

Veinte años después: Talidomida, nuevo agente antirreumático. Comunicación preliminar.

Oscar Gutiérrez-Rodríguez, M.D.*

EXTRACTO

Al considerar las similitudes que existen entre las enfermedades del tejido conectivo y la reacción leprótica y conociendo el efecto de la talidomida sobre esta última, se aplicó la droga en 2 casos de artritis reumatoidea. Se trataron 2 pacientes de sexo femenino, con artritis reumatoidea definida de varios años de evolución. La dosis inicial fue de 300 mg y luego se aumentó hasta 600 mg. La respuesta fue rápida, con desaparición de los dolores y de los fenómenos inflamatorios articulares. Durante el tratamiento hubo exacerbación del dolor con presencia de prurito, eritema y edema de la cara y de las extremidades, manifestaciones que cedieron con la administración de antihistamínicos. La velocidad de sedimentación globular se normalizó en una paciente y descendió de manera apreciable en la otra. La remisión que se obtuvo al principio continúa al cabo de 5 y 13 semanas después de suspender la talidomida.

INTRODUCCION

En 1957 apareció la talidomida en el mercado farmacéutico como sedante e hipnótico y poco después empezó a emplearse en mujeres embarazadas, como tranquilizante y antiemético¹. Su efecto teratogénico se descubrió 4 años más tarde, al observar que las mujeres que habían ingerido la droga al comienzo del embarazo, daban a luz fetos con acortamiento o ausencia completa de las extremidades. La droga se retiró del mercado a finales de 1961 y la "epidemia" de focomelia

desapareció; sin embargo, en el mundo alrededor de 10,000 infantes alcanzaron a ser deformados por la talidomida². Esta susceptibilidad teratogénica se consideró característica exclusiva de la especie humana, pues no se había observado antes en ninguno de los animales de experimentación³, pero estudios retrospectivos cuidadosos demostraron que algunas cepas de conejos blancos, así como ratas y monos eran susceptibles pues presentaban malformaciones inducidas por talidomida, semejantes a las que se habían hallado en el hombre².

En 1964 Sheskin, al administrar la talidomida a pacientes lepromatosos en fase reaccional, en busca del efecto hipnótico o sedante de la droga, descubrió una acción intensa sobre los fenómenos característicos de la reacción leprótica: fiebre, dolores, lesiones cutáneas, artritis, etc., que desaparecieron pocos días después de iniciada la medicación⁴. Algunos trabajos posteriores confirmaron estos hallazgos y señalaron la superioridad de la talidomida sobre los esteroides en el tratamiento de la reacción leprótica o "eritema nodoso leproso"⁵⁻⁸. Su mecanismo de acción no se ha esclarecido aún, pero se cree que sea de tipo inmunosupresivo y antiinflamatorio; experimentalmente se ha demostrado esta última acción que se ejercería según parece, por estabilización de las membranas lisosómicas de los polimorfonucleares⁹. Se sabe también que es eficaz en 99% de los casos de reacción leprótica⁷ y que es útil en casos de neuropatía; asimismo se ha visto que no produce efecto alguno sobre el *Mycobacterium leprae*^{5,8}. Igualmente se ha encontrado que el efecto es nulo o muy reducido en las reacciones de la lepra tuberculoide⁷. Por otra parte se ha establecido que las formas reaccionales de la lepra tuberculoide o reacciones Tipo 1, son manifestaciones de inmunidad mediada por células, mientras que las reacciones de la lepra lepromatosa o Tipo 2, son causadas por complejos inmunes¹⁰.

Ahora bien, el cuadro clínico de la reacción leprótica presenta gran similitud con algunas enfermedades difusas del tejido conectivo, sobre todo con el lupus eritematoso sistémico y con la artritis reumatoidea¹¹. Desde el punto de vista serológico

* Profesor Auxiliar, Departamento de Medicina Interna, División de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

también hay grandes semejanzas pues en los individuos lepromatosos, al igual que en quienes sufren lupus y en la artritis reumatoidea, es habitual al hallazgo de crioglobulinas, células LE, factor reumatoide y anticuerpos antitiroideos¹¹. Además, estudios inmunológicos recientes han revelado nuevas áreas de semejanza al demostrar el papel determinante de los complejos inmunes en la patogenia de las alteraciones inflamatorias, tanto el lupus y la artritis reumatoidea¹²⁻¹⁴, como de la reacción leprótica^{13,14}. Con base en estas consideraciones, pareció lógico estudiar el efecto de la talidomida en la artritis reumatoidea, enfermedad grave, relativamente común, a menudo incapacitante, cuyo manejo suele ser difícil y no exento de complicaciones.

MÉTODOS

Se sometieron al estudio 2 mujeres con artritis reumatoidea definida, de 46 y 43 años de edad, infértiles. Los criterios para el diagnóstico fueron los adoptados por la Asociación Americana del Reumatismo (ARA)¹⁵. A ambas enfermas se les practicó historia clínica y examen físico completo, además de hemograma con numeración de leucocitos, recuento diferencial, eritrosedimentación (Westergren) e investigación del factor reumatoide (Latex-ICL Scientific, Fountain Valley). La clasificación funcional se hizo siguiendo igualmente los criterios de la ARA¹⁵. Inicialmente se administraron 100 mg de talidomida, 3 veces al día, con intervalos de 8 horas; después de 3 a 7 días, la dosis se aumentó hasta 500 ó 600 mg diarios que se sostuvo hasta cuando desaparecieron los dolores articulares y empezaron a disminuir los signos de inflamación local. A partir de este momento la dosis se redujo paulatinamente, en 100 mg cada 3 a 5 días, hasta llegar a una tableta de 100 mg diaria que se administró durante 3 ó 4 semanas, al cabo de las cuales se suspendió por completo. Durante la primera semana se continuó el antiinflamatorio que venían recibiendo antes, sin variación en la dosis; en la segunda semana se empezó a reducir, para suspenderlo en el curso de 7 a 10 días. Las pacientes se examinaron al final de la primera y segunda semanas y luego cada 15 días. Se hicieron controles de leucograma y eritrosedimentación quincenalmente y del factor reumatoide cada mes, hasta finalizar el tercero. Ambas enfermas continúan en observación, con instrucciones de acudir a la consulta ante cualquier indicio de reagudización de la artritis o la aparición de síntomas nuevos. Antes de empezar el tratamiento, se les informó de los riesgos de la droga, a pesar de que una de ellas se halla en menopausia desde hace 2 años y la otra fue sometida a ligadura de las trompas desde 6 años atrás. Asimismo se les advirtió sobre el carácter experimental del estudio y aceptaron participar en él.

Presentación de casos

Caso No. 1. Mujer de 46 años, de raza blanca, casada, 4 hijos, peso 87 kilos, en menopausia desde hace 2 años, sufre de artritis reumatoidea desde hace 13, iniciada después del último parto. Ha recibido fenilbutazona, indometacina y aspirina en dosis variables, presentando cortos períodos de remisión. Ultimamente toma 75 mg diarios de indometacina, además de aspirina en dosis variables para controlar el dolor. Al examen se halló compromiso de rodillas, tobillos, codos, muñecas, articulaciones interfalángicas proximales del se-

gundo y tercer dedos de la mano derecha y del primero, tercero y cuarto de la izquierda. Había tumefacción marcada de las bolsas prerrotulianas y severo edema en el dorso de los pies. La rigidez matinal de las manos, intensa, duraba varias horas. El eritrograma mostraba hemoglobina, 14 g; hematocrito, 44%. Leucograma: leucocitos, 9,000 por ml, con neutrófilos, 72; eosinófilos, 2; y linfocitos, 26. Eritrosedimentación, 40 mm. Factor reumatoide: reactivo al 1: 6400 (máxima dilución utilizada en el laboratorio). Desde el punto de vista funcional pertenecía a la clase III.

Inició el tratamiento en Abril 8/81, con 300 mg diarios de talidomida, y siguió con la indometacina y la aspirina que venía recibiendo antes (Figura 1). Los dolores desaparecieron desde la primera noche, pudiendo dormir satisfactoriamente. En Abril 11 presentó artralgias generalizadas, edema y eritema de cara y manos, con acentuación del edema de los pies; los

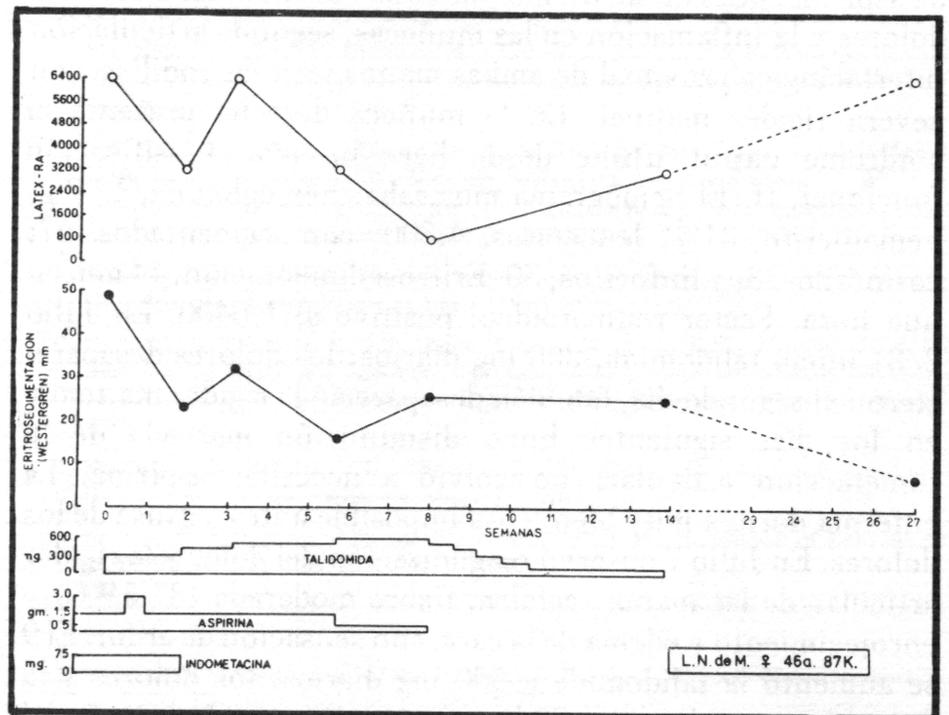


Figura 1. Curso del tratamiento, velocidad de sedimentación globular y factor reumatoideo en el Caso No. 1. (Ver texto).

dolores le impedían levantarse de la cama. Se aumentó la talidomida a 500 mg diarios y la aspirina a 500 mg cada 4 horas: al día siguiente amaneció sin molestias, levantándose a las 6 am para sus labores caseras. Continuó tomando la misma dosis de talidomida hasta Mayo 18, con notoria mejoría, pues tan solo había dolor en el cuello del pie derecho que calmaba con 3 tabletas diarias de aspirina. La rigidez matinal también había disminuido, durando apenas alrededor de una hora. Eritrosedimentación, 16 mm. Factor reumatoide: reactivo al 1:3200. Se aumentó la droga a 600 mg (200 cada 8 horas), con lo cual el dolor del pie y la rigidez matinal desaparecieron del todo, al igual que los edemas. En Junio 3 anotaba la enferma que aún continuaba tomando una tableta diaria de aspirina "tal vez por hábito". Las bolsas prerrotulianas ya no eran visibles ni palpables. Como efecto colateral solo anotaba somnolencia durante el día. Leucograma: leucocitos, 7,000; segmentados, 68; eosinófilos, 1; linfocitos, 31. Eritrosedimentación, 26 mm. Factor reumatoide: reactivo al 1:800. A partir de Junio 3 se inició la reducción de la dosis, a razón de 100 mg cada 3 ó 4 días, hasta llegar a 100 mg diarios, cantidad que se sostuvo hasta Julio 14, cuando se suspendió totalmente. Al examen se encontraba buena movilidad en todas las articulaciones, no

había signos inflamatorios, el aspecto fusiforme de los dedos había disminuido marcadamente y en ninguna se descubría sensibilidad a la presión. Hemograma: hemoglobina, 14.4 g; hematocrito, 45%; leucocitos, 7,000; segmentados, 62; linfocitos, 38. Eritrosedimentación, 25 mm. Factor reumatoideo: positivo al 1:3200. Examinada nuevamente en Octubre 15, es decir, 13 semanas después de suspendida la medicación, se halla asintomática: no hay dolores, la movilidad articular es completa y no presenta signos de inflamación. El leucograma es normal; eritrosedimentación, 7 mm. Factor reumatoideo positivo al 1:6400.

Caso No. 2. Mujer de 43 años, 49 kilos de peso, raza mestiza, casada, 1 hijo, sometida a ligaduras de trompas hace 6 años. Sufre artritis reumatoidea desde hace 7 años, iniciada después del parto. Ha recibido aspirina, indometacina, ibuprofen, cloroquina y aurotioglucosa. Ultimamente tomaba 3 g diarios de aspirina, pues desde un mes antes se habían reagudizado los dolores y la inflamación en las muñecas, segunda articulación interfalángica proximal de ambas manos y en las rodillas, con severa rigidez matinal. En la muñeca derecha presenta el síndrome **caput ulnae** desde hace un año. Clasificación funcional, II. El hemograma mostraba: hemoglobina, 12.8 g; hematocrito, 41%; leucocitos, 4,500; con segmentados, 67; eosinófilos, 3; y linfocitos, 30. Eritrosedimentación, 44 mm en una hora. Factor reumatoideo: positivo al 1:6400. En Julio 2/81 inició talidomida, 300 mg diarios: los dolores desaparecieron al segundo día, también desapareció la rigidez matinal y en los días siguientes hubo disminución marcada de la tumefacción articular: no volvió a necesitar aspirina. La enferma dormía muy bien, cosa imposible antes a causa de los dolores. En Julio 7 observó reagudización del dolor y la rigidez articular de las manos, cefalea, fiebre moderada (37.5 °C) y enrojecimiento y edema de la cara, con sensación de ardor. El 9 se aumentó la talidomida a 500 mg diarios: los dolores y la fiebre desaparecieron en 72 horas y el eritema y el edema facial pocos días más tarde. Ya para entonces la rigidez articular era menos acentuada y de menor duración que antes, no se apreciaba tumefacción de las articulaciones y la movilidad se había recuperado en todas ellas. En Julio 24 se hallaba prácticamente asintomática, la sedimentación era de 35 mm. Se redujo la talidomida a 400 mg diarios. El día 30 presentó prurito generalizado, eritema y edema facial y obstrucción nasal. Recibió ciproheptadina (Periactin®): 4 mg cada 8 horas. Al día siguiente todos los síntomas habían desaparecido a excepción de la obstrucción nasal, que cesó también al reducir la dosis de talidomida a 300 mg diarios. Desde el principio del tratamiento acusaba estreñimiento, que no se ha modificado. En Agosto 11 la sedimentación era de 11 mm; el factor reumatoideo continuaba positivo al 1:6400; sin embargo, la enferma seguía asintomática y sin signos de inflamación articular. En Agosto 18, tomando 200 mg diarios de talidomida, presentó un nuevo episodio de eritema, edema y prurito facial, que desaparecieron en 24 horas, al recibir 1 mg de clemastina (Tavegyl®) cada 12 horas. (La ciproheptadina administrada anteriormente, causó severa somnolencia, por lo cual la enferma la rechazó). Examinada en Septiembre 11, no había síntomas ni signos de inflamación articular; eritrosedimentación, 30 mm. Factor reumatoideo continuaba positivo al 1:6400. Se suspendió la medicación. En Octubre 15, es decir, 5

semanas más tarde, el estado clínico es igual. El laboratorio muestra: hemoglobina, 13.6 g; hematocrito, 43%; leucocitos, 6500; segmentados, 66; eosinófilos, 4; linfocitos, 30. Eritrosedimentación, 27 mm. Factor reumatoideo: positivo al 1:6400.

DISCUSION

Conforme se esperaba, la administración de talidomida produjo la remisión de los síntomas inflamatorios en 2 pacientes de artritis reumatoidea, sometidas al estudio. El dolor articular desapareció desde los primeros días de tratamiento, pero poco después hubo reagudización del proceso, con dolores generalizados y presencia de edemas en cara, manos y pies; simultáneamente se acentuaron la tumefacción y la rigidez articular. Al aumentar la dosis de la droga, los dolores y los edemas desaparecieron nuevamente en pocos días. La tumefacción y la rigidez articular regresaron en el curso de las semanas siguientes, con marcada mejoría de la movilidad. Las remisiones han persistido después de suspender la medicación. En la primera paciente se observó normalización de la eritrosedimentación, y también fue muy llamativa la desaparición de la bursitis prerrotuliana. En el segundo caso, la sedimentación disminuyó asimismo de manera apreciable.

Muy llamativo ha sido el comportamiento del factor reumatoideo, pues en el primer caso disminuyó el título notoriamente durante el período de tratamiento, para regresar a las concentraciones iniciales después de suspendida la droga.

La reagudización de los dolores y la aparición de prurito, edema y eritema en la cara y en los miembros que presentaron ambas pacientes, así como la cefalea y la obstrucción nasal que observó la paciente No. 2, recuerdan la acción de las sustancias vasoactivas, especialmente histamina¹⁶ y bradikina¹⁷. En efecto, la administración de antihistamínicos controló en pocas horas los síntomas que sin medicación persisten de 5 a 7 días. En el primer caso, los síntomas desaparecieron al aumentar la dosis de aspirina, que como se ha demostrado experimentalmente, bloquea la acción de las kininas¹⁸.

La remisión sostenida después de suspender la droga, permite suponer una acción supresiva sobre el proceso reumatoideo y no solo efecto antiinflamatorio. Está demostrado que la talidomida no tiene acción alguna sobre el bacilo de Hansen y sin embargo, produce remisión rápida de la reacción leprótica, con desaparición del eritema nudoso y demás fenómenos inflamatorios e infiltrativos, tanto de la piel como de los tejidos internos⁵⁻⁸. Estos fenómenos, como bien se sabe, son determinados por la formación de complejos inmunes, con activación del complemento y desencadenamiento de los mecanismos de la inflamación^{13,14}. Al suspender la droga se observan recidivas frecuentes de la reacción leprótica, pues el antígeno bacilar sigue activo; por ello es necesario en muchos casos, mantener la medicación en forma constante durante meses y en ocasiones por períodos de varios años. En ninguno de estos casos ha habido efectos tóxicos graves; ocasionalmente se han presentado fenómenos de neuropatía periférica¹⁹, pero no se han visto lesiones del hígado, del riñón o del sistema hematopoyético. En el presente estudio, las pacientes anotaron como efectos secundarios tan solo somnolencia y estreñimiento.

El espectro de la acción teratógena de la talidomida, obliga por ahora a restringir su empleo apenas a mujeres menopáusicas y a hombres. En estos no existen riesgos especiales, pues como se sabe, la acción de la droga se ejerce solamente sobre el embrión durante el período de organogénesis^{2,3}. De llegar a utilizarla en mujeres de edad reproductiva, es imperativo aplicar medidas anticonceptivas muy rígidas y estrictas, a fin de evitar un embarazo que al cabo terminaría en desastre.

Son necesarios estudios a largo plazo para determinar la duración de las remisiones que produce la talidomida en la artritis reumatoidea y para esclarecer sus mecanismos de acción. Cabe esperar que, al igual que en la lepra, la droga sea bien tolerada durante el uso prolongado y en el curso de tratamientos repetidos; asimismo es de esperarse que en caso de recaídas, los nuevos cursos de terapia produzcan los mismos efectos satisfactorios que el primero.

AGRADECIMIENTOS

Expreso mis agradecimientos al señor Michael Zack, Gerente y al Dr. Marco A. Guerrero, Director Médico de Grünenthal, División Farmacéutica, Bogotá, quienes amablemente me suministraron la talidomida utilizada en el presente estudio.

SUMMARY

In accord with thalidomide effects in lepra reaction and because of similarities between the latter and connective tissue diseases, the use of this drug in rheumatoid arthritis (RA) was decided. Two female patients with long standing definite RA were treated. Initial daily 300 mg doses were later increased up to 600 mg. Remissions of pain as well as of articular inflammatory phenomena were rapid and notorious responses. During treatment there were pain exacerbations with pruritus, erythema and edema of the face and extremities, manifestations that disappeared on administration of antihistamines. In one patient erythrocyte sedimentation rate (ESR) became normal while it notoriously decreased in the other. Both patients are symptom-free 5 and 13 weeks after ceasing treatment.

ADDENDUM

Examinadas las pacientes a mediados de Marzo de 1982, alrededor de 5 meses después de escrito el anterior trabajo, una y otra permanecen asintomáticas y no muestran signos de inflamación articular. Los hallazgos de laboratorio son los siguientes:

Caso No. 1: Hemoglobina, 14 g; hematocrito, 43%; leucocitos, 4,800; con neutrófilos, 66; eosinófilos, 3; basófilos, 1; linfocitos, 26; y monocitos, 4. Eritrosedimentación, 20 mm. Factor reumatoideo: reactivo al 1:3200.

Caso No. 2: Hemoglobina 14 g; hematocrito, 43%; leucocitos, 4,700; neutrófilos, 51; eosinófilos, 8; linfocitos, 38; monocitos, 3. Eritrosedimentación, 30 mm. Factor reumatoideo: reactivo al 1:1600.

REFERENCIAS

1. Grünenthal GMBH. Talidomida para el tratamiento de la reacción leprosa. D-5190 Stolberg - Alemania Federal (sin fecha).
2. Goldstein, A., Aronow, L. y Kalman, S.: Teratogénesis química. En: **Farmacología**, 2a ed., pp. 844-855, Edit. Limusa, México, 1978.
3. Thompson, J.S. y Thompson, M.W.: **Genetics in Medicine**, 3a. ed., pp. 268-270. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1980.
4. Sheskin, J.: Influencia de la talidomida en la reacción leprosa. **Dermatol Venez** 4: 210-221, 1965.
5. Sheskin, J., Sagher, F., Dorfman, M. y Convit, J.: Thalidomide in lepra reaction and Hansen's disease. En: **XIII Congr. Int Dermatol**, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1968.
6. Iyer, C.G.S., Languillon, J., Ramanujam, K., Tarabini-Castellani, G., Terencio de las Aguas, J., Bechelli, L.M., Uemura, K., Martínez Domínguez, V. y Sundaresan, T.: WHO coordinated short-term double-blind trial with thalidomide in the treatment of acute lepra reactions in male lepromatous patients. **Bull WHO** 45: 719-732, 1971.
7. Sheskin, J. y Sagher, F.: Encuesta mundial sobre el uso de la talidomida en la leproreacción. **Med Cutan Iber Lat Am** 1: 81-84, 1975.
8. Hastings, R.C., Trautman, J.R., Enna, C.D. y Jacobson, R.R.: Thalidomide in the treatment of erythema nodosum leprosum, with a note on selected laboratory abnormalities in erythema nodosum leprosum. **Clin Pharmacol Ther** 11: 481-487, 1970.
9. Hastings, R.C., Morales, M.J. y Shannon, E.J.: Studies on the mechanism of action of thalidomide in leprosy. **Pharmacology** 18: 218, 1976.
10. Jopling, W.H.: Leprosy reactions (Reactional states). In: **Handbook of Leprosy** pp. 42-48, Heinemann, London, 1971.
11. Matthews, L.J. y Trautman, J.R.: Clinical and serological profiles in leprosy. **Lancet** 2: 915-918, 1965.
12. Maini, R.N.: **Immunology of the Rheumatic Diseases, Aspects of Autoimmunity**, pp. 53-88, Edward Arnold Ltd, London, 1977.
13. Benacerraf, B. y Unnanue, E.R.: **Textbook of Immunology**, pp. 248-252, The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1979.
14. Nydegger, U.E. y Lambert, P.H.: The role of immune complexes in the pathogenesis of necrotizing vasculitides. **Clin Rheumatol Dis** 6: 255-278, 1980.
15. Rodnan, G.P., McEwen, C. y Wallace, S.L.: **Primer on the Rheumatic Diseases**, 7a. ed. **JAMA** 224 (Supp): 799-802, 1973.
16. Adam, H.M.: Histamine and antihistamines. In: Passmore, R. y Robson, J.S. (eds): **A Companion to Medical Studies**, vol. 2, pp. 14. 4-13, Blackwell Scientific Publications, Oxford & Edinburgh, 1970.
17. Zeitlin, I.: Some pharmacologically important polypeptides. In: Passmore, R. y Robson, J.S.: **loc. cit.** p. 17. 3
18. Mawer, G.E.: Drugs that suppress the immune response and inflammation. In: Passmore, R. y Robson, J.S.: **loc. cit.** pp.24. 4-5.
19. Walton, J.N.: **Brain's Diseases of the Nervous System**. 8a. ed. p. 962, Oxford University Press, Oxford, 1977.