



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ**

DIVISIÓN DE DERMATOLOGÍA

TÍTULO

**FRECUENCIA DE NEUROPATÍA PERIFÉRICA EN PACIENTES BAJO TRATAMIENTO CON
TALIDOMIDA DE LA DIVISIÓN DE DERMATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL "DR.
MANUEL GEA GONZÁLEZ".**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA

PRESENTA

DIANA EMMA BECERRIL PARRA

ASESOR

DRA. MARÍA ELISA VEGA MEMIJE

MÉXICO D.F. JULIO 2015



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).

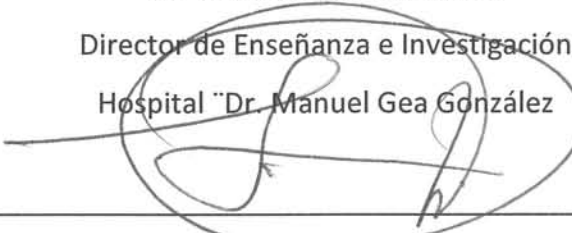
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

MÉXICO D.F. JULIO 2015

HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ


Autorizaciones

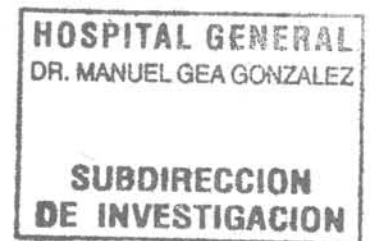
Dr. Octavio Sierra Martínez
Director de Enseñanza e Investigación
Hospital "Dr. Manuel Gea González"



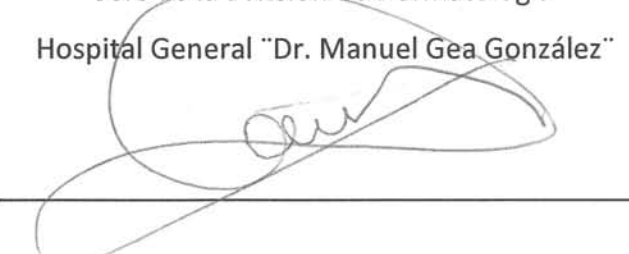


Dra. María Elisa Vega Memije
Subdirección de Investigación e investigador principal
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

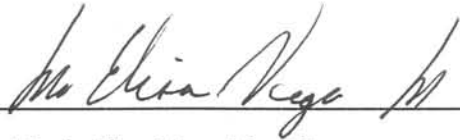




Dr. Luciano Domínguez Soto
Jefe de la División de Dermatología
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



Este trabajo de tesis con **No 06-44-2011** presentado por el alumno Diana Emma Becerril Parra se presenta en forma con visto bueno por el Tutor principal de la tesis Dra. María Elisa Vega Memije, con fecha de 28 de julio 2015 para su impresión final.

A handwritten signature in black ink, reading "Dra. María Elisa Vega Memije", is written over a horizontal line.

Dra. María Elisa Vega Memije
Subdirección de Investigación e
Investigador principal.

FRECUENCIA DE NEUROPATÍA PERIFÉRICA EN PACIENTES BAJO
TRATAMIENTO CON TALIDOMIDA DE LA DIVISIÓN DE DERMATOLOGÍA DEL
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

COLABOLADORES:

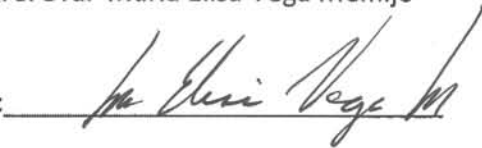
Nombre: Dra. Diana Emma Becerril Parra

Firma:




Nombre: Dra. María Elisa Vega Memije

Firma:



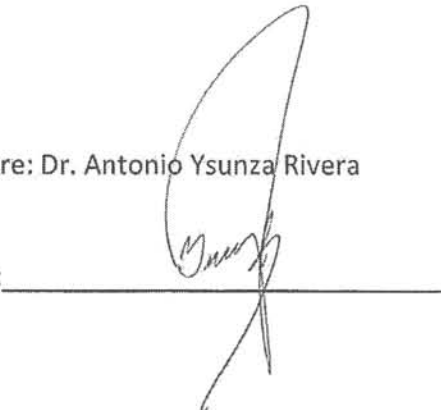
Nombre: Dra. Claudia Saenz Corral

Firma:



Nombre: Dr. Antonio Ysunza Rivera

Firma:



Este trabajo fue realizado en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González" en el Servicio de Dermatología bajo la dirección de la Dra. María Elisa Vega Memije.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi mamá y a mi papá por estar siempre a mi lado en este largo camino, por ser un ejemplo de fortaleza, perseverancia y lucha. A mis hermanas y sobrinos por recordarme todos los días la familia que somos y el amor que existe entre nosotros.

A Johnatan Figueroa por estar presente desde el inicio de mi formación como especialista, por ser mi ejemplo como profesionalista y médico, y sobretodo por ser mi apoyo incondicional.

Al servicio de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González y los adscritos por convertirme en dermatóloga.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por acogerme en la preparatoria, convertirme en médico y ahora en especialista.

FRECUENCIA DE NEUROPATÍA PERIFÉRICA EN PACIENTES BAJO TRATAMIENTO CON TALIDOMIDA DE LA DIVISIÓN DE DERMATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

Becerril Parra Diana Emma¹, Saenz Corral Claudia², Ysunza Rivera Antonio³, Vega Memije María Elisa⁴.

1. Residente de 3er año de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González.
2. Médico adscrita al Servicio de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González.
3. M.D., Ph. D., CCC-SLP, CNIM, Coordinator, Speech and Language Pathology Services, Ian Jackson Craniofacial and Cleft Palate Clinic-Neuroscience Program, Beaumont Royal Oak. Professor of Physical Medicine and Rehabilitation, Oakland University William Beaumont School of Medicine, Michigan.
4. Subdirección de investigación del Hospital General Dr. Manuel Gea González

INTRODUCCIÓN: La talidomida ha demostrado ser una herramienta valiosa para el manejo de múltiples enfermedades del campo de la Dermatología. Se ha reconocido como una excelente opción en entidades que no responden al tratamiento convencional, y ha ido ganando terreno en el campo terapéutico gracias a sus múltiples propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladoras y antiangiogénica. Su uso se ve limitado por sus efectos indeseables, algunos ya ampliamente conocidos (tal es el caso de la teratogenicidad), y otros que continúan siendo un foco de investigación, como la neuropatía periférica.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, longitudinal, cuasiexperimental. Se incluyeron pacientes de la consulta del Servicio de Dermatología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" a los que se les inició tratamiento con talidomida por cualquier padecimiento dermatológico entre enero del 2011 hasta enero del 2015.

RESULTADOS: Se registraron 51 pacientes con padecimientos dermatológicos a quienes se les realizó la primera prueba de velocidad de conducción nerviosa (VCN) y se inició tratamiento con talidomida con dosis entre 25mg a 100mg/día. De estos 51 se eliminaron 27 pacientes por no acudir a la consulta y efectos adversos como angioedema, somnolencia, náusea y mareo. Incluimos 24 pacientes a quienes se les realizó una tercer estudio de VCN, de estos, 9 pacientes suspendieron el tratamiento por efectos adversos, sin que reportaran clínicamente parestesias o disestesias. A los 15 pacientes restantes se les practico una tercera prueba de VCN, en 10 (41.6%) pacientes se reportó datos de neuropatía axonal sensitiva, a 3 de estos pacientes se les realizó una cuarta prueba VCN la cual reportó VCN en parámetros normales. Los 5 pacientes restantes nos presentaron datos clínicos ni en las VCN de neuropatía. La dosis acumuladas totales en los pacientes fueron variables, desde 5,075mg a 83,825mg, el tiempo mínimo registrado de tratamiento fue de 6 meses y el máximo 27 meses.

CONCLUSIÓN: Con este trabajo se apoya que la talidomida es causa de neuropatía axonal sensitiva, la incidencia en nuestro estudio fue de 41.6%. Pudimos corroborar en 3 pacientes que es reversible al suspender el tratamiento. Las dosis acumuladas totales del fármaco no mostraron relación con los cambios en las latencias de los potenciales sensitivos, lo cual podría sugerir que exista idiosincrasia para la talidomida. El mayor tiempo de evolución bajo tratamiento con talidomida podría ser un factor de riesgo para desarrollar neuropatía axonal sensitiva. Hace falta valorar esquemas intermitentes de tratamiento, lo cual podría ser un factor para disminuir la presencia de neuropatía axonal sensitiva.

INTRODUCTION: Thalidomide has proved a valuable tool for managing multiple diseases in the field of dermatology. It has been recognized as an excellent choice in entities that do not respond to conventional treatment, and has been gaining ground in the therapeutic field due to multiple anti-inflammatory, immunomodulatory and antiangiogenic properties. Its use is limited by its undesirable effects, some already well known (as in the case of teratogenicity), and others that remain a focus of research, such as peripheral neuropathy.

MATERIAL AND METHODS: A descriptive, prospective, longitudinal, quasi-experimental study was conducted in patients of the Dermatology Department of Hospital General Dr. Manuel Gea Gonzalez whose start thalidomide treatment for dermatological disease from January 2011 until January 2015.

RESULTS: 51 patients with dermatological diseases who underwent the first test of nerve conduction velocity (NCV) and began treatment with thalidomide at a dose between 25mg to 100mg/day were recorded. 27 patients were eliminated by leaving the consultation and adverse effects such as angioedema, drowsiness, nausea and dizziness. We included 24 patients who underwent a second test NCV, 9 patients discontinued treatment secondary to adverse effects, they don't reported clinically paresthesias or dysesthesias. The remaining 15 patients underwent a third test NCV, in 10 (41.6%) patients sensitive axonal neuropathy was reported, 3 of these patients underwent a fourth test which reported NCV normal parameters. The remaining 5 patients showed no clinical or neuropathy in VCN. Total accumulated dose patients were variable from 5,075mg to 83,825mg, the minimum time of treatment was 6 months and the maximum 27 months.

CONCLUSION: This work supports that thalidomide causes axonal sensory neuropathy, the incidence in our study was 41.6%. We were able to corroborate in 3 patients is reversible after discontinuation of treatment. The total cumulative dose of the drug showed no relationship with changes in the latencies of the sensory potential, which might suggest that there is idiosyncratic to thalidomide. Prolonged periods of treatment with thalidomide could be a risk factor for developing sensory axonal neuropathy. We need to evaluate intermittent treatment schemes, which could be a factor to reduce the presence of sensory axonal neuropathy.

Introducción.

La talidomida es un fármaco con efectos anti-inflamatorios, inmunomoduladores y anti-angiogénicos^{1,2,3}. Ya que inhibe al interferón gamma (INF- γ) y acelera la degradación del ARN mensajero del factor de necrosis tumoral - alfa (TNF- α), disminuyendo selectivamente su producción; inhibe la quimiotaxis de linfocitos y neutrófilos, así como la fagocitosis por neutrófilos y macrófagos^{4,5,6}.

Adicionalmente reduce la relación de células T colaboradoras (CD4) y supresoras (CD8), y estimula a las interleucinas 4 y 5, por lo que favorece a la respuesta Th2^{5,7}. Otros mecanismos de acción propuestos incluyen la inhibición de la angiogénesis, prevención del daño al ADN provocado por radicales libres de oxígeno y aumento de los efectos citotóxicos mediados por células¹.

La talidomida se deriva del ácido glutámico. Está conformada por un anillo de levo-phthalimida y un anillo de dextro-glutarimida. Se piensa que el anillo de levo-phthalimida es el responsable de los efectos teratogénicos de la talidomida, al mediar la inhibición del proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos sanguíneos pre existentes^{8,9}; mientras que el anillo de dextro-glutarimida tiene estructura similar a otras drogas hipnóticas, por lo que se cree que esta porción de la talidomida se encarga de sus propiedades sedantes^{1,2,3}.

Después de la tragedia causada por los efectos teratogénicos de la talidomida a finales de los años 50 e inicios de los 60, este medicamento ha resurgido de manera relevante para el tratamiento de varias enfermedades dermatológicas y sistémicas.

En 1965 Sheskin reincorporo al arsenal farmacológico el uso de talidomida al reportar su efectividad en el tratamiento de reacción leprosa (eritema nudoso leproso). Posteriormente en 1973 Londoño¹⁰ publicó su experiencia en 34 pacientes con prurigo actínico y, en 1975, Flores y Saúl¹¹ reportaron su experiencia en México¹².

En el prurigo actínico la talidomida es hasta la fecha el fármaco más efectivo, ya que provoca el aclaramiento rápido de las lesiones y reduce la severidad del cuadro, incluso su efectividad ayuda a confirmar el diagnóstico¹³.

Otras dermatosis en las cuales ha sido de gran utilidad son lupus eritematoso, enfermedad aftosa recurrente, úlceras aftosas relacionadas con VIH, prurigo nodular, entre otras. Además se ha utilizado en enfermedades sistémicas como enfermedad injerto contra huésped y mieloma múltiple. Por lo cual en 1998 la FDA aprobó el uso de talidomida en Reacción Leprosa (eritema nudoso leproso) como único tratamiento y en el 2006 en combinación con dexametasona para Mieloma Múltiple^{5,13,14,15,16}.

Entre los efectos adversos que ocasiona van desde malestares comunes como somnolencia, fatiga, confusión, mareo, hasta efectos más severos como la teratogenicidad, trombosis venosa profunda y la neuropatía periférica.

La neuropatía periférica es causada por daño axonal, su incidencia está reportada entre 1% y más del 70% en algunas series¹⁷, Ochonski y colaboradores en un estudio retrospectivo encontraron una incidencia de neuropatía del 21%^{18,19}, Bastuji-Garin y colaboradores reportaron en una muestra de 134 pacientes con padecimientos dermatológicos, que fueron seguidos por 2 años, una prevalencia de neuropatía del 25.2%, la mayoría en el primer año, considerando que la dosis \geq 25 mg/día es el principal factor de riesgo¹⁹, No obstante, en estudios más recientes, se describe la neuropatía por talidomida en tan solo un 4%²⁰.

La neuropatía por talidomida generalmente se manifiesta con parestesia simétrica de manos y pies, acompañada por un déficit sensitivo de miembros inferiores. Existen discrepancias respecto a los factores de riesgo para desarrollar esta secuela, sugiriendo que la dosis total acumulada y la dosis diaria son los principales factores desencadenantes, y que las mujeres y las personas de edad avanzada son las poblaciones más susceptibles^{3,21}.

La fuerza muscular suele estar conservada, los reflejos disminuidos o ausentes y los síntomas son progresivos, llegando a ser incapacitantes y permanentes (especialmente el componente sensitivo), por lo cual se requiere valorar la interrupción del tratamiento²².

En los estudios neurofisiológicos se aprecia reducción de la amplitud del potencial de acción de los nervios sensitivos, con relativa preservación de la velocidad de conducción y los potenciales de acción del componente motor²³.

Durante el tratamiento con talidomida, es fundamental explicar a los pacientes los síntomas ocasionados por el fármaco, como de neuropatía, de tal manera que puedan informar inmediatamente al médico la aparición de cualquiera de éstos. Idealmente los pacientes deben ser examinados por un neurólogo antes de iniciar el tratamiento y ser revalorado mensualmente los 3 primeros meses, luego cada 6 meses. También se requiere realizar un estudio basal de la velocidad de conducción nerviosa y la amplitud del potencial de acción del componente sensitivo de los nervios sural, radial y mediano. Se recomienda repetir los estudios cada 6 meses o cada 10 g de dosis total acumulada^{24,25}.

En caso de presentar una disminución \geq 30% en la amplitud del potencial de acción de los nervios sensitivos, se deben realizar evaluaciones más frecuentes; y de encontrarse \geq 40% de deterioro, debe interrumpirse la administración de talidomida^{26,27}.

Con estas consideraciones, se planteó dar seguimiento de las velocidades de conducción nerviosa a los pacientes que iniciaron tratamiento con talidomida en la División de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González, el objetivo de nuestro trabajo fue determinar la frecuencia de neuropatía periférica secundaria al uso de talidomida en pacientes dermatológicos del Hospital Dr. Manuel Gea González y correlacionar la velocidad de conducción en nervios sensitivos periféricos indicativa de neuropatía axonal con la dosis total acumulada de talidomida.

Materiales y métodos.

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, longitudinal, cuasiexperimental.

Se incluyeron a pacientes de la consulta externa del Servicio de Dermatología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" a los que se les inició tratamiento con talidomida por cualquier padecimiento dermatológico entre enero del 2011 hasta enero del 2015. Se incluyeron a pacientes de cualquier sexo y edad con padecimientos dermatológicos que requirieron tratamiento con talidomida y aceptaron participar en el estudio, a quienes se les realizó velocidades de conducción nerviosa (valoración inicial). Se excluyeron aquellos pacientes con ingesta previa de medicamentos capaces de producir neuropatía periférica (amiodarona, cisplatino, dapsona, disulfiram, hidralazina, isoniazida, leflunomida, linezolid, análogos nucleósidos, fenitoína, vincristina) una semana antes del inicio del tratamiento con talidomida, pacientes con antecedente de padecimientos concomitantes que per se ocasionan neuropatía periférica (diabetes mellitus, hipotiroidismo, enfermedad celíaca, porfiria, lepra, Síndrome de Guillain-Barré) y pacientes que presentaron datos clínicos compatibles con neuropatía periférica, y mujeres y hombres en edad reproductiva que no aceptaron la anticoncepción. Se eliminó a aquellos pacientes que no asistieron a las visitas de seguimiento (cada 3 meses), que tuvieron mal apego al tratamiento y aquellos que desearon salir del estudio. Los pacientes que decidieron participar en el estudio firmaron una carta de consentimiento informado y recibieron en cada cita un cuestionario de efectos adversos. Teniendo una basal en las velocidades de conducción nerviosa se inició el tratamiento con talidomida de acuerdo al padecimiento de cada paciente (entre 25mg a 100mg); y se evaluó la velocidad de conducción nerviosa a los 6 meses y al año después de iniciar el tratamiento. Antes de realizar la misma se hizo una exploración sensitiva y motora. Se calculó la dosis total acumulada en cada pacientes y finalmente la validación de datos para las variables demográficas y clínicas se realizó con estadística descriptiva.

Resultados.

Entre enero del 2011 y enero del 2015 se registraron 51 pacientes con padecimientos dermatológicos a quienes se les realizó la primera prueba de velocidad de conducción nerviosa y se inició tratamiento con talidomida con dosis entre 25mg a 100mg/día. De estos 51 pacientes se eliminaron a 27 por no acudir a las consultas de seguimiento y por efectos colaterales, como angioedema (4 pacientes), somnolencia, náusea y mareo.

Incluimos en el trabajo a 24 pacientes, a quienes se les realizó una segunda prueba de velocidades de conducción nerviosa, con predominio de mujeres, el intervalo de edad en los pacientes fue e 8 años a 64 años; las características demográficas, dosis acumuladas totales y tiempo de ingesta del fármaco se encuentran en la TABLA 2. De estos 24 pacientes en un periodo de seguimiento de 48 meses, 9 pacientes suspendieron el tratamiento por efectos colaterales, como cefalea, náusea, somnolencia y mareo; sin que reportaran clínicamente parestesias o disestesia.

Los diagnósticos y número de pacientes incluidos en el estudio se enumeran en la TABLA 3 e IMAGEN 1.

A los 15 pacientes restantes, se les practicó una tercera prueba de velocidades de conducción nerviosa, en 10 (41.6%) pacientes se reportaron datos de neuropatía axonal sensitiva, presentando además datos clínicos de neuropatía como disestesias y parestesias (TABLA 4).

Los 5 pacientes restantes no mostraron alteraciones en las velocidades de conducción nerviosa ni datos clínicos de neuropatía (TABLA 5).

En 3 de los 10 pacientes con neuropatía sensitiva se les practicó una cuarta medición de velocidades de conducción, 10 meses posterior a suspender el tratamiento con talidomida, la cual reportó velocidades de conducción nerviosa en parámetros normales.

Las dosis utilizadas de talidomida en los pacientes del protocolo fue variable, desde 5,075mg hasta 83,825mg, el tiempo mínimo registrado de ingesta de talidomida fue 6 meses y el máximo 27 meses (TABLA 2).

Discusión

La talidomida ha demostrado ser una herramienta valiosa para el manejo de múltiples enfermedades del campo de la Dermatología y en enfermedades sistémicas. Se ha reconocido como una excelente opción en entidades que no responden al tratamiento convencional, y ha ido ganando terreno en el campo terapéutico gracias a sus múltiples propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladoras y antiangiogénica. Su uso se ve limitado por sus efectos indeseables, algunos ya ampliamente conocidos (tal es el caso de la teratogenicidad), y otros que continúan siendo un foco de investigación, como la neuropatía periférica, la cual se presenta de manera bilateral, simétrica y afecta principalmente las zonas distales de las extremidades. Se manifiesta por presencia de parestesias.

La incidencia reportada de neuropatía periférica por talidomida en pacientes dermatológicos, en quienes se usan dosis relativamente bajas, es variable; desde reportes que indican una incidencia de neuropatía periférica entre 21 y 50%, hasta quienes la reportan en tan sólo un 4%¹⁹. Existen pocas series de pacientes tratados con este fármaco, y hasta el momento no se ha establecido de manera inequívoca la dosis considerada como segura^{19,20}.

Bastuji-Garin y colaboradores²⁰ reportaron una muestra de 134 pacientes con padecimientos dermatológicos, a quienes se les inicio talidomida con dosis entre 25mg a 75mg, se les dio seguimiento por 2 años, y reportaron neuropatía del 25.2%, la mayoría durante el primer año, concluyendo que dosis menores a 25mg/día pueden ser seguras, mientras que dosis mayores o igual a 25mg/día son el principal factor de riesgo para desarrollar neuropatía²⁰, en nuestro trabajo las dosis utilizadas fueron mayores, y obtuvimos una incidencia de neuropatía axonal sensitiva de 41.6%.

En el estudio realizado por Briani y colaboradores²⁸ en 14 pacientes con lupus eritematoso cutáneo tratados con talidomida, 7 (50%) de estos pacientes presentaron datos de neuropatía axonal sensitiva, y esta ocurrió en promedio 10 meses posterior al inicio de tratamiento. Ellos concluyen que no hay correlación entre la incidencia de neuropatía periférica y la dosis acumulada de talidomida²⁸.

En el estudio elaborado por Vázquez-Velo²⁹ se evaluó la velocidad de conducción nerviosa en un grupo de 11 pacientes con diagnóstico de prurigo actínico quienes contaban con tratamiento a largo plazo a base de talidomida, (el tiempo mayor de tratamiento registrado en el estudio fue de 20 años y el menor 1 año) y la dosis máxima de tratamiento con talidomida fue de 182,000mg y la mínima 24,000mg; encontró que el 90.9% de los pacientes presentó neuropatía sensitiva, porcentaje mayor que el reportado por nosotros (41.6%). Además en el estudio se refiere el tiempo de evolución de ingesta del medicamento, el cual fue por mucho mayor que el de nuestros pacientes, y las dosis acumuladas totales también, mucho más altas que las de nuestro trabajo.

En nuestro estudio incluimos a 24 pacientes con dosis variables entre 25mg/día a 100mg/día, la incidencia de neuropatía axonal sensitiva fue del 41.6%, creemos que de igual manera que se reporta en los estudios previos la dosis total acumulada de talidomida pueda no tener relación con la incidencia de neuropatía; el rango de dosis total acumulada fue muy amplio (desde 83,825mg la máxima y la mínima registrada de 5,250mg); llama la atención que 5 de nuestros pacientes tuvieron dosis altas acumulativas de talidomida (hasta de 22,112mg) sin presentar síntomas o alteración en la velocidades de conducción nerviosa. Lo cual sugiere que la neuropatía axonal sensitiva en pacientes con talidomida se presente como reacción de idiosincrásica al medicamento.

Sin embargo al igual que el estudio elaborado por Vázquez-Velo²⁹ en el nuestro podemos resaltar que periodos largos de tratamiento con talidomida puedan ser factor de riesgo para el desarrollo de neuropatía.

Por último cabe mencionar que excluimos a 27 pacientes por presencia de efectos adversos, por lo que es importante resaltar que los efectos colaterales provocados por la talidomida, como somnolencia, náusea, mareo, confusión, fatiga y angiedema siguen presentando gran impacto en el paciente, lo suficiente para abandonar o suspender el tratamiento.

Conclusión.

Con este trabajo se apoya que la talidomida es causa de neuropatía axonal sensitiva, la incidencia en nuestro estudio fue de 41.6%.

Pudimos corroborar en 3 pacientes que es reversible al suspender el tratamiento.

Las dosis acumuladas totales del fármaco no mostraron relación con los cambios en las latencias de los potenciales sensitivos, lo cual podría sugerir que exista idiosincrasia para la talidomida.

El mayor tiempo de evolución bajo tratamiento con talidomida podría ser un factor de riesgo para desarrollar neuropatía axonal sensitiva.

Hace falta valorar esquemas intermitentes de tratamiento lo cual podría ser un factor para disminuir la presencia de neuropatía axonal sensitiva.

Referencias bibliográficas.

1. 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(6):969-79.
2. Stirling DI. Thalidomide and its impact in dermatology. *Semin in Cutan Med Surg*. 1988;17(4):231-42.
3. Radomsky CL, Levine N. Thalidomide. *Dermatol Clinics*. 2001;19(1):87-103.
4. Calabrese L, Fleischer AB. Thalidomide: current and potential clinical applications. *Am J Med*. 2000;108(6):487-95.
5. McHugh SM, Rifkin IR, Deighton J, Wilson AB, Lachmann PJ, Lockwood CM, Ewan PW. The immunosuppressive drug thalidomide induces T helper cell type 2 (Th2) and concomitantly inhibits Th1 cytokine production in mitogen- and antigen-stimulated human peripheral blood mononuclear cell cultures. *Clin Exp Immunol* 1995;99:160-7.
6. Federman GL, Federman DG. Recalcitrant pyoderma gangrenosum treated with thalidomide. *Mayo Clin Proc*. 2000;75(8):842-4.
7. Stephens TD. Proposed mechanisms of action in thalidomide embryopathy. *Teratology*. 1988;38:229-39.
8. Grosshans E, Illy G. Thalidomide therapy for inflammatory dermatoses. *Int J Dermatol*. 1984;23(9):598-602.
9. Mellin GW. The saga of thalidomide. *N Engl J Med*. 1962;267:1238-44.
10. Lodoño F. Thalidomide in the treatment of Actinic Prurigo. *Int J Dermatol* 1973; 12:326-328.
11. Flores O, Saúl A. Prurigo Solar de altiplanice. *Dermatol Rev Mex* 1975; 19:26-39.
12. Vega-Memije ME, Hojyo-Tomoka MT, Domínguez-Soto L. Tratamiento del Prurigo Actínico con Talidomida. Estudio en 30 pacientes. *Dermatol Rev Mex* 1993; 37:342-343.
13. Melchert M, List A. The thalidomide saga. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39 (7-8):1489-99
14. George J, Elias S. Thalidomide and the Titanic: Reconstructing the technology tragedies of the Twentieth Century. *Am J Public Health* 1999; 89(1): 98-101.
15. Chen M, Doherty S, Hsu S; Innovative Uses of Thalidomide. *Dermatol Clin* 28 (2010) 577-586.
16. Hojyo-Tomoka MT, Vega-Memije ME, Cortés-Franco R, Domínguez-Soto L; Diagnosis and treatment of actinic prurigo; *Dermatologic Therapy*, 2003; 16: 40-44
17. Mileshekin L, Stark R, Day B, Seymour JF, Zeldis JB, Prince HM. Development of neuropathy in patients with myeloma treated with thalidomide – patterns of occurrence and the role of electrophysiologic monitoring. *J Clin Oncol* 2006; 24:4507 – 4514.
18. Ochonisky S, Verroust J, Bastuji-Garin S, Gherardi RK, Revuz J. Thalidomide neuropathy incidence and clinicoelectrophysiologic findings in 42 patients. *Arch Dermatol*. 1994;130:66-9.
19. Bastuji-Garin S, Ochonisky S, Bouche P, Gherardi RK, Duguet C, Djerradine Z, Poli F, Revuz J. Thalidomide Neuropathy Study Group. Incidence and risk factors for thalidomide neuropathy: a prospective study of 135 dermatologic patients. *J Invest Dermatol* 2002; 119:1020-6.
20. Sharma N, Sharma V, Mahajan V, Shanker V, Ranjan N, Gupta M; Thalidomide: An experience in therapeutic outcome and adverse Reactions; *J Dermatolog Treat*. 2007; 18: 335-340
21. De longh RU. A quantitative ultrastructural study of motor and sensory lumbosacral nerve roots in the thalidomide-treated rabbit fetus. *J Neuropathol Exp Neurol* 1990; 49:564-81.

22. Cundari S, Cavaletti G; Thalidomide Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Actual Status and New Perspectives with Thalidomide Analogues Derivatives; Mini Reviews in Medicinal Chemistry, 2009, 9, 760-768
23. Isoardo, G, Bergui M, Durelli L, Barbero P, Boccadoro M, Bertola A, Ciaramitaro P, Palumbo A, Bergamasco B, Cocito D. Thalidomide neuropathy: clinical, electrophysiological and neuroradiological features. *Acta Neurol. Scand.*, 2004, 109, 188 - 93.
24. Hess CW, Hunziker T, Kupfer A, Ludin HP. Thalidomide-induced peripheral neuropathy. A perspective clinical, neurophysiological and pharmacogenetic evaluation. *J Neurol.* 1986; 233(2):83-9.
25. Powell RJ, Gardner-Medwin JMM. 1994. Guideline for the clinical use and dispensing of thalidomide. *Postgrad Med J.* 1994;70: 901-04.
26. Bruno B, Rotta M, Giaccone L, Massaia M, Bertola A, Palumbo A, Boccadoro M. New drugs for treatment of multiple mieloma, *Lancet Oncol* 2004; 5: 430–42.
27. Bowers PW, Powell RJ. Effect of thalidomide on orogenital ulceration. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287(6395):799–800.
28. Briani C, Zara G, Rondinone R, Della LS, Ermani M, Ruggiero S, Ghirardello A, Zampieri S, Doria A. Thalidomide neurotoxicity: prospective study in patients with lupus erythematosus. *Neurology* 2004; 62:2288–2290
29. Vázquez-Velo J, et al; Neuropatía periférica por uso prolongado de talidomida en prurigo actínico, Tesis de Grado – Dermatología, Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, UNAM, 2010.

TABLA 1. USOS TERAPÉUTICOS DE LA TALIDOMIDA

Reacción leprosa (eritema nudoso leproso)*	100-300 mg/día.
Mieloma múltiple*	100 - 200mg/día
Síndrome de Behcet	100 – 400 mg/día
Enfermedad injerto contra huésped	100 – 1600 mg/día
Estomatitis aftosa* asociada a VIH	200 mg 2 veces al día por 5 días, luego 200 mg/día hasta por 8 semanas
Lupus eritematoso discoide	100 – 400 mg/día Dosis de mantenimiento: 25 – 50 mg/día
Dermatitis atópica severa	200 mg/día
Lupus profundo	100 – 200 mg/día (adultos) 50 – 100 mg/día (niños)
Prurigo actínico	100 – 200 mg/día (adultos)

*Aprobados por la FDA

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y DTA DE PACIENTES QUE INGRESARON AL PROTOCOLO

No Paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	DTA (mg)	Tiempo tratamiento (meses)
1	35	Femenino	DA	83,825	27
2	62	Masculino	PN	70,525	23
3	37	Masculino	PA	44,625	36
4	44	Femenino	PA	40,600	23
5	33	Femenino	PA	22,112	19
6	9	Masculino	PA	21,700	14
7	58	Femenino	PN	17,762	20
8	10	Femenino	PA + DA	15,925	12
9	29	Femenino	LED + LEP	14,100	12
10	64	Femenino	LEP	12,250	11
11	39	Femenino	PA	11,200	12
12	41	Femenino	Fotoalergia	9,625	9
13	61	Masculino	Fotoalergia	9,100	8
14	29	Femenino	LEP	9,100	8
15	13	Masculino	DA	8,929	9
16	30	Femenino	E. Behcet	7,715	7
17	31	Masculino	PA	7,700	7
18	38	Femenino	LEP	7,425	7
19	56	Femenino	PA	7,000	7
20	22	Masculino	DA	5,600	6
22	46	Masculino	DA	5,250	6
22	26	Masculino	DA	5,250	6
23	8	Masculino	DA	5,250	6
24	49	Femenino	D. Cenicienta	5,075	6

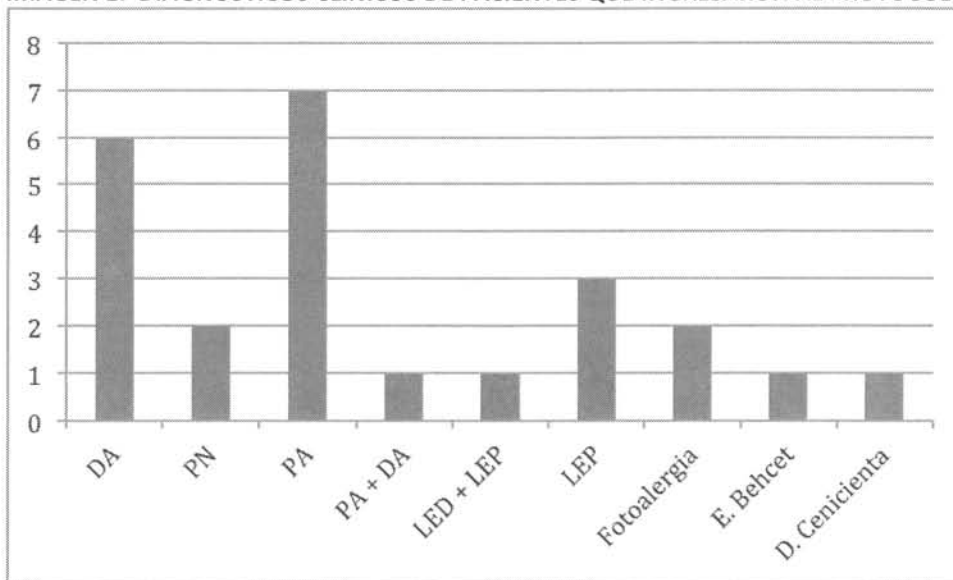
DTA (dosis total acumulada), DA (dermatitis atópica), PN (prurigo nodular), PA (prurigo actínico), LED (lupus eritematoso discoide), LEP (lupus eritematoso profundo).

TABLA 3. DIAGNOSTICOS CLÍNICOS DE PACIENTES INCLUIDOS EN EL PROTOCOLO

DIAGNOSTICO	No PACIENTES (%)
Prurigo Actínico	7 (29.16)
Dermatitis Atópica	6 (25.00)
Lupus eritematoso profundo	3 (12.55)
Prurigo Nodular	2 (8.33)
Fotoalergia	2 (8.33)
PA + DA	1 (4.16)
LED + LEP	1 (4.16)
E. Behcet	1 (4.16)
Fotoalergia	1 (4.16)

PA (prurigo actínico), DA (dermatitis atópica), LED (lupus eritematoso discoide), LEP (lupus eritematoso profundo).

IMAGEN 1. DIAGNOSTICOS CLÍNICOS DE PACIENTES QUE INGRESARON AL PROTOCOLO



DA (dermatitis atópica), PN (prurigo nodular), PA (prurigo actínico), LED (lupus eritematoso discoide), LEP (lupus eritematoso profundo).

TABLA 5. PACIENTES CON NEUROPATÍA AXONAL SENSITIVA

No Px	Edad	Sexo	Dx	DTA (mg)	Tx (meses)	Perestesia disestesias	DTA (mg) (síntomas)	Sensib. Vib.	Reflejos	VCN
1	35	F	DA	83,825	27	SI	13,650	D	OK	NAS
2	62	M	PN	70,525	23	SI	10,300	D	OK	NAS
3	37	M	PA	44,625	36	SI	18,200	D	OK	NAS
4	44	F	PA	40,600	23	SI	18,000	D	OK	NAS
7	58	F	PN	17,762	20	SI	11,200	D	OK	NAS
9	29	F	LED + LEP	14,100	12	SI	9,100	D	D	NAS
13	61	M	Fotoalergia	9,100	8	SI	7,500	D	D	NAS
16	30	F	E. Behcet	7,715	7	SI	7,715	D	D	NAS
20	21	M	DA	5,600	6	SI	5,600	D	OK	NAS
22	26	M	DA	5,250	6	SI	5,250	D	OK	NAS
T:10	P:40.3			P:29,910	P: 16.8	T:10	P: 10 651	T:10	T:3	T:10

El No de pacientes corresponde al referido en la TABLA 2.

DTA (dosis total acumulada)

VCN: velocidades de conducción nerviosa.

F: femenino, M: masculino, DA (dermatitis atópica), PN (prurigo nodular), PA (prurigo actínico), LED (lupus eritematoso discoide), LEP (lupus eritematoso profundo).

D (disminuido)

NAS (neuropatía axonal sensitiva)

P: promedio

T: total

TABLA 6. PACIENTES QUE UNA TERCERA VELOCIDAD DE CONDUCCIÓN NERVIOSA SIN DATOS DE NEUROPATIA

No Px	Edada	Sexo	Dx	DTA (mg)	Tx (meses)	Parestesias disestesias	Sensib. Vib.	Reflejos	VCN
5	33	F	PA	22,112	19	NO	OK	OK	OK
6	9	M	PA	21,700	14	NO	OK	OK	OK
8	10	F	PA + DA	15,925	12	NO	OK	OK	OK
17	31	M	PA	7,700	7	NO	OK	OK	OK
23	8	M	DA	5,250	6	NO	OK	OK	OK
T: 5				P:14,537.4	P: 11.6	T: 0	T:0	T:0	T:0

El No de paeintes corresponde al referido en la TABLA 2.

DTA (dosis total acumulada)

VCN: velocidades de conducción nerviosa

F: femenino, M: masculino, DA (dermatitis atópica), PA (prurigo actínico)

P: promedio

T: total