes que incluían Doxorubicina, en los cuales se vio una mayor incidencia de tromboembolismo. (26)

Leucemia Linfoide Crónica (LLC)

Se caracteriza por una acumulación de linfocitos debido a un defecto en su apoptosis. En un estudio en el que participaron 16 pacientes previamente tratados con Fludarabina, randomizado, en el que se comparaban el uso de talidomida (dosis promedio de 200mg/día) como monoterapia versus talidomida asociada a Fludarabina (25mg/m²/día por 5 días) cada 4 semanas para un total de 6 ciclos; se comprobó la eficacia de la talidomida en ambos grupos, siendo la combinación de ambos más efectiva en pacientes refractarios al tratamiento inicial. (10)

Carcinoma Renal Avanzado

Múltiples estudios se han realizado utilizando Talidomida en dosis que varían entre 100mg y 1200mg diarios, basándose principalmente en sus propiedades antiangiogénicas. Aunque se han logrado resultados parciales en algunos de los pacientes, los estudios concluyen en que hace falta mayor experiencia para recomendar su utilización en esta patología. (3,6,8)

Carcinoma Prostático Independiente de Andrógenos (CPIA)

Debido a que la densidad microvascular del carcinoma prostático primario representa

un factor predictivo en el pronóstico en esta patología, fue que se consideró que la actividad antiangiogénica de la talidomida podría tener resultados positivos en estos pacientes. (7)

En pacientes con antígeno prostático específico (APE) elevado y sin evidencia de enfermedad clínica, se observaron disminuciones de APE en 19 de 63 pacientes (27%) en estudios de fase I, lo cual llevó a un estudio de fase II randomizado, en pacientes con carcinoma prostático avanzado; en el cual se comparaba el uso de Docetaxel (30 mg/m²) asociado a talidomida (200 mg/día) versus Docetaxel como monoterapia. En el primer grupo el APE disminuyó en un 50% de los pacientes comparado a sólo un 27% del segundo y la supervivencia fue de 25,9 meses versus 14,7 respectivamente. El grupo que asoció talidomida presentó mayor cantidad de eventos trombóticos que el que no utilizó este medicamento. En este momento se está llevando a cabo un estudio de fase II que planea reclutar 60 pacientes con CPIA, en el cual se está utilizando un régimen de docetaxel (30 mg/m²) y talidomida (200 mg/día), asociado al quimioterapéutico Estramustina (420mg tid el día 1 y 280mg tid en los días 2 y 3) por 3 de las 4 semanas, así como Enoxí-heparina (1mg/kg/día, para un máximo de 80mg) como profilaxis antitrombótica. De los 12 pacientes enrolados hasta

mayo del 2005, se observó una disminución en el APE mayor del 50% en todos los sujetos. Un paciente que no siguió adecuadamente la profilaxis antitrombótica, presentó un tromboembolismo pulmonar y otro que sí lo hizo sufrió una trombosis venosa profunda, pero en general el tratamiento fue bien tolerado. (7,28)

Melanoma Maligno Avanzado

En un estudio en pacientes con melanoma maligno avanzado, se administró Temozolomida a 75 mg/m²/d en ciclos de 6 a 8 semanas junto con talidomida a 200mg diarios durante las primeras dos semanas, e incrementada 100mg/d semanalmente, hasta un máximo de 400mg/d, sin interrupción. Se concluyó que esta combinación es útil en este tipo de pacientes, además de ser bien tolerada (24). En otros estudios se probó el uso de talidomida asociada a interferón α 2B, pero en los resultados no se demostró una ventaja significativa. (29)

Caquexia

Las citoquinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1, IL-6 tienen un rol importante en la patogénesis de la anorexia y la caquexia en pacientes con enfermedad crónica, cáncer y VIH. Estos pacientes presentan niveles elevados de estas citoquinas y su descenso está asociado con incremento de peso. El uso de talidomida asociado a estimulantes del apetito produce ganancia de peso de hasta 5% en estos pacientes. (16,23)

OTROS USOS

Actualmente se continúa probando la talidomida en patologías como: enfermedad de Crohn, Sarcoma de Kaposi, sarcoidosis, carcinoma de ovario, colorrectal, entre otros. (9,22,23,37,38)

EFFECTOS ADVERSOS

Por sus ya bien documentados efectos teratogénicos que produjeron focomelia, amelia y muerte del feto, entre otros, en hijos de mujeres que tomaron el tratamiento especialmente durante el primer trimestre de gestación, la talidomida no debe ser usada en mujeres embarazadas y como también se ha encontrado en el semen de pacientes que están recibiendo tratamiento, estos también deben utilizar métodos anticonceptivos. (13,20) El efecto adverso más comúnmente reportado es sedación, ya que el medicamento tiene propiedades hipnótico-sedantes, antieméticas y antiálgicas a nivel del sistema nervioso central. En el sistema nervioso periférico produce degeneración axónica que causa la neuropatía periférica en el uso crónico. Otros efectos adversos importantes son rash maculopapular, constipación, mareos, tremor, cefalea, hipotensión ortostática y bradicardia; algunos de los cuales pueden ser irreversibles. (9) En pacientes con neoplasias y condiciones inflamatorias que han sido tratados con talidomida en combinación con agentes antineoplásicos, se ha observado un aumento en la incidencia de eventos trombóticos, por lo que se recomienda el uso

concomitante con warfarina. (26) Por su actividad inmunomoduladora se ha asociado a neutropenia y a un incremento transitorio en los niveles plasmáticos de ARN VIH en pacientes VIH positivos.

RESUMEN

En la década de los cincuenta sale al mercado un fármaco que tuvo gran aceptación por sus excelentes cualidades antieméticas, antiálgicas y antiinflamatorias. En ese entonces, la talidomida era vendida al público libremente, por lo que fue consumida por un importante número de personas y no fue sino hasta algunos años después cuando se confirmaron las sospechas a cerca de los graves efectos adversos que esta podía causar. Sin embargo, a pesar de las secuelas que provocó en ese entonces, hoy resurge como una importante alternativa de tratamiento. En esta revisión, comentaremos a cerca de las principales patologías en las que como agente terapéutico, ha demostrado ser eficaz, así como otros usos para los que se encuentra en investigación actualmente.

BIBLIOGRAFIA

1. Blade J. New trends in the treatment of Multiple Myeloma. *Annals of Oncology* 2004; 15: 11.
2. Bonn D. Thalidomide gives good results in Myeloma study. *Lancet Oncology* 2001; 2: 526.
3. Cox M., et al. Use of Thalidomide in renal cell cancer. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 2004; 249-252.

4. Crawford C. Does Thalidomide have a roll in Leprosy? *The Lancet* 2004; 363: 1911.
5. Dally A. Thalidomide: was the tragedy preventable? *The Lancet* 1998; 351: 1197-1199.
6. De Vita V., et al. *Principles and Practice of Oncology* 2005. Séptima edición, 30: 1246.
7. De Vita V., et al. *Principles and Practice of Oncology* 2005. Séptima edición, 44:2179.
8. Eisen T. Thalidomide in solid malignancies. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20: 2607-2609.
9. Franks M., et al. Thalidomide. *The Lancet* 2004; 363: 1802-1811.
10. Furman R., et al. Thalidomide alone or in combination with fludarabine are effective treatments for patients with fludarabine-relapsed and refractory CLL. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23: 595.
11. Gardin J. Thalidomide with continuous low-dose Dexamethasone for Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23: 1323.
12. Jacobson J., et al. Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with Human Immunodeficiency Virus infection. *New England Journal of Medicine* 1997; 336: 1487-1493.
13. Koren G., et al. Drugs in pregnancy. *New England Journal of Medicine* 1998; 338: 1128-1137.
14. Kumar S., et al. Thalidomide: Current roll in the treatment of non-plasma cell malignancies. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22: 2477-2478.
15. Larkin M. Low-dose Thalidomide seems to be to be effective in Multiple Myeloma. *The Lancet* 1999; 354: 925.
16. Larkin M. Thwarting the dwindling progression of cachexia. *The Lancet* 1998; 351:1336.
17. Lindsay H. Thalidomide

plus Dexamethasone for newly diagnosed Myeloma. *Lancet Oncology* 2002; 3: 711.

18. Little R., et al. Activity of Thalidomide in AIDS-related Kaposi's Sarcoma. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18: 2593-2602.

19. Loprinzi C., et al. Why not start with Thalidomide? *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21: 2211-2214.

20. Mitchell A. Systematic identification of drugs that cause birth defects-a new opportunity. *New England Journal of Medicine* 2003; 349: 2556-2559.

21. Mukhopadhyay A., et al. Thalidomide/Dexamethasone combination in symptomatic Multiple Myeloma: an Indian experience. *Annals of Oncology* 2004; 15: 156.

22. Muturamalingam S., et al. A randomised trial of Carboplatin versus Carboplatin and Thalidomide in ovarian cancer, with evaluation of potential surrogate markers of angiogenesis. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 23:453.

23. Okafor M. Thalidomide for Erythema Nodosum Leprosum and other applications. *Pharmacotherapy* 2003. vol 25.

24. Okeke I., et al. Temozolomide and Thalidomide in the treatment of advanced melanoma, a phase II study. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23: 728.

25. Orłowski R. Current concepts in the initial treatment of patients with Multiple Myeloma. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 2004; 441-447.

26. Osma K., et al. Deep venous thrombosis and Thalidomide therapy for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* 2001; 344: 1951-1952

27. Raje N., et al. Thalidomide: a revival story. *New England Journal of Medicine* 1999; 341: 1606-1609.

28. Retter A., et al. Docetaxel, Estramustine and Thalidomide in patients with metastatic androgen-independent prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23:443.

29. Schlossberg H., et al. Low-dose Thalidomide and interferon alpha-2B in patients with metastatic melanoma: the final results of a pilot study. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23: 727.

30. Singhal S., et al. Antitumor activity of Thalidomide in refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* 1999; 341: 1565-1571.

31. Sirohi B., et al. Multiple Myeloma. *The Lancet* 2004; 363: 875-887

32. Stephens T., et al. Dark Remedy: The impact of Thalidomide and its revival as a vital medicine. *New England Journal of Medicine* 2001; 345: 226-227.

33. Vacca A., et al. Thalidomide downregulates angiogenic genes in bone marrow endothelial cells of patients with active Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology* 2005. 23: 5334-5346.

34. Van Droogenbroeck J., et al. The Antwerp experience with Thalidomide in relapsed/refractory Multiple Myeloma. *European Journal of Cancer* 2001; 37: 97.

35. Vogelsang G., et al. Thalidomide for the treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease. *New England Journal of Medicine* 1992; 326: 1055-1058.

36. Weber D., et al. Thalidomide alone or with Dexamethasone for previously untreated Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21: 16-19.

37. Wettstein A., et al. Thalidomide in Crohn's Disease. *The Lancet* 1997; 350: 1445-1446.

38. Wong C., et al. Carboplatin and Thalidomide in the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer and primary peritoneal carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23 :496.