

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i6.10191>

Talidomida

Thalidomide.

Nora Ximena Ugalde Trejo,¹ Josefina Navarrete Solís,² Angélica María Beirana Palencia,³ Karla Paola Delgado Moreno,¹ Juan Daniel Aguirre González,⁴ Martha Viridiana Pérez Arroyo²

Resumen

La talidomida es un derivado del ácido glutámico, sintetizado en 1953 por Wilhem Kunz en los laboratorios Chemie Grünenthal de Alemania. Se administró para el tratamiento de molestias del embarazo como hipnótico, sedante y antiemético durante el primer trimestre del embarazo. Un año posterior a su comercialización, se registraron en todo el mundo aproximadamente 3000 dismelias. Aunque enigmático, el tratamiento con talidomida se prescribe hasta la actualidad contra diversas enfermedades dermatológicas debido a su acción inmunomoduladora, antiinflamatoria, antiangiogénica y antifibrótica; aunque su administración está limitada por la teratogenicidad y la falta de uniformidad en los reportes de otros efectos adversos.

PALABRAS CLAVE: Talidomida; enfermedades de la piel; Dermatología; teratógenos; factor de necrosis tumoral alfa.

Abstract

Thalidomide is a derivative of glutamic acid, synthesized in 1953 by Wilhem Kunz in the Chemie Grünenthal laboratories in Germany. It was used for the treatment of symptoms of pregnancy as a hypnotic, sedative and antiemetic during the first trimester of pregnancy. One year after its commercialization, approximately 3000 dysmelias were registered worldwide. Although enigmatic, thalidomide-based treatment is currently used in various dermatological diseases due to its immunomodulatory, anti-inflammatory, antiangiogenic, and antifibrotic action; although its administration is limited by teratogenicity and the lack of uniformity in the reports of other adverse effects.

KEYWORDS: Thalidomide; Skin diseases; Dermatology; Teratogens; Tumor necrosis factor-alpha.

¹ Clínica Hospital A Constitución, ISSSTE, Monterrey, Nuevo León, México.

² UMAE 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León, México.

³ Dermatóloga pediatra. Práctica privada, Ciudad de México.

⁴ Hospital General de Zona 6, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: enero 2022

Aceptado: julio 2023

Correspondencia

Nora Ximena Ugalde Trejo
ximenauga@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Ugalde-Trejo NX, Navarrete-Solís J, Beirana-Palencia AM, Delgado-Moreno KP, Aguirre-González JD, Pérez-Arroyo MV. Talidomida. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (6): 779-794.

ANTECEDENTES

La talidomida (alfa-N-phtalimido-glutarimida) es un derivado del ácido glutámico; se administra con éxito en una variedad de afecciones dermatológicas inflamatorias, crónicas, resistentes e inmunomediadas.¹

En la actualidad, se ha prescrito como tratamiento dermatológico (**Cuadro 1**) y en algunos padecimientos no dermatológicos, como la colitis ulcerativa, la neuralgia posherpética, el mieloma múltiple y otros tipos de cáncer.

Historia

La talidomida fue sintetizada en 1953 por Wilhem Kunz en los laboratorios Chemie Grünenthal de Alemania.²⁻⁵ Inicialmente se prescribía como alternativa a los barbitúricos debido a sus propiedades sedantes e hipnóticas.⁶⁻⁹

En 1954 Chemie Grünenthal presentó el fármaco ante las autoridades sanitarias alemanas como inocuo y carente de efectos secundarios, por lo

que fue aprobado con el nombre comercial de Contergan; su indicación era para el tratamiento de síntomas del embarazo como hipnótico, sedante y antiemético, durante el primer trimestre del mismo.¹⁰⁻¹³ Su uso se extendió rápidamente por 50 países de Europa, África, América y Oceanía; se exportó con más de 80 nombres comerciales, con excepción de Francia y Estados Unidos, donde no se autorizó por la detección de neuropatía periférica como efecto adverso secundario. Hacia finales del decenio de 1950 llegó a ser el tercer fármaco más vendido en el mundo.¹⁴⁻²⁰

En 1956 se documentó el primer caso aislado de focomelia tras la exposición a talidomida y en los 5 años posteriores se registraron en todo el mundo aproximadamente 3000 dismalias, malformaciones congénitas infrecuentes en los miembros, como amelia (ausencia de todo el miembro), focomelia (pérdida o acortamiento de los elementos proximales) y ausencia-hipoplasia del pulgar o los dedos, entre otros.^{19,20}

El 16 de diciembre 1961 la revista *Lancet* publicó una carta de McBride, obstetra australiano, que describía las anomalías congénitas causadas por la talidomida en el embarazo:^{21,22} la incidencia de anomalías congénitas se incrementó del 5 al 20% en los bebés nacidos de mujeres a las que se les administró talidomida (Distaval) durante el embarazo como antiemético o sedante.

Widukind Lenz, pediatra y genetista alemán, escribió a Chemie Grünenthal sobre el potencial del fármaco de causar múltiples defectos de nacimiento y presentó sus datos en una reunión pediátrica. El 21 de noviembre de 1961 la empresa retiró la talidomida de la venta en Alemania, pero no en otros países.²³⁻²⁷

¿Qué es la talidomida?

La talidomida (alfa-N-phtalimido-glutarimida) se deriva del ácido glutámico; es una molécula

Cuadro 1. Indicaciones dermatológicas de talidomida

- Pioderma gangrenoso
- Pustulosis palmoplantar
- Penfigoide ampoloso
- Penfigoide cicatricial
- Pénfigo familiar benigno (Hailey-Hailey)
- Histiocitosis de células de Langerhans
- Prurito urémico
- Enfermedad por criohemaglutininas
- Sarcoidosis cutánea
- Liquen plano erosivo
- Paniculitis de Weber-Christian
- Eritema elevatum diutinum
- Sarcoma de Kaposi
- Reacción leprosa tipo 2
- Dermatitis atópica
- Prurigo actínico
- Aftosis oral recurrente
- Alopecia areata
- Lupus eritematoso cutáneo

simple con dos sistemas de anillos: el izquierdo o phthalimido y el derecho o glutarimida, responsable de su efecto sedante, al parecer, por activación directa del centro del sueño en el sistema nervioso central, sin causar incoordinación ni trastornos respiratorios, aun con dosis elevadas.²⁸

Farmacocinética

Fármaco insoluble en agua, se absorbe lentamente por vía oral; con dosis única de 200 mg alcanza concentraciones pico de 1.2 µg/mL en 4.4 horas. Se distribuye de manera uniforme en la mayor parte de los órganos. Tiene una vida media de 8.7 horas. Su metabolismo es por hidrólisis no enzimática y un pequeño porcentaje hepático a través del sistema citocromo P-450. Su excreción es renal y biliar. Puede atravesar la placenta en animales gestantes.^{28,29}

Farmacodinamia

La talidomida es racémica: contiene dextro y levoisómeros en cantidades iguales: un enantiómero es eficaz contra las náuseas matutinas y el otro es teratogénico. Si a un ser humano se le administra D-talidomida o L-talidomida, ambos isómeros se pueden encontrar en el suero. Por lo tanto, la administración de un solo enantiómero no evitará el efecto teratogénico en humanos.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción preciso de la talidomida aún no se ha esclarecido, pero se sabe que tiene efecto inmunomodulador, antiinflamatorio, antiangiogénico y antifibrótico. Como antiinflamatorio disminuye la quimiotaxis de neutrófilos; incrementa las células *natural killer*, la interleucina 2 (IL-2) y el interferón gamma (IFN-γ) y, con ello, el daño celular citotóxico. Además, suprime la angiogénesis y disminuye la producción de radicales libres e induce apoptosis.^{30,31} Disminuye la producción del factor de necrosis tumoral alfa

(TNF-α) y la regulación negativa de moléculas de adhesión intercelular, implicadas en la migración de leucocitos y en la actividad antiangiogénica. No tiene efectos antibacterianos.^{29,30,31}

La talidomida es antagonista directo de las prostaglandinas (PG) E2 y F2, de la histamina, 5-hidroxitriptamina y acetilcolina, sin inhibición en la síntesis de PG o leucotrienos.

En cuanto a la inmunidad humoral, suprime la producción *de novo* de IgM. La talidomida aumenta el efecto antitumoral de algunos agentes oncológicos y es un inhibidor de la angiogénesis.³²

En la inmunidad celular actúa como inmunomodulador sobre las subclases de linfocitos T, bloqueando la acción de los linfocitos T activados. Además, tiene un efecto inhibitorio de la transformación blástica de los linfocitos T *in vitro* ante la estimulación con fitohemaglutinina. Provoca el incremento en la relación de linfocitos T CD8/CD4, con disminución de los linfocitos T ayudadores circulantes. Se ha demostrado que puede convertir la respuesta de los linfocitos T ayudadores de Th1 a Th2. En experimentos animales prolonga la supervivencia de algunos injertos homólogos y suprime las reacciones de injerto contra huésped, ya sea agudas y crónicas. Induce y favorece la producción de interleucina 4 (IL-4), interleucina 5 (IL-5) e inhibe, en forma significativa, la producción de IFN-γ.

El mecanismo de acción de la talidomida parece ser multifacético.³³⁻³⁶

Efectos secundarios

La talidomida es un fármaco bien tolerado, pero tiene efectos secundarios leves o menores reportados en el 20 al 30% de los casos. **Cuadro 2**

Está demostrado que la talidomida disminuye el potencial de acción nervioso sensitivo de los

Cuadro 2. Efectos adversos de la talidomida**Frecuentes**

Sedación (45-90%). Su administración nocturna minimiza este efecto.

Cambios en el estado de ánimo, cefalea, problemas de refracción, impotencia sexual, náusea, vómito, estreñimiento (15-50%).

Otros: dolor abdominal, meteorismo, aumento del apetito, hipotensión, sequedad ocular y de mucosas, uñas frágiles, eritema palmar, edema facial y de extremidades (5%), brote maculopapular con o sin fiebre hasta en el 36% de los pacientes y eritrodermia.^{1,29,33,34}

Relacionados con dosis acumulada

Neuropatía periférica sensorial: 10-20%

Polineuropatía: 3%

Hipoestesia: 3%

Concentración de fármacos

Incrementa la actividad de los barbitúricos, el alcohol, la clorpromazina y la reserpina. Antagoniza la acción de la histamina, serotonina, acetilcolina y prostaglandinas.

Efectos teratogénicos

Dismelias, cardiopatías congénitas, malformaciones en órganos sensoriales, oídos y ojos, así como en órganos internos.

axones y tejido neural no proliferativo ocasionando la neuropatía periférica, evento adverso que se relaciona con la dosis total acumulada y, en general, es reversible. Un estudio a dos años, prospectivo, de 135 casos con dermatosis tratadas con talidomida detectó un 20% de neurotoxicidad.^{37,38} La neuropatía se manifiesta con parestesias simétricas en manos y pies, con pérdida de sensibilidad en las extremidades inferiores, calambres, sensación de debilidad y síndrome de túnel carpiano. El estudio electrofisiológico demuestra una neuropatía axonal con reducción de la amplitud e incremento de la latencia.^{29,30,31,39,40,41}

Efectos teratogénicos

La talidomida es un potente teratógeno, provoca defectos congénitos graves y con peligro para la vida, por lo que está contraindicado en mujeres embarazadas y en hombres y mujeres en edad fértil, a menos que cumplan todas las

condiciones del Programa de Prevención de Embarazo.^{24,29,34} Durante la etapa temprana del embarazo aumenta la incidencia de aborto espontáneo y la incidencia de recién nacidos con dismelias, cardiopatías congénitas, daños en los oídos, los ojos y los órganos internos.⁴² El periodo más sensible para los efectos teratogénicos de la talidomida en humanos es, aproximadamente, 20 a 36 días después de la fertilización.⁴³

La talidomida contiene un anillo de glutarimida y un anillo de ftaloilo variable. En 2010, se propuso que el blanco de la teratogenicidad principal de la talidomida es CRBN (cereblon), receptor sustrato de la ligasa 4 de cullina-RING (CRL4). CRL4 participa en la regulación del ciclo celular, la reparación del daño del ADN y la replicación de la cromatina al dirigirse a los sustratos celulares para la ubiquitinación, y en el incremento del factor de crecimiento de fibroblastos 8. Los estudios en animales la relacionaron con dismelias y malformaciones en los oídos.^{44,45,46}

La degradación de SALL4 y p63 es un nuevo mecanismo molecular detectado en la embriopatía por talidomida (**Figura 1**). La talidomida se une a la ligasa CRL4^{CRBN}E3 para diana SALL4, lo que conduce a la interrupción de genes esenciales para el desarrollo embrionario, incluida la inducción de ROS y actividades antiangiogénicas, lo que resulta en defectos de nacimiento. **Figura 2**

El factor de transcripción 4 similar a Spalt (SALL4) es un factor de transcripción de dedos de cinc C2H2 esencial para el desarrollo embrionario, la función renal y el cáncer, al regular el origen de las células madre embrionarias ESC.^{30,47} SALL4 coopera con Gli3 para regular el desarrollo de elementos esqueléticos antero-proximales y elementos esqueléticos posteriores dependientes de Sonic hedgehog Shh. Las mutaciones con pérdida de función en el gen SALL4 pueden provocar el síndrome de Duane y el de Holt-Oram.⁴⁸⁻⁵¹ Los pacientes con síndrome de Duane o de Holt-Oram tienen fenotipos similares a los de los

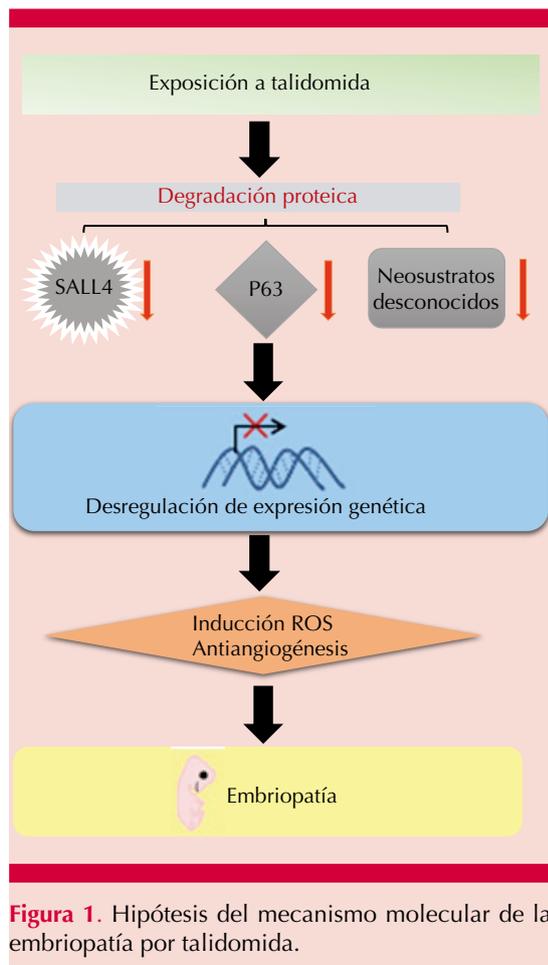


Figura 1. Hipótesis del mecanismo molecular de la embriopatía por talidomida.

recién nacidos expuestos a la talidomida, como anomalías en las extremidades, daño cardíaco y auditivo.^{52,53}

El gen humano p63, miembro de la familia de factores de transcripción p53, se expresa en el ectodermo embrionario y en los tejidos epiteliales del adulto.^{49,50} El gen p63 es decisivo para la morfogénesis epidérmica y de las extremidades.^{51,52} Las mutaciones heterocigotas en p63 se correlacionan con varios síndromes del desarrollo caracterizados por displasia ectodérmica, hendiduras orofaciales y malformaciones de las extremidades.⁵⁴⁻⁵⁹ La embriopatía por talidomida y los trastornos mutantes p63 tienen

fenotipos superpuestos, incluidos defectos en las extremidades, así como daños en oídos, corazón y dientes.^{14,23,60-63} Sin embargo, la embriopatía por talidomida tiene fenotipos exclusivos, que incluyen retraso mental, autismo y anomalías oculares.⁶⁴⁻⁶⁷

Otros estudios han revelado que los pacientes con polimorfismos asociados con una menor expresión del gen endotelial de la óxido nítrico sintetasa (NO sintasa) son más susceptibles a la embriopatía por talidomida, lo que sugiere un papel importante de la señalización del NO en la teratogénesis inducida por este fármaco.^{14,60,63}

Las variaciones genéticas en ESCO2, SALL4 y TBX5 parecen tener relación con la susceptibilidad a la talidomida. Sin embargo, algunos otros polimorfismos en otros genes esenciales para el desarrollo embrionario podrían estar también asociados con la embriopatía ocasionada por talidomida.^{68,69,70}

Recomendaciones

Las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz desde al menos cuatro semanas antes del inicio del tratamiento, durante el mismo y hasta, al menos, 4 semanas después del tratamiento con talidomida; incluso, en el caso de interrupción de la administración, a menos que la paciente se comprometa a mantener una abstinencia sexual absoluta y continua, que será confirmada mensualmente. Si la paciente no utiliza un método anticonceptivo eficaz, debe derivarse a un profesional sanitario debidamente capacitado con objeto de que reciba asesoramiento para empezar a utilizar métodos anticonceptivos. **Figuras 3 y 4**

Cada cuatro semanas debe hacerse una prueba de embarazo bajo supervisión médica y practicar otra cuatro semanas después de la finalización del tratamiento, excepto en caso de esterilización tubárica confirmada. Estas

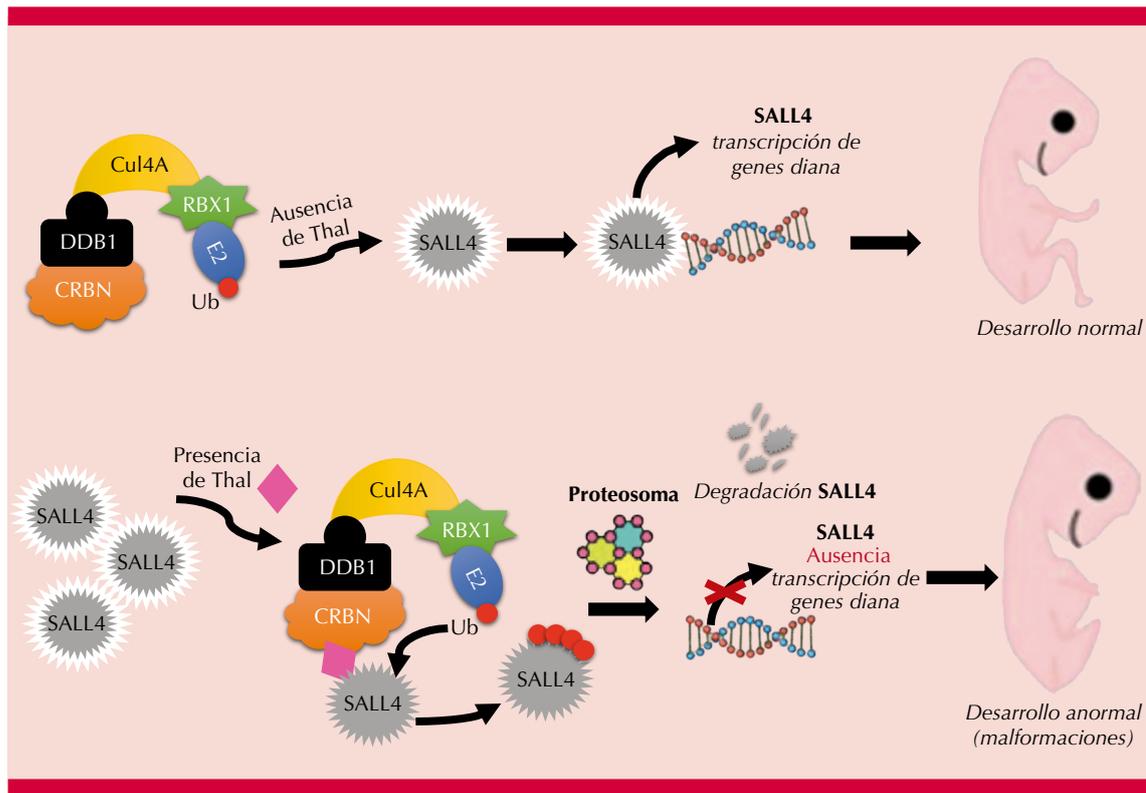


Figura 2. En ausencia de talidomida (representado como un rombo rosa), la ligasa CRL4^{CRBN} E3 no puede atacar a SALL4. SALL4 intacto regula la transcripción de genes posteriores esenciales para el desarrollo embrionario. Por el contrario, la exposición a la talidomida induce la ubiquitinación y degradación de SALL4, lo que conduce a la interrupción de la transcripción de genes y los defectos de nacimiento subsiguientes.

pruebas de embarazo deben efectuarse el mismo día de la consulta en la que se prescriba el medicamento o en los tres días anteriores a la visita al médico prescriptor. Los hombres deben utilizar un método de barrera y sus parejas un método anticonceptivo.

Usos terapéuticos en Dermatología

Debido a sus múltiples efectos inmunomoduladores, antiinflamatorios, antipruriginosos, sedativos, antiangiogénicos y antifibróticos, se considera de elección en el tratamiento de la reacción leprosa tipo 2 y se ha prescrito en el tratamiento de varias enfermedades inflamatorias

de la piel resistentes al tratamiento de primera línea.^{71,72,73} **Cuadro 1**

Reacción leprosa tipo 2

En 1965, Sheskin utilizó talidomida como sedante y observó la desaparición de la reacción leprosa; en 1968 confirmó su utilidad. La dosis inicial necesaria de talidomida la cifró en 400 mg/día (6 mg/kg) y la dosis óptima de mantenimiento en 100 mg/día.^{74,75}

Sin embargo, con dosis inicial de 200 mg/día, y 25 a 100 mg/día de mantenimiento, se reporta un inicio del efecto en 48 horas con remisión del

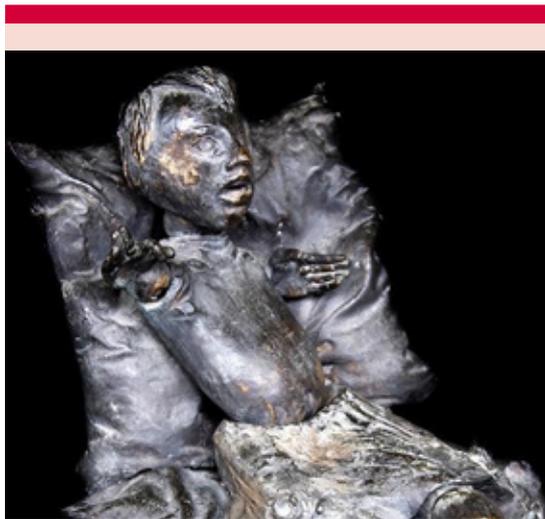


Figura 3. Monumento a las víctimas de la talidomida en Stolberg, Alemania. Financiado por la compañía farmacéutica Grünenthal.

síndrome febril, inicio del alivio de las lesiones cutáneas en los primeros 4 días y remisión en 15 días, con mínimos efectos adversos, como somnolencia y estreñimiento.¹ La duración del tratamiento se ha reportado, incluso, por 10 años.⁷⁶⁻⁸³

Actualmente se considera el tratamiento de elección del eritema nodoso leproso por su efecto inmunosupresor y antiinflamatorio sobre la quimiotaxis de neutrófilos, sobre axones y tejido neural no proliferativo y sobre citocinas. Reduce la producción del TNF- α , que está elevado en pacientes con reacción leprosa tipo 2. Esto lo hace a través del acortamiento en la vida media del ARN mensajero implicado en la síntesis del TNF- α .

Aftosis mucocutáneas recidivantes

En 1979 Mascaró y colaboradores reportaron la evolución favorable de las aftas mucosas recurrentes y necróticas tratadas con talidomida. Hoy se considera el medicamento más activo en aftosis mucocutánea mutilante y recidivante.

La talidomida se ha prescrito para el tratamiento de la estomatitis aftosa grave y de lesiones mucocutáneas del síndrome de Behçet en función de sus propiedades inmunomoduladoras.^{84,85,86} La talidomida actúa como un potente inhibidor del TNF- α mejorando la degradación del ARNm; aunado a ello, disminuye la cascada de citocinas en la mucosa oral a expensas de IL-2, IL-4, IL-5 e interferón γ , lo que reduce la respuesta inmunitaria mediada por células dirigida hacia áreas focales de la mucosa oral.

En el tratamiento de las aftas mucocutáneas se menciona la rápida desaparición del dolor, curación de las lesiones, retraso de las recidivas, así como alivio de la uveítis con inicio del efecto en las primeras 24 semanas.⁸⁷ Otros autores refieren que la combinación de talidomida (200-300 mg/día) y colchicina (2-3 mg/día) controla todos los síntomas de la enfermedad de Behçet.

También se administra en el tratamiento de úlceras orales observadas en la población VIH-positiva.⁸⁸⁻⁹¹

Sarcoidosis cutánea

La talidomida suprime la síntesis de TNF- α por los monocitos humanos y los macrófagos alveolares, así como el IFN- γ , principales citocinas que intervienen en la formación de granulomas, por lo que se sugiere su eficacia en el tratamiento de la sarcoidosis.⁹²⁻⁹⁸

La dosis va de 50 a 400 mg/día.^{95,96,97,99-102} La dosis inicial es de 100 mg al día con incremento gradual a 200 mg durante tres a seis meses para evitar eventos adversos.^{103,104}

Prurigo actínico

La administración de talidomida en el tratamiento del prurigo actínico se describió desde 1973, con una dosis inicial de 50 a 200 mg al día, y de mantenimiento de 25 a 100 mg a la semana. Exis-

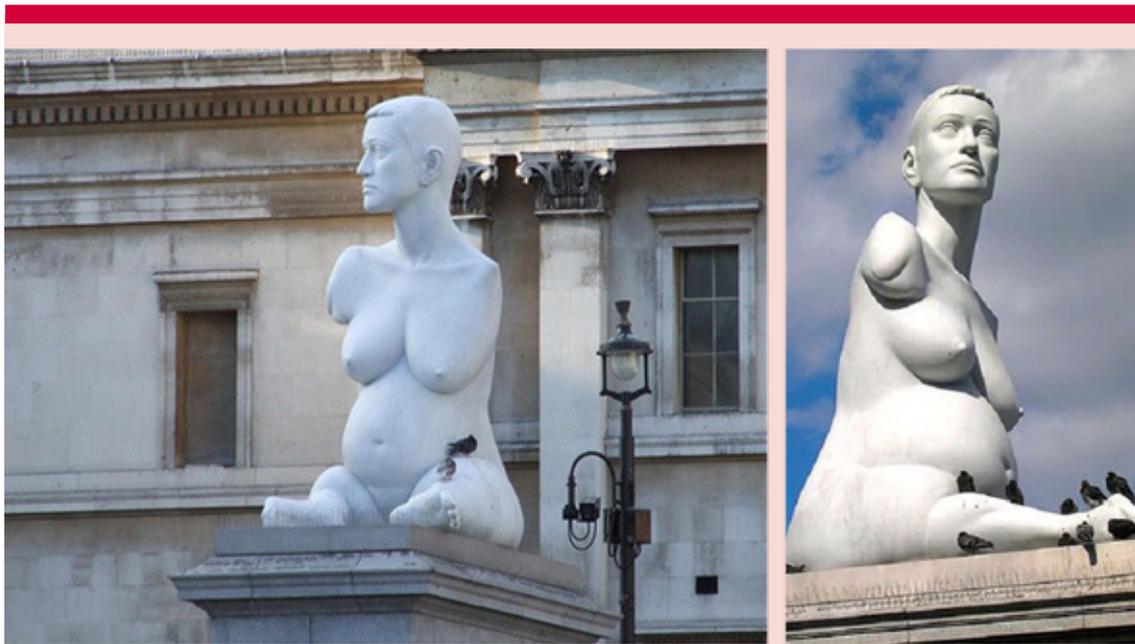


Figura 4. Estatua de Alison Lapper, mujer que nació sin brazos y con piernas cortas. Autor Marc Quinn, 2005.

ten varios reportes, incluidas series de casos, de tratamiento exitoso en pacientes con enfermedad resistente¹⁰⁵⁻¹¹¹ y se han notificado casos en los que se ha interrumpido el tratamiento sin recurrencia.^{112,113} Su beneficio en esta fotodermatosis se debe a su efecto inhibitorio de la producción de TNF- α en monocitos periféricos, suprimiendo la capacidad de las células de Langerhans para presentar antígenos a los linfocitos Th1. Además, inhibe IL-12 e IFN, e invierte la relación CD4/CD8. Lleva a cabo la regulación selectiva a las moléculas de adhesión de la superficie celular implicadas en la migración del leucocito, además de que bloquea la acción de los linfocitos T activados.¹¹⁴

Dermatitis atópica

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel; debido a la complejidad

de la enfermedad existen diversas alternativas de tratamiento.

Un estudio comparativo entre talidomida y factor de transferencia como tratamiento de dermatitis atópica severa concluyó que existe mejoría clínica estadísticamente significativa con ambas modalidades terapéuticas, aunque se requiere mayor evidencia que confirme esos resultados.^{86,115,116}

Sus efectos en dermatitis atópica son antihistamínico, antiprurítico y antiserotonino-colinérgico. Actúa por un mecanismo diferente a los barbitúricos, posiblemente por la activación del centro del sueño; sus propiedades sedantes son mediadas por el anillo de glutarimida. Aunque se administre en grandes dosis, no causa incoordinación o depresión respiratoria. Asimismo, ha mostrado tener múltiples efectos en el sistema

inmunológico porque reduce la función de Th2, con disminución de IL-4, IL-5, IL-10, IL-2 y reduce la función de las células de Langerhans. De forma habitual, está indicada en casos generalizados eritodérmicos y en dermatitis atópica severa.

Lupus eritematoso cutáneo

En la patogenia del lupus eritematoso cutáneo están implicados el TNF- α y el interferón, y la talidomida actúa inhibiendo ambas citocinas. Se administra en lesiones resistentes al tratamiento con corticoides o antipalúdicos.

La eficacia de la talidomida se ha publicado en varias series, pero aún se considera tratamiento de segunda línea y evidencia II a III.¹¹⁷

La dosis administrada varía entre 100 y 400 mg al día, con dosis inicial de 100 mg al día ingerida durante la noche para mayor tolerancia de la somnolencia e incremento de la dosis según la respuesta, con seguimiento de, incluso, 9 años, dosis acumuladas de 50 g, sin efectos secundarios que obliguen a suspender el medicamento.

La mayoría de los casos tratados con talidomida son pacientes con lupus eritematoso cutáneo discoide o cutáneo subagudo y, con mucho menor frecuencia, lupus eritematoso agudo, profundo y tumidus.^{118,119} La respuesta es muy alta en el lupus eritematoso cutáneo discoide y cutáneo subagudo, mientras que en los otros subtipos la respuesta es del 50%.

Prurigo nodular

Se considera que el efecto sedativo antipruriginoso, aunado a su efecto antiinflamatorio puede bloquear la acción de los linfocitos T activados. Entre los diversos marcadores de superficie en los linfocitos T, un antígeno se hace evidente sólo cuando la célula se activa y no durante su periodo de reposo.¹¹⁸ Aunque no

se conoce el mecanismo exacto de acción, es posible que la talidomida inhiba la proliferación neural a nivel local en las lesiones de prurigo nodular. Además, su efecto sedante a nivel central ayuda a controlar el prurito. También se ha sugerido un efecto modulador de la inflamación mediante la inducción del factor nuclear kappa B (NF-kB).¹¹⁹

La talidomida demostró ser eficaz en el tratamiento del prurigo nodular resistente en la disminución del prurito y de los nódulos con mejoría excelente a buena en el 71.7% de los pacientes. La dosis reportada es de 50-300 mg al día, durante 3 a 142 meses. Existen reportes de administración de dosis baja: inicial de 100 mg al día durante un mes seguida de 50 mg al día con remisión durante seis meses.

Sarcoma de Kaposi

La talidomida tiene interesantes propiedades antiangiogénicas, inmunomoduladoras y antiinflamatorias. Respecto al efecto antiangiogénico, este medicamento inhibe el factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Por su parte, el anillo de ftalamida le confiere a la molécula propiedades antiangiogénicas y antiinflamatorias y el anillo de glutarimida proporciona efectos sedantes. El efecto antiinflamatorio se debe a la inhibición de la quimiotaxis y la fagocitosis.

Se han descrito diversas pautas, pero ninguna de ellas queda bien establecida. Varios estudios han sugerido su efecto en el sarcoma de Kaposi relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), pero sólo hay informes anecdóticos disponibles en el sarcoma de Kaposi no relacionado con el VIH.^{120,121} En el sarcoma de Kaposi clásico se ha observado respuesta clínica parcial y completa después de 12 meses de tratamiento con talidomida a dosis de 100 mg al día.¹²²⁻¹²⁵

Pioderma gangrenoso

Buckley y colaboradores observaron remisión completa en un paciente tratado con 100 mg al día durante dos años. Pero, debido a la neuropatía, el fármaco se detuvo con recurrencia.¹²⁶ Farrell y su grupo trataron dos casos con corticosteroides y minociclina. En uno de ellos se agregó talidomida a dosis de 100 mg al día durante cinco días con alivio del cuadro clínico.¹²⁷ En el Hospital de Especialidades UMAE 25 se llevó a cabo un estudio de 28 pacientes en el que se menciona su utilidad terapéutica como agente inmunomodulador.¹²⁸

Liquen plano

La talidomida se ha prescrito a dosis de 100 mg en las noches con disminución del prurito posterior a 4 semanas de tratamiento y se ha reportado la remisión completa en un promedio de tres meses. También se ha reportado su utilidad en el liquen plano erosivo acral grave resistente a otros tratamientos.^{129,130}

Alopecia areata

Se ha administrado en varios reportes de caso con éxito, se considera que su efecto es secundario a la supresión del TNF- α y de la expresión de moléculas de adhesión, así como a su acción en la síntesis del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) que interviene en la modulación del crecimiento del pelo y, además, es un potente supresor de la IL-2 y, por ende, de la respuesta inmunitaria mediada por células T cooperadoras.^{131,132}

CONCLUSIONES

La talidomida está aprobada para su comercialización únicamente bajo un programa especial de distribución restringida aprobado por la FDA, llamado "Estrategia de gestión y evaluación de riesgos" (REMS). Bajo este programa de dis-

tribución restringida, sólo los prescriptores y farmacéuticos registrados en el programa pueden recetar y dispensar el producto. Además, los pacientes deben ser informados, estar de acuerdo y cumplir con los requisitos del programa REMS para poder recibir el medicamento. En México, la talidomida está disponible en tabletas de 100 mg para administración oral. Las dosis más prescritas varían entre 100 y 400 mg al día; la dosis habitual es de 2 mg/kg de peso y, en adultos, 100 a 200 mg por las noches. Si hay efectos secundarios, deberá disminuirse la dosis o suspenderse. Desde su inicio en el mercado hasta la actualidad este fármaco ha demostrado ser una herramienta valiosa para el tratamiento de múltiples enfermedades dermatológicas y representa una excelente opción en padecimientos resistentes al tratamiento convencional, debido a sus múltiples propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladoras, antiangiogénicas y antifibróticas; sin embargo, continúa el evento adverso de teratogenicidad como limitante para su prescripción.

REFERENCIAS

1. Eriksson T, Bjorkman S, Roth B, Fyge A, et al. Sterospecific determination, chiral inversion in vitro and pharmacokinetics in humans of the enantiomers of thalidomide. *Chirality* 1995; 7 (1): 44-52. doi: 10.1002/chir.53007010
2. Tring FC. Modern Drug use: An enquiry on historical principles. *J R Soc Med* 1986; 79 (5): 313
3. Ridings JE. The thalidomide disaster, lessons from the past. *Methods Mol Biol* 2013; 947: 575-86. doi: 10.1007/978-1-62703-131-8_3.
4. D'Arcy PF, Griffin JP. Thalidomide revisited. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1994; 13 (2): 65-76.
5. Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2015; 105 (2): 140-56. doi: 10.1002/bdrc.21096
6. Franks ME, Macpherson GR, Figg WD. Thalidomide. *Lancet* 2004; 363 (9423): 1802-11. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16308-3
7. Diggle GE. Thalidomide: 40 years on. *Int J Clin Pract* 2001; 55 (9): 627-31.
8. Samper E. Los 5 mayores errores de la medicina del siglo XX. Medio digital: soitu.es. 2008 Nov 18. http://www.soitu.es/soitu/2008/11/17/salud/1226918095_194113.html

9. Lenz W. A short history of thalidomide embryopathy. *Teratology* 1988; 38 (3): 203-215. doi: 10.1002/tera.1420380303
10. AVITE: Asociación de Víctimas de la Talidomida en España y otras inhabilidades. (Actualizado 2023). <https://www.avite.org/documentos/>
11. Papaseit E, García-Algar O, Farré M. Talidomida. Una historia inacabada. *An Pediatr (Barc)*. *An Pediatr (Barc)* 2013; 78 (5): 283-287. doi: 10.1016/j.anpedi.2012.11.022
12. Fernández M, Añorbe L, López B, Martín Y, et al. Talidomida: una visión nueva de un tóxico antiguo. *Anal Real Acad Nac Farm* 2004; 70: 885-904.
13. Ordi-Ros J, Cosiglio FJ. Indicaciones terapéuticas actuales de la talidomida y la lenalidomida. *Med Clin (Barc)* 2014; 142 (8): 360-364. doi: 10.1016/j.medcli.2013.04.038
14. Miller MT, Strömmland K. Teratogen update: thalidomide: a review, with a focus on ocular findings and new potential uses. *Teratology* 1999; 60 (5): 306-21. doi: 10.1002/(SICI)1096-9926(199911)60:5<306::AID-TERA11>3.0.CO;2-Y
15. Lachmann PJ. The penumbra of thalidomide, the litigation culture and the licensing of pharmaceuticals. *QJM* 2012; 105 (12): 1179-89. doi: 10.1093/qjmed/hcs148
16. Gatti CF. La talidomida y su tragedia. *Med Cutan Iber Lat Am* 2018; 46 (3): 233-235.
17. Vaquero, MJ. Historia del caso de la Talidomida. Dies a quo del plazo de prescripción de la acción de responsabilidad civil. Prescripción y amparo constitucional. *Derecho Privado y Constitución*. 2017; 31, 275-316. doi: <https://doi.org/10.18042/cepc/dpc.31.07>
18. Sigala C, Nelle H, Halabe J. El resurgimiento de la talidomida. *Rev Fac Med UNAM* 2001; 44 (5).
19. Ito T, Ando H, Suzuki T, Ogura T, et al. Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *Science* 2010; 327 (5971): 1345-50. doi: 10.1126/science.1177319
20. Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. 2ª ed. Barcelona: Masson-Salvat, 1993; 225-320.
21. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. (Letter). *Lancet* 1961; 278 (7216): 1358. doi: 10.1016/S0140-6736(61)90927-8
22. Lenz W. A personal perspective on the thalidomide tragedy. *Teratology* 1992; 46: 417. doi: 10.1002/tera.1420460505
23. Strömmland K, Philipson E, Gronlund MA. Offspring of male and female parents with thalidomide embryopathy: birth defects and functional anomalies. *Teratology* 2002; 66: 115-21. doi: 10.1002/tera.10083
24. Archer J. Suffer the children: The story of thalidomide. *JAMA* 1979; 2208-2209. doi:10.1001/jama.1979.03290460068032
25. McBride WG. Thalidomide may be a mutagen. *BMJ* 1994; 308: 1635-6. doi: 10.1136/bmj.308.6944.1635b
26. Martínez ML. Talidomida: 50 años después [The thalidomide experience: review of its effects 50 years later]. 2012; 139 (1): 25-32. doi: 10.1016/j.medcli.2011.10.011
27. Tseng S, Pak G, Washenik K, et al. Rediscovering thalidomide: A review of its mechanism of action, side effects and potential uses. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 969-979. doi: 10.1016/s0190-9622(96)90122-x
28. Sampaio E, Sarno E, Galilly, Cohn Z, Kaplan G. Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor (alpha) production by stimulated human monocytes. *J Exp Med* 1991; 173: 699-703. Doi: 10.1084/jem.173.3.699
29. Tamayo R, Gomez L, Restrepo R. Talidomida y lupus. *Rev Asoc Colomb de Dermatología Cir Dermatol* 2002; 10 (1): 697-702.
30. Al-Baradie R, Yamada K, St Hilaire C, Chan WM, et al. Duane radial ray syndrome (Okhiro syndrome) maps to 20q13 and results from mutations in SALL4, a new member of the SAL family. *Am J Hum Genet* 2002; 71 (5): 1195-9. doi: 10.1086/343821
31. Brassington AM, Sung SS, Toydemir RM, Le T, et al. Expressivity of Holt-Oram syndrome is not predicted by TBX5 genotype. *Am J Hum Genet* 2003; 73 (1):74-85. doi: 10.1086/376436
32. Fine HA, Figg WD, Jaeckle K, Wen PY, et al. Phase II trial of the antiangiogenic agent thalidomide in patients with recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol* 2000; 18 (4): 708-15. doi: 10.1200/JCO.2000.18.4.708
33. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2000; 342 (5): 364. doi: 10.1056/NEJM199911183412102
34. Sheskin J. The treatment of lepra reaction in lepromatous leprosy. Fifteen years' experience with thalidomide. *Int J Dermatol* 1980; 19 (6): 318-22. doi: 10.1111/j.1365-4362.1980.tb00342.x
35. Knobloch J, Rüther U. Shedding light on an old mystery: thalidomide suppresses survival pathways to induce limb defects. *Cell Cycle* 2008; 7 (9): 1121-7. doi: 10.4161/cc.7.9.5793
36. Melchert M, List A. The thalidomide saga. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39 (7-8): 1489-99. doi: 10.1016/j.biocel.2007.01.022
37. Shah A, Albrecht J, Bonilla Z, Okawa J, et al. Lenalidomide for the treatment of resistant discoid lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2009; 145: 303-6. doi:10.1001/archdermatol.2009.30
38. Ordi J, Cortes F, Martínez N, Mauri M, et al. Thalidomide induces amenorrhea in patients with lupus disease. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 2273-5. doi: 10.1002/1529-0131(199812)41:12<2273::AID-ART26>3.0.CO;2-6
39. Gradishar WJ. An overview of clinical trials involving inhibitors of angiogenesis and their mechanism of action. *Investig New Drugs* 1997; 15: 49-59. doi: 10.1023/a:1005770612294
40. 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. doi: 10.1016/s0190-9622(84)80458-2
41. Ordi J, Cosiglio J, Cortés J. Tratamiento del lupus cutáneo con talidomida. *Semin Fund Esp Reumatol* 2013; 14 (2): 60-66. doi: 10.1016/j.semreu.2013.03.001
 42. Lenz W. A short history of thalidomide embryopathy. *Teratology* 1988; 38 (3): 203-15. doi: 10.1002/tera.1420380303
 43. Shaobing Ga, ShichaoWang, RuihuaFan, Jieying Hua. Recent advances in the molecular mechanism of thalidomide teratogenicity. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2020; 127: 110114. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110114
 44. Van Bokhoven H, Hamel BC, Bamshad M, Sangiorgi E, et al. p63 gene mutations in EEC syndrome, limb-mammary syndrome, and isolated split hand-split foot malformation suggest a genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet* 2001; 69 (3): 481-92. doi: 10.1086/323123
 45. Basson CT, Bachinsky DR, Lin RC, Levi T, et al. Mutations in human TBX5 [corrected] cause limb and cardiac malformation in Holt-Oram syndrome. *Nat Genet* 1997; 15 (4): 411. doi: 10.1038/ng0197-30
 46. Kohlhase J, Heinrich M, Schubert L, Liebers M, et al. Okihiro syndrome is caused by SALL4 mutations. *Hum Mol Genet* 2002; 11 (23): 2979-87. doi: 10.1093/hmg/11.23.2979
 47. Ito T, Handa H. Molecular mechanisms of thalidomide and its derivatives. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2020; 96 (6): 189-203. doi: 10.2183/pjab.96.016
 48. Kohlhase J, Schubert L, Liebers M, Rauch A, et al. Mutations at the SALL4 locus on chromosome 20 result in a range of clinically overlapping phenotypes, including Okihiro syndrome, Holt-Oram syndrome, acro-renal-ocular syndrome, and patients previously reported to represent thalidomide embryopathy. *J Med Genet* 2003; 40 (7): 473-8. doi: 10.1136/jmg.40.7.473
 49. Propping P, Zerres K. ADULT-syndrome: An autosomal-dominant disorder with pigment anomalies, ectrodactyly, nail dysplasia, and hypodontia. *Am J Med Genet* 1993; 45: 642-648. doi: 10.1002/ajmg.1320450525
 50. South AP, Ashton GH, Willoughby C, Ellis IH, et al. EEC (Ectrodactyly, ectodermal dysplasia, Clefting) syndrome: Heterozygous mutation in the p63 gene (R279H) and DNA-based prenatal diagnosis. *Br J Dermatol* 2002; 146: 216-220. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04638.x
 51. Yang A, Schweitzer R, Sun D, Kaghad M, et al. p63 is essential for regenerative proliferation in limb, craniofacial and epithelial development. *Nature* 1999; 398 (6729): 714-8. doi: 10.1038/19539
 52. Mills AA, Zheng B, Wang XJ, Vogel H, et al. p63 is a p53 homologue required for limb and epidermal morphogenesis. *Nature* 1999; 398 (6729): 708-13. doi: 10.1038/19531
 53. Celli J, Duijf P, Hamel BC, Bamshad M, et al. Heterozygous germline mutations in the p53 homolog p63 are the cause of EEC syndrome. *Cell* 1999; 99 (2): 143-53. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81646-3
 54. Ianakiev P, Kilpatrick MW, Toudjarska I, Basel D, et al. Split-hand/split-foot malformation is caused by mutations in the p63 gene on 3q27. *Am J Hum Genet* 2000; 67 (1): 59-66. doi: 10.1086/302972
 55. Gao S, Wang S, Fan R, Hu J. Recent advances in the molecular mechanism of thalidomide teratogenicity. *Biomed Pharmacother* 2020; 127: 110114. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110114
 56. van Bokhoven H, McKeon F. Mutations in the p53 homolog p63: allele-specific developmental syndromes in humans. *Trends Mol Med* 2002; 8 (3): 133-9. doi: 10.1016/s1471-4914(01)02260-2
 57. Rinne T, Brunner HG, van Bokhoven H. p63-associated disorders. *Cell Cycle* 2007; 6 (3): 262-8. doi: 10.4161/cc.6.3.3796
 58. Rinne T, Hamel B, van Bokhoven H, Brunner HG. Pattern of p63 mutations and their phenotypes--update. *Am J Med Genet A* 2006; 140 (13): 1396-406. doi: 10.1002/ajmg.a.31271
 59. Tackels-Horne D, Toburen A, Sangiorgi E, Gurrieri F, et al. Split hand/split foot malformation with hearing loss: First report of families linked to the SHFM1 locus in 7q21. *Clin Genet* 2001; 59: 28-36. doi: 10.1034/j.1399-0004.2001.590105.x
 60. Kim JH, Scialli AR. Thalidomide: the tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. *Toxicol Sci* 2011; 122 (1): 1-6. doi: 10.1093/toxsci/kfr088
 61. Sterz H, Nothdurft H, Lexa P, Ockenfels H. Teratologic studies on the Himalayan rabbit: new aspects of thalidomide-induced teratogenesis. *Arch Toxicol* 1987; 60 (5): 376-81. doi: 10.1007/BF00295758
 62. Fratta ID, Sigg EB, Maiorana K. Teratogenic effects of thalidomide in rabbits, rats, hamsters, and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1965; 7: 268-86. doi: 10.1016/0041-008x(65)90095-5
 63. Kohlhase J, Holmes LB. Mutations in SALL4 in malformed father and daughter postulated previously due to reflect mutagenesis by thalidomide. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004; 70 (8):550-1. doi: 10.1002/bdra.20050
 64. Pozo G, Canun S, Kofman-Alfaro S, Zenteno JC. A de novo heterozygous point mutation in the p63 gene causing the syndrome of ectrodactyly, ectodermal dysplasia and facial clefting. *Br J Dermatol* 2004; 151: 930-932. doi:10.1111/j.1365-2133.2004.06185.x
 65. Therapontos C, Erskine L, Gardner ER, Figg WD, et al. Thalidomide induces limb defects by preventing angiogenic outgrowth during early limb formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106 (21): 8573-8. doi: 10.1073/pnas.0901505106
 66. Majumder S, Rajaram M, Muley A, Reddy HS, et al. Thalidomide attenuates nitric oxide-driven angiogenesis by interacting with soluble guanylyl cyclase. *Br J Pharmacol* 2009; 158 (7): 1720-34. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00446.x

67. Scott WJ, Fradkin R, Wilson JG. Non-confirmation of thalidomide induced teratogenesis in rats and mice. *Teratology* 1977; 16 (3): 333-5. doi: 10.1002/tera.1420160313
68. Kowalski TW, Sanseverino MT, Schuler-Faccini L, Vienna FS. Thalidomide embryopathy: Follow-up of cases born between 1959 and 2010. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2015; 103 (9): 794-803. doi: 10.1002/bdra.23376
69. Castilla EE, Ashton P, Barreda E, Brunoni D, et al. Thalidomide, a current teratogen in South America. *Teratology* 1996; 54 (6): 273-7. doi: 10.1002/(SICI)1096-9926(199612)54:6<273::AID-TERA1>3.0.CO;2-#
70. Schuler-Faccini L, Soares RC, De Sousa AC, Maximino C, et al. New cases of thalidomide embryopathy in Brazil. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007; 79 (9): 671-2. doi: 10.1002/bdra.20384
71. Krown SE, Metroka C, Wernz JC. AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee: Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome: a proposal for uniform evaluation, response, and staging criteria. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1201-1207. doi: 10.1200/JCO.1989.7.9.1201
72. Jacob SE, Fien S, Kerdel FA: Scleromyxedema, a positive effect with thalidomide. *Dermatology* 2006; 213: 150-152. doi: 10.1159/000093856
73. Sander CS, Kaatz M, Elsner P: Successful treatment of cutaneous Langerhans cell histiocytosis with thalidomide. *Dermatology* 2004; 208: 149-152. doi: 10.1159/000076491
74. Sheskin J, Magora A, Sagher F. Motor conduction velocity studies in patients with leprosy reaction treated with thalidomide and other drugs. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1969; 37 (4): 359-64.
75. Scotland D, Stryjewska B, Dacso M. Leprosy: Treatment and prevention. UpToDate <https://www.uptodate.com/contents/leprosy-epidemiology-microbiology-clinical-manifestations-and-diagnosis>
76. Meyerson MS. Erythema nodosum leprosum. *Int J Dermatol* 1996; 35 (6): 389-391. doi: 10.1111/j.1365-4362.1996.tb03016.x
77. Zamora MC, Vega ME, Domínguez L. Eritema nudoso: reporte de 84 casos. Estudio retrospectivo en el Hospital General Dr. Manuel Gea González. *Dermatol Rev Mex* 2003; 47 (2): 66-70.
78. Nash J, editor. ILEP technical bulletin: Management of erythema nodosum leprosum. 18th Meeting of the ILEP Technical Commission; 2011, October 11; London: International Federation of Anti-Leprosy Associations; 2011. <https://ilepfederation.org/about-leprosy/>
79. Van Veen NH, Lockwood DN, Van Brakel WH, Ramirez J Jr, et al. Interventions for erythema nodosum leprosum. A Cochrane review. *Lepr Rev* 2009; 80 (4): 355-72.
80. Pocaterra L, Jain S, Reddy R, Muzaffarullah S, et al. Clinical course of erythema nodosum leprosum: an 11-year cohort study in Hyderabad, India. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 74 (5): 868-79.
81. Cuevas J, Rodríguez JL, Carrillo R, Contreras F. Erythema nodosum leprosum: reactional leprosy. *Semin Cutan Med Surg* 2007; 26 (2): 126-30. doi: 10.1016/j.sder.2007.02.010
82. Grosshans E, Genevieve I. Thalidomide therapy for inflammatory dermatoses. *Int J Dermatol* 1984; 24: 598-602. doi: 10.1111/j.1365-4362.1984.tb05696.x
83. Naafs B, Bakkers EJ, Flinterman J, Faber WR. Thalidomide treatment of subacute cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1982; 107 (1): 83-6. doi: 10.1111/j.1365-2133.1982.tb00294.x
84. Letsinger JA, McCarty MA, Jorizzo JL. Complex aphthosis: a large case series with evaluation algorithm and therapeutic ladder from topicals to thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 500. doi: 10.1016/j.jaad.2004.10.863
85. Hello M, Barbarot S, Bastuji-Garin S, et al. Use of thalidomide for severe recurrent aphthous stomatitis: a multicenter cohort analysis. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89: 176. doi: 10.1097/MD.0b013e3181dfca14
86. Wu JJ, Huang DB, Pang KR, Hsu S, et al. Thalidomide: dermatological indications, mechanisms of action and side-effects. *Br J Dermatol* 2005; 153: 254. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06747.x
87. Jacobson JM, Spritzler J, Fox L, Fahey JL, et al. Thalidomide for treatment of oral and esophageal aphthous ulcers and HIV viremia in patients with HIV infection. *J Infect Dis* 1999; 180 (1): 61-7. doi: 10.1086/314834
88. Kerr AR, Ship JA. Management strategies for HIV-associated aphthous stomatitis. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4 (10): 669-80. doi: 10.2165/00128071-200304100-00002
89. Jacobson JM, Greenspan JS, Spritzler J, Ketter N, et al. Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 1487. doi: 10.1056/NEJM199705223362103
90. Saleh Z, Arayssi T. Update on the therapy of Behçet disease. *Ther Adv Chronic Dis* 2014; 5 (3): 112-34. doi: 10.1177/2040622314523062
91. Edgar NR, Saleh D, Miller RA. Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review. *J Clin Aesthet Dermatol* 2017; 10 (3): 26-36.
92. Oliver SJ, Kikuchi T, Krueger JG, Kaplan G. Thalidomide induces granuloma differentiation in sarcoid skin lesions associated with disease improvement. *Clin Immunol* 2002; 102: 225. doi: 10.1006/clim.2001.5173
93. Ladizinski B, Shannon EJ, Sanchez MR, Levis WR. Thalidomide and analogues: potential for immunomodulation of inflammatory and neoplastic dermatologic disorders. *J Drugs Dermatol* 2010; 9: 814.
94. Carlesimo M, Giustini S, Rossi A, Bonaccorsi P, et al. Treatment of cutaneous and pulmonary sarcoidosis with thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 866. doi: 10.1016/0190-9622(95)91549-4

95. Lee JB, Koblenzer PS. Disfiguring cutaneous manifestation of sarcoidosis treated with thalidomide: a case report. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 835. doi: 10.1016/s0190-9622(98)70360-3
96. Rousseau L, Beylot-Barry M, Doutre MS, Beylot C. Cutaneous sarcoidosis successfully treated with low doses of thalidomide. *Arch Dermatol* 1998; 134 (8): 1045-6. doi: 10.1001/archderm.134.8.1045
97. Baughman RP, Judson MA, Teirstein AS, Moller DR, et al. Thalidomide for chronic sarcoidosis. *Chest* 2002; 122 (1): 227-32. doi: 10.1378/chest.122.1.227
98. Nguyen YT, Dupuy A, Cordoliani F, Vignon-Pennamen MD, et al. Treatment of cutaneous sarcoidosis with thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50 (2): 235-41. doi: 10.1016/j.jaad.2003.07.006
99. Baughman RP, Lower EE. Newer therapies for cutaneous sarcoidosis: the role of thalidomide and other agents. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5 (6): 385-94. doi: 10.2165/00128071-200405060-00003
100. Corrales MF, Restrepo R, Calle E, Morales D. Biopolymer sarcoid-like foreign-body granulomas: Case report and literature review. *Biomedica* 2022; 42 (Sp. 1): 8-16. doi: 10.7705/biomedica.6059
101. Fazzi P, Manni E, Cristofani R, Cei G, et al. Thalidomide for improving cutaneous and pulmonary sarcoidosis in patients resistant or with contraindications to corticosteroids. *Biomed Pharmacother* 2012; 66 (4): 300-7. doi: 10.1016/j.biopha.2012.03.005
102. Naafs B, Faber WR. Thalidomide therapy. An open trial. *Int J Dermatol* 1985; 24 (2): 131-4. doi: 10.1111/j.1365-4362.1985.tb05400.x
103. Jadotte YT, Abdel Hay R, Salphale P, Mocellin S, et al. Interventions for cutaneous sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 2018 (8): CD010817. doi: 10.1002/14651858.CD010817.pub2
104. Droitcourt C, Rybojad M, Porcher R, Juillard C, et al. A randomized, investigator-masked, double-blind, placebo-controlled trial on thalidomide in severe cutaneous sarcoidosis. *Chest* 2014; 146 (4): 1046-1054. doi: 10.1378/chest.14-0015
105. Estrada-G I, Garibay-Escobar A, Núñez-Vázquez A, Hojyo-Tomoka T, et al. Evidence that thalidomide modifies the immune response of patients suffering from actinic prurigo. *Int J Dermatol* 2004; 43 (12): 893-7. doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.02274.x
106. Ng JC, Foley PA, Crouch RB, Baker CS. A case of severe actinic prurigo successfully treated with thalidomide. *Australas J Dermatol* 2001; 42: 192. doi:10.1046/j.1440-0960.2001.00513.x
107. Yong-Gee SA, Muir JB. Long-term thalidomide for actinic prurigo. *Australas J Dermatol* 2001; 42: 281. doi: 10.1046/j.1440-0960.2001.00536.x
108. Lovell CR, Hawk JL, Calnan CD, Magnus IA. Thalidomide in actinic prurigo. *Br J Dermatol* 1983; 108: 467. doi: 10.1111/j.1365-2133.1983.tb04601.x
109. Londoño F. Thalidomide in the treatment of actinic prurigo. *Int J Dermatol* 1973; 12: 326. doi: 10.1111/j.1365-4362.1973.tb00066.x
110. Crouch R, Foley P, Baker C. Actinic prurigo: a retrospective analysis of 21 cases referred to an Australian photobiology clinic. *Australas J Dermatol* 2002; 43 (2): 128-32.
111. Agar N, Morris S, Russell-Jones R, Hawk J, et al. Case report of four patients with erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma and severe photosensitivity mimicking chronic actinic dermatitis. *Br J Dermatol* 2009; 160 (3): 698-703. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08955.x
112. Ross G, Foley P, Baker C. Actinic prurigo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008; 24 (5): 272-5. doi: 10.1111/j.1600-0781.2008.00375.x
113. Craig A, Dellavalle R, et al. Photosensitivity disorders (photodermatoses): Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. Uptodate. <https://www.uptodate.com/contents/photosensitivity-disorders-photodermatoses-clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment>
114. Lestarini D, Khoo LS, Goh CL. The clinical features and management of actinic prurigo: a retrospective study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999; 15 (5): 183. doi: 10.1111/j.1600-0781.1999.tb00082.x
115. Sosa M, Flores G, Estrada S, Orea M, et al. Tratamiento comparativo entre talidomida y factor de transferencia en dermatitis atópica severa. *Alergia Méx* 2001; 48 (2): 56-63.
116. Callen JP. Management of "refractory" skin disease in patients with lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19 (5): 767-84. doi: 10.1016/j.berh.2005.05.003
117. Stevens RJ, Andujar C, Edwards CJ, Ames PR, et al. Thalidomide in the treatment of the cutaneous manifestations of lupus erythematosus: experience in sixteen consecutive patients. *Br J Rheumatol* 1997; 36 (3): 353-9. doi: 10.1093/rheumatology/36.3.353
118. Lan CC, Lin CL, Wu CS, Chai CY, et al. Treatment of idiopathic prurigo nodularis in Taiwanese patients with low dose thalidomide. *J Dermatol* 2007; 34: 237-42.
119. Andersen TP, Fogh K. Thalidomide in 42 patients with prurigo nodularis Hyde. *Dermatology* 2011; 223 (2): 107-12. doi: 10.1159/00033157
120. Ben M'barek L, Fardet L, Mebazaa A, Thervet E, et al. A retrospective analysis of thalidomide therapy in non-HIV-related Kaposi's sarcoma. *Dermatology* 2007; 215 (3): 202-5. doi: 10.1159/000106576
121. Rubegni P, Sbrano P, De Aloe G, Flori ML, et al. Thalidomide in the treatment of Kaposi's sarcoma. *Dermatology* 2007; 215 (3): 240-4. doi: 10.1159/000106583
122. Pulido A, Mendoza M, Avilés J, Suárez R. Eritema nudoso leproso y reacción de reversión en 2 casos de lepra importada. *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104 (10): 915-919. doi: 10.1016/j.ad.2012.09.009
123. Hartzell JD, Zapor M, Peng S, Straight T. Leprosy: a case series and review. *South Med J* 2004; 97 (12): 1252-6. doi: 10.1097/01.SMJ.0000146549.63078.39

124. Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, et al. The continuing challenges of leprosy. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19 (2): 338-81. doi: 10.1128/CMR.19.2.338-381.2006
125. Buckley C, Bayoumi AH, Sarkany I. Pyoderma gangrenosum with severe pharyngeal ulceration. *J R Soc Med* 1990; 83 (9): 590-1. doi: 10.1177/014107689008300918
126. Federman GL, Federman DG. Recalcitrant pyoderma gangrenosum treated with thalidomide. *Mayo Clin Proc* 2000; 75 (8): 842-4. doi: 10.4065/75.8.842
127. Farrell AM, Black MM, Bracka A, Bunker CB. Pyoderma gangrenosum of the penis. *Br J Dermatol* 1998; 138 (2): 337-40. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02087.x
128. Ávila-López VH, Navarrete-Solís J, Hernández-Martínez SJ. Pioderma gangrenoso: características clínicas e histopatológicas de pacientes de una unidad de tercer nivel del noreste de México *Dermatol Rev Mex* 2021; 65 (2): 149-158. doi: 10.24245/dermatolrevmex.v65i2.5589
129. Daed. Buenos oud MS, Pittelkow MR. Lichen plano. En: Fitzpatrick. *Dermatología en Medicina General*. 8ª ed. Buenos Aires: Ed Médica Panamericana, 2001: 595-611.
130. Rodríguez M, Carbajal P. Liquen plano. Revisión de la literatura. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2006; 15 (3): 203-208.
131. Baranda L, Layseca-Espinosa E, Abud-Mendoza C, González-Amaro R. Severe and unresponsive HIV-associated alopecia areata successfully treated with thalidomide. *Acta Derm Venereol* 2005; 85 (3): 277-8. doi: 10.1080/00015550510025551
132. Galán-Gutiérrez M, Rodríguez-Bujaldón A, Moreno-Giménez JC. Actualización terapéutica en alopecia areata. *Actas Dermosifiliogr* 2009; 100: 266-76. Doi: 10.1016/S0001-7310(09)70820-8

EVALUACIÓN

- ¿De qué ácido se deriva la talidomida?
 - ácido ascórbico
 - ácido glutámico
 - ácido acético
 - ácido glutámico y ácido ascórbico
- ¿Quién sintetizó por primera vez la talidomida?
 - W McBride
 - Wilhem Kunz
 - Widukind Lenz
 - Chemie Grünenthal
- Año en que fue sintetizada por primera vez la talidomida:
 - 1963
 - 1953
 - 1946
 - 1956
- Efecto adverso más frecuente de la talidomida:
 - dolor abdominal
 - hipotensión
 - sequedad ocular y de mucosas
 - sedación
- Año en que se documentó el primer caso aislado de focomelia tras la exposición a talidomida:
 - 1956
 - 1959
 - 1960
 - 1962
- ¿Cuál es el nombre de la proteína de unión responsable de la teratogenicidad de la talidomida?
 - SALL4
 - Gli3
 - TBX5
 - cereblon (CRBN)
- ¿Cuál es el periodo más sensible para los efectos teratogénicos de la talidomida en humanos?
 - 20 a 36 días después de la fertilización
 - 15 a 26 días después de la fertilización

- c) 3 a 15 días después de la fertilización
d) 20 a 26 días después de la fertilización
8. ¿Cuál es el periodo estipulado para la ingesta de anticonceptivos previo al inicio de talidomida en una mujer fértil?
- a) 2 meses antes del inicio del tratamiento
b) 6 meses antes del inicio de tratamiento
c) 4 semanas antes del inicio del tratamiento
d) 6 semanas antes del inicio de tratamiento
9. Tiempo estipulado para efectuar pruebas de embarazo en pacientes en edad fértil:
- a) mismo día de la consulta en la que se prescriba el medicamento o en los 3 días anteriores a la visita al médico prescriptor
b) mismo día de la consulta en la que se prescriba el medicamento o en los 7 días anteriores a la visita al médico prescriptor
c) un día posterior a la consulta en la que se prescriba el medicamento o en los 3 días anteriores a la visita al médico prescriptor
d) tres días posteriores a la consulta en la que se prescriba el medicamento o en los 3 días anteriores a la visita al médico prescriptor
10. La talidomida es el tratamiento de elección en:
- a) reacción leprosa tipo 2
b) sarcoidosis
c) pioderma gangrenoso
d) liquen plano

AVISO IMPORTANTE

Ahora puede descargar la aplicación de **Dermatología Revista Mexicana**. Para consultar el texto completo de los artículos deberá registrarse una sola vez con su correo electrónico, crear una contraseña, indicar su nombre completo y especialidad. Esta información es indispensable para saber qué consulta y cuáles son sus intereses y poder en el futuro inmediato satisfacer sus necesidades de información.

La aplicación está disponible para Android o iPhone.

