



Revisión

Indicaciones terapéuticas actuales de la talidomida y la lenalidomida

Josep Ordi-Ros^{a,*} y Francisco Javier Cosiglio^b^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Vall d'Hebron, Instituto de Investigación Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España^b Servicio de Clínica Médica, Hospital Provincial del Centenario, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 31 de enero de 2013

Aceptado el 18 de abril de 2013

On-line el 3 de julio de 2013

Palabras clave:

Talidomida
Lenalidomida
Terapéutica

Keywords:

Thalidomide
Lenalidomide
Therapeutic

RESUMEN

La talidomida es un derivado sintético del ácido glutámico, introducido por primera vez en Alemania en 1956 como un medicamento de venta sin receta. La aprobación fue como sedante seguro, incluso a pequeñas dosis, no adictivo y sin efectos secundarios tales como debilidad motora, pero fue retirada de la circulación por asociarse a graves malformaciones en recién nacidos. Más tarde, la *Food and Drug Administration* aprobó su uso en el tratamiento del eritema nodoso leproso y también demostró eficacia en otros procesos dermatológicos refractarios tales como el prurigo actínico, la histiocitosis de Langerhans del adulto, la estomatitis aftosa, el síndrome de Behçet, la enfermedad del injerto contra el huésped, la sarcoidosis cutánea, el eritema multiforme, la infiltración cutánea linfocitaria de Jessner-Kanof, el sarcoma de Kaposi, el liquen plano, el lupus eritematoso sistémico, el melanoma, el prurigo nodular, el pioderma gangrenoso y otros. En mayo de 2006 fue aprobada para el tratamiento del mieloma múltiple. Nuevos análogos de la talidomida, como la lenalidomida, han sido desarrollados, aunque con escasa experiencia clínica. Este trabajo es una revisión de la historia, farmacología, mecanismo de acción, usos clínicos y efectos adversos de la talidomida y sus análogos.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Current therapeutic indications of thalidomide and lenalidomide

ABSTRACT

Thalidomide is a synthetic glutamic acid derivative first introduced in 1956 in Germany as an over the counter medication. It was thought to be one of the safest sedatives ever produced as it was effective in small doses, was not addictive, and did not have acute side-effects such as motor impairment, but was quickly removed from market after it was linked to cases of severe birth defects. The Food and Drug Administration approved use in the treatment of erythema nodosum leprosum. Further, it was shown its effectiveness in unresponsive dermatological conditions such as actinic prurigo, adult Langerhans cell histiocytosis, aphthous stomatitis, Behçet syndrome, graft-versus-host disease, cutaneous sarcoidosis, erythema multiforme, Jessner-Kanof lymphocytic infiltration of the skin, Kaposi sarcoma, lichen planus, lupus erythematosus, melanoma, prurigo nodularis, pyoderma gangrenosum and others. In May 2006, it was approved for the treating multiple myeloma. New thalidomide analogues have been developed but lack clinical experience. This paper is a review of the history, pharmacology, mechanism of action, clinical applications and side effects of thalidomide and its analogues.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La talidomida es un fármaco no barbitúrico, con actividad sedante y antiemética, introducida en los años cincuenta en Alemania, comercializada en el Reino Unido y otros países a partir de 1958 como sedante por su rápida acción y aparente seguridad¹.

No se comercializó en EE. UU., pues no obtuvo la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) hasta 1998. Ya en 1960 se reportaron casos de neuropatía periférica en pacientes que la utilizaban por largos períodos, y rápidamente se describe su teratogenicidad, estimándose que de 5.000 a 6.000 niños padecieron focomelia secundaria a su uso durante la gestación, usualmente acompañada de otras malformaciones. Un año después es retirada del mercado, quedando solamente permitido su empleo en el ámbito de la investigación científica. Luego de unos años, Sheskin describe los efectos del fármaco sobre el eritema

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Jordi@vhebron.net (J. Ordi-Ros).

nudoso asociado a lepra (ENL), sentando la base de nuevos estudios acerca de los efectos de la talidomida en enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, y posteriormente en neoplasias hematológicas, campos en los que hoy tiene sus indicaciones terapéuticas² (tabla 1).

La talidomida es un derivado del ácido glutámico que se administra por vía oral, presenta un pico máximo de concentración entre las 3 y 6 h, tiene una vida media de entre 5 y 7 h, se metaboliza a nivel hepático, y su vía de excreción es fundamentalmente extrarrenal. Si bien no se hallan metabolitos en muestras de plasma ni orina, se puede detectar talidomida en plasma luego de 24 h de administración de 200 mg por vía oral³.

La talidomida presenta propiedades terapéuticas antiinflamatorias, inmunomoduladoras y antiangiogénicas⁴⁻⁷. Existen varios mecanismos responsables de dichos efectos. Las propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias responden a la inhibición de la quimiotaxis de los polimorfonucleares (PMN), la reducción de la expresión de moléculas de adhesión, la disminución de la fagocitosis en PMN y monocitos, la inhibición de la proliferación de linfocitos ante mitógenos, y la inhibición de la síntesis de TNF- α por los monocitos. A su vez, este fármaco modula la secreción de citocinas cambiando el patrón de linfocitos Th1 a Th2. A nivel humoral disminuye la producción de anticuerpos en respuesta a estímulos antigénicos. Además, se demostró una supresión *de novo* de la síntesis de IgM, por lo cual es útil en gammapatías monoclonales como el mieloma múltiple (MM)⁸ (tabla 1).

Se ha visto, también, que prolonga la vida de homoinjertos y se ha comprobado un efecto supresor de las reacciones de injerto contra huésped, tanto en formas agudas como crónicas^{9,10}. Con respecto a sus efectos antiangiogénicos, estos se deben a la

inhibición del factor de crecimiento vascular endotelial y el factor de crecimiento de fibroblastos¹¹.

Por último, la talidomida aumenta la proliferación y migración de queratinocitos, por incremento de la IL-8, por lo que es útil en enfermedades que alteran la epitelización, como la enfermedad de Behçet, la estomatitis aftosa recurrente, el pioderma gangrenoso y procesos ulcerativos crónicos¹².

La creación de nuevos fármacos, modificaciones sintéticas de la talidomida, llevó al descubrimiento de lenalidomida y pomalidomida, que poseen 500 veces mayor potencia inmunomoduladora y un perfil más seguro en cuanto a efectos secundarios, en comparación con el fármaco original^{13,14}.

La lenalidomida ejerce sus efectos terapéuticos debido a su acción inmunomoduladora, antiangiogénica y citotóxica directa sobre las células tumorales. Esta última resulta de la polimerización de actina y la relocalización de proteínas de membrana implicadas en la reorganización del citoesqueleto, detención del ciclo celular, inhibición de citocinas autocrinas, de oncogenes como el IRF-4 y el C-MYC, así como inducción de genes supresores tumorales. En el MM se ha visto que activa la cadena de las caspasas, induciendo apoptosis. Las propiedades inmunomoduladoras son debidas a la restauración de la formación de la sinapsis inmunitaria (que es a menudo defectuosa en pacientes con cánceres hematológicos), al aumento de la citotoxicidad de las células NK y a la inhibición de las células T reguladoras¹⁵.

Aplicaciones clínicas de la talidomida

Eritema nudoso leproso

En 1965 Sheskin informó de la eficacia de la talidomida en el tratamiento del ENL¹⁶. Se trata de una reacción inmunomediada, que usualmente complica la lepra lepromatosa y con menor frecuencia la *borderline*. La eficacia de la talidomida en el ENL es principalmente debida a su acción sobre el TNF, pero otros mecanismos pueden contribuir a su efecto antiinflamatorio^{17,18}. Se han realizado estudios prospectivos, controlados, comparando su uso con placebo, y con otros fármacos como los glucocorticoides, la pentoxifilina, la clofazimina y el ácido acetilsalicílico. El Comité de Expertos de la OMS informa que la talidomida se debe dar solamente a los varones o mujeres posmenopáusicas que dependen de glucocorticoides. Se recomienda su uso solo en el ENL grave, la dosis es de 400 mg diarios para controlar los síntomas principales, reduciéndose a 300 mg/día tan pronto como sea posible, generalmente dentro de una semana. La talidomida se reduce luego más lentamente, 100 mg cada mes, con vigilancia estrecha, debiendo estabilizarse en la dosis más baja que controle la enfermedad, y continuar durante un período de 2-3 meses¹⁹.

Enfermedades ulcerativas crónicas

Aftas

Se trata de una enfermedad inflamatoria ulcerosa de causa desconocida, común en la población general, pero que, sin embargo, en pacientes con infección por el VIH puede representar un verdadero problema por la cronicidad, el dolor asociado y el tiempo que demoran en mejorar. Pueden comprometer la cavidad bucal, el aparato digestivo y las mucosas genitales. El tratamiento habitual es con glucocorticoides tópicos y sistémicos. En esta entidad también se ha evaluado la talidomida, y se ha visto que dosis de 200 mg/día por 4 semanas obtenían una respuesta parcial o completa en el 90% de los pacientes con aftas orales; incluso algunos resolvieron las lesiones en menos de una semana, aunque la media fue de 3 semanas y media²⁰. Otro estudio mejicano ha comprobado la eficacia de la talidomida administrando la primera

Tabla 1

Procesos donde ha sido indicada la talidomida

<i>Lesiones cutáneas y de mucosas</i>
Eritema leproso
Lupus cutáneo: discoide, profundus o paniculitis lúpica, subagudo, agudo, tumidus
Pioderma gangrenoso
Prurigo nodular o actínico
Pénfigo cutáneo: seborreico o familiar benigno
Liquen plano
Morfea
Pustulosis palmoplantar
Aftosis recurrente benigna
Alopecia areata
Hemangioblastoma de Kaposi
Paniculitis tipo Weber-Christian
<i>Enfermedades oncohematológicas</i>
Mieloma
Amiloidosis con gammapatía monoclonal
Linfomas
Melanoma
Cáncer de próstata
Carcinoma renal
Glioma de alto grado
Leucemias
<i>Colagenosis y vasculitis</i>
Artritis reumatoide
Espondilitis anquilopoyética
Panarteritis nodosa
Enfermedad de Behçet
<i>Enfermedades inflamatorias y autoinflamatorias</i>
Colitis ulcerosa
Enfermedad de Chron
Síndromes autoinflamatorios como la fiebre mediterránea familiar
<i>Miscelánea</i>
Enfermedad del injerto contra el huésped
Anorexia y caquexia
Sarcoidosis
Síndromes mielodisplásicos

semana 400 mg y luego, durante 7 semanas, 200 mg/día, obteniendo una efectividad similar²¹.

Enfermedad de Behçet

Luego de haberse reportado la utilidad de la talidomida en pacientes con aftas orales se realizaron estudios que han demostrado el efecto beneficioso de este fármaco en la enfermedad Behçet. El primer estudio mostró una rápida resolución de las úlceras de la mucosa oral y genital, sin embargo, otras manifestaciones, como las lesiones oculares y la artritis, no mejoran con su uso²². Respecto a las dosis y el tiempo de tratamiento, se ha visto que una dosis inicial de 50 mg/día es eficaz, y que seguida de 50 mg cada 2 o 3 días mantiene en remisión al 60% de los pacientes²³. Teniendo en cuenta que en general las lesiones se resuelven por sí solas, se reserva el uso de este fármaco solo para casos graves o en no respondedores.

Lupus eritematoso

Si bien los tratamientos de primera línea en el lupus eritematoso cutáneo son tradicionalmente agentes antipalúdicos y/o glucocorticoides tópicos, junto con protección solar, en ocasiones este trastorno se torna refractario, y no existen algoritmos para su abordaje²⁴. La talidomida fue utilizada por primera vez en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (LES) en 1975, y desde entonces se ha renovado el interés y el uso cada vez más²⁵, y ha demostrado ser eficaz en pacientes con lupus cutáneo refractario (LCR). La efectividad de esta terapéutica alcanza el 80-90% según diferentes estudios. Recientemente hemos reportado que utilizando dosis bajas de talidomida (100 mg) en 60 pacientes con LCR obtuvimos una alta tasa de respuesta clínica, del 98%, y que mientras las formas discoides tienden a recaídas frecuentes y requieren mantenimiento a largo plazo con bajas dosis de talidomida, las formas subagudas fueron predictoras de remisión sostenida luego de la suspensión del tratamiento²⁶. Teniendo en cuenta la evidencia acumulada en pacientes LCR debería administrarse talidomida a dosis baja, siempre bajo supervisión clínica estrecha.

Artritis reumatoide

Los efectos del fármaco en esta enfermedad se sustentan en estudios con pocos pacientes, y presentan resultados controvertidos, además de tener ya más de 10 años la mayoría. En un estudio realizado por Gutiérrez-Rodríguez et al. en 7 pacientes se ha observado mejoría clínica en pacientes con artritis reumatoide (AR), con descenso de la velocidad de sedimentación globular, PCR y de los títulos de factor reumatoide, utilizando dosis de 300 mg/día y hasta 600 mg/día como dosis máxima, sin obtener importantes efectos adversos²⁷. Sin embargo, posteriormente Huizinga et al. (1996) publican un estudio de 12 pacientes con AR administrando pentoxifilina más talidomida (1.200/100 mg) con resultados pobres, por la tasa de efectos adversos, y si bien se observaba la disminución de TNF- α , la respuesta clínica fue escasa²⁸. Actualmente ha sido desplazada por nuevos agentes terapéuticos, como los tratamientos biológicos anti-TNF.

Enfermedad crónica de injerto contra el huésped

Se trata de una complicación conocida del trasplante alogénico de médula ósea desde hace más de 30 años, sin embargo, el progreso en el tratamiento ha sido lento, por diversas razones. El tratamiento convencional para la enfermedad crónica de injerto contra el huésped (ECICH) consiste en glucocorticoides e inmunosupresores. En relación con el uso de la talidomida

en esta enfermedad, si bien no ha mostrado beneficios como tratamiento primario, se han reportado 6 estudios retrospectivos y ensayos clínicos prospectivos en fase 2 que sugieren resultados favorables como tratamiento secundario en la ECICH^{29,30}.

Pioderma gangrenoso

Se trata de una rara dermatosis neutrofílica de causa desconocida, que suele asociarse a afecciones como el LES, la AR, la enfermedad de Crohn, leucemias, sida y otras. Su tratamiento depende de la gravedad y del curso evolutivo. Dentro de los fármacos inmunomoduladores la talidomida se ha utilizado a dosis iniciales de 400 mg/día y en pauta de descenso hasta 50 a 100 mg/día de mantenimiento, sin embargo, en la actualidad ha sido desplazada por otros fármacos como sulfas, clofazimina, ciclosporina y los anti-TNF- α , como el infliximab³¹.

Prurigo actínico

Es una fotodermatosis hereditaria, infrecuente, que afecta a población americana, mayormente mujeres, y se caracteriza por comprometer áreas fotoexpuestas con lesiones polimorfas, muy pruriginosas, que cursan en brotes relacionados con las estaciones del año. La talidomida ha demostrado ser útil en el tratamiento; con dosis de 50 a 300 mg logra la remisión clínica, requiriendo la mayoría tratamiento de mantenimiento con dosis de 50 a 100 mg/día³².

Prurigo nodular

Es una dermatosis de etiología desconocida, caracterizada por prurito intenso y una erupción crónica, recurrente, de tipo papulonodular. Su tratamiento habitual es con antihistamínicos, y glucocorticoides tópicos. Para casos resistentes la talidomida ha demostrado su eficacia en relación con su acción sedante sobre el sistema nervioso central, lo que disminuye la percepción de estímulos periféricos, como el prurito, y por la neurotoxicidad directa del fármaco sobre las terminaciones nerviosas periféricas. Las dosis varían de 50 a 300 mg y se administra por períodos prolongados³³.

Anorexia y caquexia

La anorexia y la caquexia asociadas a enfermedades crónicas, sida y cáncer son debidas al aumento en la producción de citocinas, TNF- α , IL-1b e IL-6. La talidomida retarda o revierte estas condiciones. Debido a sus propiedades analgésicas, antiinflamatorias, sedativas y antieméticas, ha sido efectiva como tratamiento paliativo en pacientes con enfermedades terminales³⁴.

Enfermedades oncohematológicas

La terapia con talidomida en pacientes con cáncer se sustenta, de manera similar a lo que ocurre con las enfermedades inflamatorias crónicas, en la disminución del TNF- α , que afecta la angiogénesis al interferir en la expresión de moléculas endoteliales ligadas en este proceso. Se ha utilizado tanto en neoplasias sólidas como el cáncer renal, los gliomas de alto grado y las metástasis de cáncer de próstata y de melanoma, como en las hematológicas, las leucemias, los linfomas y las mielodisplasias, aunque en la actualidad su principal indicación es en el MM³⁵. En combinación con dexametasona se ha demostrado que de forma sinérgica inducen una respuesta parcial, de 60-70%, incluso cuando los pacientes no han respondido a cualquiera de los agentes de manera individual³⁶.

Otras indicaciones

La talidomida ha demostrado ser eficaz en poliarteritis nudosa cutánea, sarcoidosis, enfermedad por crioglobulinas, eritema multiforme, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, paniculitis de Weber-Christian, neuralgia posherpética, pénfigo vulgar, morfea generalizada, alopecia areata, pénfigo seborreico, pénfigo familiar benigno, pustulosis palmoplantar, histiocitosis de células de Langerhans, infiltración linfocítica de Jessner, prurito urémico, liquen plano erosivo, sarcoma de Kaposi y espondilitis anquilosante. Las dosis utilizadas varían entre 100 y 800 mg/día de acuerdo con la entidad en la que se aplique esta terapéutica³⁴.

Efectos adversos y medidas de seguridad al prescribir talidomida

Se trata de un fármaco extremadamente teratogénico; se estima que el riesgo en seres humanos es del 10 al 50% con la exposición durante la gestación. Una sola dosis de 50 mg administrada durante el primer trimestre de embarazo es suficiente para desencadenar anomalías graves³⁷, las más frecuentes, la focomelia y la amelia. Otras alteraciones comúnmente asociadas son defectos en el sistema esquelético, malformaciones de órganos internos, o craneofaciales. En términos de mortalidad, esta se estima en un 40% en relación con los defectos vinculados con el desarrollo de grandes órganos³⁸.

La neuropatía periférica se presenta en aproximadamente el 20-50% de los pacientes; se trata de una polineuropatía de predominio sensorial, el sustrato histológico evidencia degeneración axonal primaria. En cuanto al pronóstico, es variable: un 25% presentan recuperación total al suspender el fármaco, un 50% permanece con daño neuronal irreversible, y el 25% con parestesias. Debido a esto es por lo que se requiere una estrecha supervisión clínica y neurofisiológica³⁹.

Los otros efectos indeseables más frecuentes son la sedación, presente en casi todos los pacientes, el estreñimiento, los edemas periféricos, la sequedad de la mucosa oral y nasal, la somnolencia, las náuseas y el eritema cutáneo. Las reacciones menos frecuentes están dadas por bradicardia, neutropenia, irregularidades menstruales, hipotiroidismo e hipertiroidismo⁴⁰. Se plantea que la trombosis venosa profunda aumenta si se combina con quimioterapia, en el tratamiento del MM⁴¹.

En relación con las medidas de seguridad, este fármaco solo debe ser utilizado en pacientes que presenten un trastorno grave, que genere una interferencia con su calidad de vida, tornándola inaceptable, y cuando otros tratamientos han fallado. Los pacientes deben firmar un consentimiento informado antes de iniciar el tratamiento, y deben adherir medidas estrictas de anticoncepción. Se debe realizar electromiografía al inicio, y control durante el tratamiento; de presentar neuropatía se debe retirar la medicación inmediatamente. Para minimizar la somnolencia diurna se debe administrar por la noche, antes de acostarse. Existen guías publicadas para la prescripción de talidomida que se pueden consultar para mayor detalle⁴².

Aplicaciones clínicas de la lenalidomida

La lenalidomida en combinación con dexametasona está indicada en el tratamiento del MM en los pacientes que ya hayan recibido un tratamiento previo⁴³, como así también en pacientes con anemia dependiente de transfusiones, producida por síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo bajo o intermedio asociados a la anomalía citogenética 5q, con o sin anomalías citogenéticas adicionales⁴⁴.

El uso de lenalidomida en los tumores proliferativos recientemente se ha intensificado debido al éxito del agente en el MM y el

SMD. Los estudios realizados en leucemia linfocítica crónica, así como en el linfoma no Hodgkin y las neoplasias malignas sólidas tales como ovario, carcinoma de células renales y del sistema nervioso central, demuestran el potencial de este fármaco en diversos procesos neoplásicos^{45,46}.

Existen pocas comunicaciones de casos que muestren su efectividad en trastornos dermatológicos como el prurigo nodular, el LCR y la enfermedad de Behçet⁴⁷⁻⁴⁹. La utilidad de este fármaco se encuentra en fases tempranas de estudio en otros trastornos, como: síndrome POEMS, amiloidosis, ECICH, neuropatía asociada a gammapatía monoclonal de causa indeterminada, caquexia asociada a cáncer, sarcoma de Kaposi en el sida, gliomas malignos, cáncer de colon metastásico, cáncer de ovario, hepatocarcinoma, tumores malignos de cabeza y cuello, y carcinoma renal⁵⁰.

Efectos adversos y precauciones al prescribir lenalidomida

Se ha visto en pacientes con MM o SMD, en primer lugar, toxicidad hematológica por mielosupresión, con neutropenia (35%) y trombocitopenia (15%). En ausencia de tratamiento profiláctico, hay un 16% de sucesos tromboembólicos. En cuanto a la neuropatía, la incidencia fue muy baja, 1,4%⁵¹. En pacientes con leucemia linfocítica crónica se ha reportado síndrome de lisis tumoral, y reacción de exacerbación tumoral (RET) en un porcentaje bajo de pacientes.

Recientemente se ha publicado una revisión de 11 estudios de manera retrospectiva que evidencia un aumento en la incidencia de segundas neoplasias en pacientes que han utilizado lenalidomida/dexametasona en el tratamiento del MM refractario, en comparación con el grupo placebo⁵². A su vez, la FDA ha advertido recientemente acerca de esta problemática, reportando una incidencia de segundas neoplasias de 3,98 por cada 100 años-persona en este grupo de pacientes, fundamentalmente debido a cánceres de piel no melanomas. Además, informa que los pacientes recientemente diagnosticados de MM que recibieron quimioterapia de inicio o mantenimiento junto con trasplante de células madre sanguíneas, seguido de lenalidomida, también presentan mayor incidencia de segundas neoplasias (7,9%), 3 veces más que el grupo placebo, detectándose leucemia mieloide aguda, SMD y linfomas tipo B⁵³.

Efectos adversos tales como mielosupresión, episodios tromboembólicos, síndrome de lisis tumoral o RET podrían prevenirse con un control adecuado del paciente, ya sea con intervenciones convencionales o modificación de dosis si es necesario. La mayoría de los efectos perjudiciales ocurren en etapas tempranas del tratamiento y no existe evidencia de toxicidad acumulada con su uso⁵⁰. Respecto a la mayor incidencia de segundas neoplasias con el uso de este fármaco, habrá que valorar la relación riesgo-beneficio en el momento de prescribir este tratamiento, ajustándolo a la situación clínica del paciente.

Conclusiones

Si bien inicialmente la talidomida fue retirada del mercado por su efecto teratogénico, se ha visto con nuevos estudios, y años de experiencia clínica, que tiene utilidad fundamentalmente en trastornos dermatológicos y enfermedades oncohematológicas, por sus efectos antiinflamatorio e inmunomodulador. Se han desarrollado análogos más potentes, como la lenalidomida, que han demostrado efectividad, fundamentalmente en neoplasias hematológicas, encontrándose aún en fases tempranas de estudio otras aplicaciones terapéuticas. En relación con los efectos adversos de estos fármacos, en general, con un adecuado control del paciente, y medidas de anticoncepción estrictas, se pueden prevenir o controlar oportunamente. La talidomida es un fármaco bien tolerado, pero tiene unos efectos secundarios frecuentes,

aunque leves o menores, pero que pueden obligar a retirar la medicación, ya que repercuten en la calidad de vida del enfermo. Así, la somnolencia, los mareos, la flatulencia, el estreñimiento y la sequedad de piel y mucosas son frecuentes, parecen dependientes de la dosis y algunos enfermos acaban soportándolos. Los efectos secundarios graves de la talidomida son la teratogénesis, la neuropatía y un estado de hipercoagulación que es importante tener presentes en la edad fértil de la vida. El laboratorio productor de la talidomida en la actualidad ha establecido un programa de educación y seguridad en la prescripción.

Recientemente se ha publicado una mayor incidencia de segundas neoplasias con el uso de lenalidomida, haciendo necesarias una valoración riesgo-beneficio en el momento de prescribir este tratamiento y la realización de estudios de farmacovigilancia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Mellin G, Katzenstein M. The saga of thalidomide: Neuropathy to embryopathy, with case reports and congenital abnormalities. *N Engl J Med*. 1962;23:1184–90.
- D'Arcy P, Griffin J. Thalidomide revisited. *Adverse Drug React Toxicol Rev*. 1994;13:65–76.
- Eriksson T, Bjorkman S, Roth B, Fyge A, Hoglund P. Sterospecific determination, chiral inversion in vitro and pharmacokinetics in humans of the enantiomers of thalidomide. *Chirality*. 1995;7:44–52.
- Sampaio EP, Sarno EN, Galilly R, Cohn ZA, Kaplan G. Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor alpha production by stimulated human monocytes. *J Exp Med*. 1991;173:699–703.
- Barnhill R, Doll N, Millikan L, Hastings R. Studies on the anti-inflammatory properties of thalidomide: Effects on polymorphonuclear leukocytes and monocytes. *J Am Acad Dermatol*. 1984;11:814–9.
- Powell RJ. New roles for thalidomide: A unique anti-inflammatory, but use it only when no alternatives exist. *BMJ*. 1996;313:377–8.
- Meierhofer C, Dünzendorfer S, Wiedermann C. Protein kinase C-dependent effects on leukocyte migration of thalidomide. *J Infect Dis*. 1999;180:216–32.
- Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364:1046–60.
- Vogelsang G, Farmer E, Hess A, Altamonte V, Beschoner W, Jabs D, et al. Thalidomide for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 1992;326:1055–8.
- Heney D, Norfolk D, Wheelton J, Bailey W, Lewis J, Barnard D. Thalidomide treatment for chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 1991;78:23–7.
- Gradishar WJ. An overview of clinical trials involving inhibitors of angiogenesis and their mechanism of action. *Invest New Drugs*. 1997;15:49–59.
- Wu J, Huang D, Pang K, Hus S, Tyring S. Thalidomide: Dermatological indications, mechanisms of action and side-effects. *Br J Dermatol*. 2005;153:254–73.
- Muller G, Corral L, Shire M, Wang H, Moreira A, Kaplan G. Structural modifications of thalidomide produce analogs with enhanced tumor necrosis factor inhibitory activity. *J Med Chem*. 1996;39:3238–40.
- Kotla V, Goel S, Nischal S, Heuck C, Vivek K, Das B, et al. Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. *J Hematol Oncol*. 2009;2:36.
- McDaniel JM, Pinilla-Ibarz J, Epling-Burnette PK. Molecular action of lenalidomide in lymphocytes and hematologic malignancies. *Adv Hematol*. 2012;2012:513702.
- Sheskin J. Thalidomide in the treatment of lepra reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1965;6:303–6.
- Sampaio E, Kaplan G, Miranda A, Nery J, Miguel C, Viana S, et al. The influence of thalidomide on the clinical and immunologic manifestation of erythema nodosum leprosum. *J Infect Dis*. 1993;168:408–14.
- Haslett PA, Roche P, Butlin CR, Macdonald M, Shrestha N, Manandhar R, et al. Effective treatment of erythema nodosum leprosum with thalidomide is associated with immune stimulation. *J Infect Dis*. 2005;192:2045–53.
- Walker S, Waters M, Lokwood D. The role of thalidomide in the management of erythema nodosum leprosum. *Lepr Rev*. 2007;78:197–215.
- Shetty K. Current role of thalidomide in HIV-positive patients with recurrent aphthous ulcerations. *Gen Dent*. 2007;55:537–42.
- Ramirez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Ponce-de-Leon S, Reyes-Teran G, Gonzalez-Guevara M, Ponce-de-Leon S, et al. Thalidomide as therapy for human immunodeficiency virus-related oral ulcers: A double-blind placebo-controlled clinical trial. *Clin Infect Dis*. 1999;28:892–4.
- De Wazières B, Gil H, Magy N, Berthier S, Vuitton D, Dupond J. Treatment of recurrent ulceration with low doses of thalidomide. *Rev Med Interne*. 1999;20:567–70.
- Hamza M. Treatment of Behçet's disease with thalidomide. *Clin Rheumatol*. 1986;5:365–71.
- Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: Update of therapeutic options. Part I. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:179–93.
- Prystowsky S, Gilliam J. Discoid lupus erythematosus as part of a larger disease spectrum. Correlation of clinical features with laboratory findings in lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 1975;111:1448–52.
- Cortés-Hernández J, Torres-Salido M, Castro-Marrero J, Vilardell-Tarres M, Ordi-Ros J. Thalidomide in the treatment of refractory cutaneous lupus erythematosus: Prognostic factors of clinical outcome. *Br J Dermatol*. 2012;166:616–23.
- Gutiérrez-Rodríguez O, Starusta-Bacal P, Gutiérrez-Montes O. Treatment of refractory rheumatoid arthritis—The thalidomide experience. *J Rheumatol*. 1989;16:158–63.
- Huizinga T, Dijkmans B, van der Velde E, van de Pouw Kraan E, Verweij C, Breedveld F. An open study of pentoxifylline and thalidomide as adjuvant therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1996;55:833–6.
- Koc S, Leisenring W, Flowers M, Anasetti C, Deeg H, Nash R, et al. Thalidomide for treatment of patients with chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2000;96:3995–6.
- Martin P, Inamoto Y, Carpenter P, Lee S, Flowers M. Treatment of chronic graft-versus-host disease: Past, present and future. *Korean J Hematol*. 2011;46:153–63.
- Ruocco E, Sangiuliano S, Gravina A, Miranda A, Nicolletti G. Pyoderma gangrenosum: An updated review. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2009;23:1008–17.
- Arrese J, Dominguez-Soto L, Hojyo-Tomoka M, Vega-Memije E, Cortés-Franco R, Guevara E, et al. Effectors of inflammation in actinic prurigo. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44:957–61.
- Alfadley A, Al-Hawsawi K, Thestrup-Pedersen K, Al-About K. Treatment of prurigo nodularis with thalidomide: A case report and review of the literature. *Int J Dermatol*. 2003;42:372–5.
- Gordon JN, Goggin PM. Thalidomide and its derivatives: Emerging from the wilderness. *Postgrad Med J*. 2003;79:127–32.
- Bartlett J, Dredge K, Dalglish A. The evolution of thalidomide and its IMiD derivatives as anticancer agents. *Nat Rev Cancer*. 2004;4:314–21.
- Weber D. Thalidomide and its derivatives: New promise for multiple myeloma. *Cancer Control*. 2003;10:375–82.
- Newman CG. The thalidomide syndrome: Risks of exposure and spectrum of malformations. *Clin Perinatol*. 1986;13:555–73.
- Neiger BL. The re-emergence of thalidomide: Results of a scientific conference. *Teratology*. 2000;62:432–5.
- Tseng S, Pak G, Washenik K, Pomeranz M, Shupack J. Rediscovering thalidomide: A review of its mechanism of action, side effects, and potential uses. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35:969–79.
- Rajkumar S. Thalidomide in multiple myeloma. *Oncology*. 2000;13:11–6.
- Zargari M, Siegel E, Anaissie E. Risk factors for deep vein thrombosis in a large group of myeloma patients treated with thalidomide: The Arkansas experience. *Blood*. 2001;98:1614–5.
- Powell R, Gardner Medwin J. Guideline for the clinical use and dispensing of thalidomide. *Postgrad Med J*. 1994;70:901–4.
- Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince H, Harousseau J, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2007;357:2123–32.
- List A, Kurtin S, Roe DJ, Buresh A, Madahevan D, Fuchs D, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2005;352:549–57.
- Saloura V, Grivas P. Lenalidomide: A synthetic compound with an evolving role in cancer management. *Hematology*. 2010;15:318–31.
- Carballido E, Veliz M, Komrokji R, Pinilla-Ibarz J. Immunomodulatory drugs and active immunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Control*. 2012;19:54–67.
- Kanavy H, Bahner J, Korman N. Treatment of refractory prurigo nodularis with lenalidomide. *Arch Dermatol*. 2012;148:794–6.
- Braunstein I, Goodman M, Rosenbach M, Okawa J, Shah A, Krathen M, et al. Lenalidomide therapy in treatment-refractory cutaneous lupus erythematosus: Histologic and circulating leukocyte profile and potential risk of a systemic lupus flare. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:571–82.
- Green J, Upjohn E, McCormack C, Zeldis J, Prince H. Successful treatment of Behçet's disease with lenalidomide. *Br J Dermatol*. 2008;158:172–203.
- Zeldis J, Knight R, Hussein M, Chopra R, Muller G. A review of the history, properties, and use of the immunomodulatory compound lenalidomide. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;76–88.
- Dimopoulos MA. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2009;23:2147–52.
- Dimopoulos M, Richardson P, Brandenburg N, Yu Z, Weber D, Niezvisky R, et al. A review of second primary malignancy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood*. 2012;119:2764–7.
- Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos: Informe actualizado sobre la seguridad del medicamento Revlimid (lenalidomida) para el cáncer y el riesgo de nuevos tipos de neoplasias (nuevos tipos de cáncer). U.S. Food and Drug Administration. [En línea]. 2012. [consultado Nov 2012]. Disponible en: <http://www.fda.gov>