



Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



Revisión

Tratamiento del lupus cutáneo con talidomida

Josep Ordi-Ros^{a,*}, Francisco Javier Cosiglio^b y Josefina Cortés-Henández^a

^a Servicio de Medicina Interna, Instituto de Investigación Valle de Hebrón, Hospital Valle de Hebrón, 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 18 de marzo de 2013

Aceptado el 19 de marzo de 2013

Palabras clave:

Lupus cutáneo

Talidomida

Lupus eritematoso sistémico

R E S U M E N

La talidomida, un derivado del ácido glutámico, ha sido usada con éxito en una variedad de condiciones dermatológicas inflamatorias crónicas refractarias con una patogenia de base autoinmune o infecciosa. Fue indicada por primera vez en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico en 1975, y desde entonces ha habido un interés renovado, un incremento de su uso y una eficacia entre el 80 y el 90% en los diferentes estudios. La primera línea tradicional de tratamiento del lupus cutáneo han sido los agentes antipalúdicos y/o corticoides tópicos, junto con la protección solar. Para los casos resistentes no hay un algoritmo de consenso de tratamiento, pero sí múltiples fármacos que muestran una variable respuesta sin el ensayo y error apropiado. La falta de un tratamiento efectivo, junto con la característica de la naturaleza de cronicidad y recidiva, contribuye a un retraso en la resolución de las lesiones inflamatorias y, en consecuencia, cicatrices cutáneas como secuelas. Aunque el mecanismo de acción de la talidomida no es bien conocido, su eficacia parece ser mediada por sus propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias. Estudios *in vitro* han demostrado que la talidomida inhibe la quimiotaxis y la fagocitosis de los neutrófilos, la producción de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interactúa con la respuesta de los linfocitos T y en la regulación de la transcripción de factor nuclear kB. A pesar de la eficacia probada, su uso aún es limitado por los efectos adversos de teratogenicidad, neurotoxicidad y trombogénesis.

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

Thalidomide in cutaneous lupus erythematosus

A B S T R A C T

Thalidomide, a glutamic acid derivative, has been used successfully in a variety of chronic refractory inflammatory dermatological conditions with underlying autoimmune or infectious pathogenesis. This drug was first used in the treatment of systemic lupus erythematosus (SLE) in 1975. Since then, there has been renewed interest and increased use of this drug, with a reported effectiveness of up to 80–90%. First line therapy has traditionally been antimalarial agents and/or topical steroids, together with sun protection. For refractory cases, there is no consensus algorithm and a trial and error approach using multiple systemic agents has yielded a variable response. The lack of effective treatment, together with the chronic and relapsing course of this disease, contribute to delaying resolution of the inflammatory lesions and to consequent scarring. Although the mechanism of action of thalidomide is not completely known, its efficacy seems to be mediated by its immunomodulatory and antiinflammatory properties. *In vitro* studies have demonstrated that thalidomide inhibits neutrophil chemotaxis and phagocytosis, angiogenesis, and the production of tumor necrosis factor alfa and that it interacts with the T-helper response and the regulation of transcription factor nuclear kB. Despite its proven effectiveness, the use of thalidomide is still limited by its notorious adverse effects such as teratogenicity, neurotoxicity and thrombosis.

© 2013 SER. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Cutaneous lupus erythematosus

Thalidomide

Systemic lupus erythematosus

Mecanismo de acción de la talidomida

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

* Autor para correspondencia.

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

se comercializó en Estados Unidos, pues no obtuvo la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) hasta 1998. En 1960 se comunicaron casos de neuropatía periférica en pacientes que la utilizaban durante largos períodos, y rápidamente se describió la teratogenicidad del fármaco, estimándose que de 5.000 a 6.000 niños padecieron focomelia secundaria al uso del mismo durante la gestación, usualmente acompañada de otras malformaciones. Un año después fue retirada del mercado, quedando solamente permitido su uso en el ámbito de la investigación científica. Unos años después Sheskin describió los efectos beneficiosos del fármaco sobre el eritema nudoso asociado a lepra, sentando la base de nuevos estudios acerca de los efectos de la talidomida en enfermedades autoinmunes e inflamatorias, y posteriormente en neoplasias hematológicas, campos en los que hoy tiene sus indicaciones terapéuticas².

La talidomida es un derivado del ácido glutámico que se administra por vía oral, presenta un pico máximo de concentración entre las 3 y las 6 h, tiene una vida media de entre 5 a 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 de orina, se puede detectar talidomida en plasma después de 24 h de la administración de 200 mg por vía oral³.

La talidomida presenta propiedades terapéuticas antiinflamatorias, inmunomoduladoras y antiangiogénicas⁴⁻⁷, con varios mecanismos responsables de dichos efectos. Las propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias responden a la inhibición de la quimiotaxis de los polimorfonucleares (PMN), a la reducción de la expresión de moléculas de adhesión, a la disminución de la fagocitosis en PMN y monocitos, a la inhibición de la proliferación de linfocitos antimitógenos y a la inhibición de la síntesis de factor de necrosis tumoral alfa (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 gammopatías monoclonales como el mieloma múltiple⁸.

Se ha visto que la talidomida también 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 de rechazo^{9,10}. Con respecto a sus efectos antiangiogénicos, estos se deben a la inhibición del factor de crecimiento vascular endotelial y factor de crecimiento de fibroblastos¹¹.

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

Lupus cutáneo y su patogenia

El lupus eritematoso cutáneo (LEC) es un proceso autoinmune inflamatorio cutáneo crónico con manifestaciones clínicas muy heterogéneas. En la patogenia está implicada la luz ultravioleta (LUV), ya que las personas con lupus presentan más fotosensibilidad. La LUV se divide en A, B y C. La luz solar suele contener radiaciones A y B, ya que la C es absorbida por la capa de ozono. La LUV A penetra a través de las capas de la dermis y la epidermis y es absorbida por las biomoléculas. Por el contrario, la LUV B penetra solo la capa de la epidermis y es fuertemente absorbida por el ADN y las proteínas. La LUV B tiene un efecto fotobiológico, incluyendo la inducción de la apoptosis celular en la piel con la consiguiente exposición de autoantígenos al sistema inmune. La irradiación con LUVB de un cultivo humano de los queratinocitos puede generar nuevos antígenos. Así mismo, la LUVB induce la producción de citocinas necesarias para la selección de células dendríticas, linfocitos y macrófagos para eliminar los cuerpos apoptóticos.

Todos estos efectos son dependientes de la dosis de LUVB, ya que las dosis altas producen una necrosis proinflamatoria con gran aumento de la producción de la IL-1alfa. No obstante, no queda claro por qué solo una parte de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) presentan fotosensibilidad. Aunque en todos los pacientes con LES y LEC pueden encontrarse células apoptóticas, después de una irradiación con LUVB la respuesta es individual. La reacción cutánea y sistémica a la LUV puede estar genéticamente determinada por varios factores, y todos ellos podrían ser dependientes del individuo. Entre los factores implicados destacan la ficolin-3 y el interferón¹².

Las células T reguladoras (Treg) CD4+ y CD25+ están implicadas en el LEC. En las lesiones cutáneas con diferentes tipos de LEC se ha encontrado un descenso de las Treg, pero no en otras dermatosis inflamatorias como la psoriasis, la dermatitis atópica o el liquen plano. La reducción en el infiltrado dérmico era independiente del subtipo de enfermedad. No obstante, los pacientes con LEC no tenían alteraciones de las subpoblaciones de las Treg circulantes en número, capacidad supresiva y sensibilidad T reguladora por vía de la apoptosis mediada por los CD95L. Esto sugiere más bien una anomalía órgano-específica de las Treg y no una disfunción relacionada con manifestaciones sistémicas del LES¹³.

La expresión de las citocinas en la piel es influenciada por la LUV y por el desarrollo de lesiones inflamatorias. Tanto el interferón como el TNF- α intervienen en la regulación de las lesiones de LEC, y otras citocinas, como la IL-6 y la IL-17, están también implicadas en la patogenia del LEC. Tanto la inmunidad celular como las citocinas pueden ser estimuladas por factores exógenos y variaciones genéticas y provocar el desarrollo de un LEC. La patogenia del lupus cutáneo en la que intervienen el TNF y el interferón hace plausible el empleo de la talidomida, ya que actúa en la inhibición de ambas citocinas¹⁴.

Tipos de lupus cutáneo

El LES es una enfermedad autoinmune multiorgánica de etiología desconocida con muchas manifestaciones clínicas. La piel se afecta con mucha frecuencia, ya que es el segundo órgano más afectado, después del músculo esquelético, y de forma muy variada. El *American College of Rheumatology* (ACR) estableció 11 criterios para la clasificación de las personas afectadas de LES, y 4 de estos 11 criterios son manifestaciones cutáneas del LES, pero la gran variedad de manifestaciones cutáneas ha motivado una clasificación en lesiones cutáneas de lupus específicas y no específicas (tabla 1)¹⁵. Como todas las clasificaciones, tiene muchos defectos pero es bastante práctica, y las lesiones específicas cumplen bastante bien en su especificidad, frecuencia y características histológicas. Los 3 subtipos lupus cutáneo agudo (LCA), lupus cutáneo subagudo (LCSA) y lupus cutáneo discoide crónico (LCDC) son los que más caracterizan esta enfermedad¹⁶⁻¹⁸.

El LCA se caracteriza por una forma localizada, como es el característico eritema malar en alas de mariposa, y otra más extensa o generalizada, de eritema corporal. Lo habitual del LCA es ser una manifestación de un LES y formar parte del comienzo, brote o actividad de la enfermedad. El tratamiento del brote de la enfermedad suele controlar el LCA y no deja secuelas graves, salvo telangiectasias si la lesión es persistente o por los brotes repetidos.

El LCSA es altamente fotosensible, localizado en la parte superior de la espalda, en los hombros, en el cuello y en la zona anterior del tórax. Las 2 formas de expresión cutánea son la morfología anular o policíclica y la forma papuloesquamosa o psoriasiforme. El LCSA se asocia a los anti-Ro en el 70% de los casos y siempre hay que sospechar que pueda ser inducido por algún fármaco de reciente introducción en el tratamiento del paciente. El 50% de los enfermos

Tabla 1
Clasificación de las lesiones cutáneas en el lupus

A. Lesiones cutáneas específicas del lupus	
a.	Lupus cutáneo agudo: Localizado (eritema malar). Generalizado
b.	Lupus cutáneo subagudo: Anular policíclico. Papuloescamoso
c.	Lupus cutáneo crónico
1.	Lupus eritematoso discoide cónico
2.	Lupus cutáneo hipertrófico
3.	Lupus profundus
4.	Lupus tumidus
5.	Lupus de mucosas
6.	Lupus Chilblain
7.	Pseudo lupus perniosis
B. Lesiones cutáneas inespecíficas de lupus	
a.	Lesiones cutáneas vasculares
	Vasculitis leucocitoclástica
	Fenómeno de Raynaud
	Livedo reticularis
	Degos-like
b.	Alopecia no cicatricial
	Alopecia areata
	Alopecia difusa
c.	Esclerodactilia
d.	Lesiones bullosas no específicas
e.	Calcinosis cutánea
f.	Urticaria
g.	Pioderma gangrenoso
h.	Eritema multiforme
i.	Liquen plano
j.	Úlceras en extremidades inferiores
k.	Anetoderma
l.	Púrpura hemorrágica
m.	Mucinosi cutánea
n.	Úlceras orales
o.	Liquen escleroatrófico

con LCSA no cumplen con los criterios de la ACR para el diagnóstico de un LES y suelen tener alteraciones de laboratorio muy similares al síndrome de Sjögren primario. Este tipo LCSA, cuando responde al tratamiento, no deja secuelas cutáneas, aunque la lesión haya tardado mucho en remitir; lo máximo que puede quedar son zonas de hiper o hipopigmentación transitorias.

El lupus cutáneo crónico comprende el lupus cutáneo discoide (LCD) clásico, el verrugoso o hiperqueratósico, el lupus plano o lupus liquen, la paniculitis lúpica o lupus profundus, el lupus tumidus, el lupus pernóstico (Chilblain) y el lupus de mucosas. El LCD se presenta en el 20-30% de los LES y en el resto de casos es solo cutáneo, y como máximo presentarán ANA positivos en el 60% de los casos y manifestaciones articulares en forma de poliartalgias y poliartrosis, pero sin cumplir con los criterios de la ACR. Las lesiones pueden estar localizadas en el cuello o generalizadas por encima y por debajo del cuello, con afectación de las zonas de extensión de brazos y manos. La forma generalizada es más frecuente en LCD asociado a LES. Las lesiones de LCD se caracterizan por placas cutáneas induradas por el fenómeno inflamatorio con una hiperpigmentación periférica y una hipopigmentación central, descamación y atrofia cutánea y una gran posibilidad de dejar cicatrices cutáneas cuanto más tarde en curar la lesión, con la consiguiente pérdida del pelo en el cuero cabelludo y la cara. El lupus verrugoso se manifiesta por un engrosamiento cutáneo localizado en la zona de extensión de los brazos, las manos o la cara, que clínicamente semeja un keratoacantoma o un liquen plano hipertrófico. A pesar del tratamiento, las lesiones son persistentes o recidivantes. La paniculitis lúpica o lupus profundus afecta el tejido graso subcutáneo profundo, originando una zona nodular dolorosa que acaba dejando una zona central deprimida por la pérdida de la grasa. Por lo tanto, suele localizarse en zonas del cuerpo donde hay grasa, incluida la mama, y semejar un carcinoma mamario. El diagnóstico diferencial hay que realizarlo con el linfoma-like T cutáneo. Las lesiones suelen curar dejando zonas nodulares con calcificaciones y distrofia cutánea. En

ocasiones se infectan y entonces las lesiones cicatriciales serán más severas. La mayoría de los lupus profundus no suelen cumplir los criterios de LES de la ACR, ya que el 80% suelen tener como máximo ANA positivos. Los pacientes con lupus profundus suelen presentar un brote que dejará más o menos secuelas, y luego ya no suele rebrotar más. El lupus tumidus se presenta como una placa que semeja el habón de la urticaria, pero más eritematoso, con afectación profunda de la dermis y persistente sin tratamiento. Son lesiones fotosensibles, con una altísima prevalencia en las mujeres, y la mayoría no suelen ser LES ni tener ANA positivos. El diagnóstico diferencial hay que hacerlo con el infiltrado linfocitario de Jessner. El lupus pernóstico (Chilblain) se caracteriza por placas y pápulas que de forma característica aparecen en los dedos de pies y manos, en las orejas y rara vez en la cara. Este tipo de lupus cutáneo se ve más en el LES, e incluso podría ser la manifestación inicial de un futuro LES.

El diagnóstico de lupus cutáneo es clínico e histológico. Una buena experiencia clínica en lesiones cutáneas específicas de lupus casi no necesitaría de una biopsia cutánea. Esta debe realizarse cuando hay dudas del aspecto morfológico de una lesión, y una biopsia de piel examinada por un experto patólogo en lesiones de lupus nos puede ayudar. El lupus cutáneo específico tiene un espectro muy amplio de signos histológicos que están relacionados con el estadio de la lesión, pero algunos signos, como el depósito de mucina, están siempre presentes¹⁹. Los hallazgos histológicos precoces son un inicial infiltrado linfocitario perivascular, neutrófilos y polvo nuclear en la unión dermoepidérmica, pocos keratocitos necróticos individuales y alteraciones vacuolares de la capa basal, y siempre los depósitos de mucina en la dermis reticular. Estos hallazgos histológicos pasan por una fase de perpetuación de la lesión en la que las lesiones son más manifiestas con un infiltrado linfocitario perivascular y en la dermis papilar y reticular, un focal o continuo adelgazamiento de la epidermis, una degeneración vacuolar de las células basales, necrosis de keratinocitos y engrosamiento de la membrana basal. La fase tardía o de cronicidad ya manifiesta atrofia de la epidermis.

Las lesiones inespecíficas del lupus suelen ser menos frecuentes que las específicas, pero desde luego con más prevalencia que en la población general. De todas ellas, las llamadas vasculares son las más prevalentes, y más aún si el paciente es portador de anticuerpos antifosfolípido.

Tratamiento del lupus cutáneo

Los objetivos del tratamiento del lupus cutáneo son reducir la actividad de la lesión (eritema, según la escala de actividad) lo más rápidamente posible para así minimizar el daño o las secuelas (despigmentación o hiperpigmentación, cicatriz y atrofia). Las posibilidades terapéuticas son varias y pasan en primer lugar por prevenir el lupus cutáneo evitando la fotoexposición a la luz ultravioleta, la no ingesta de fármacos que aumentan la fotosensibilidad, como las tetraciclinas, y el tratamiento tópico con corticoides tipo hidrocortisona, por su buena tolerancia, hasta los fluorados o, más reciente, los anticalcineurina tópicos. El tratamiento sistémico del LEC incluye 3 tipos de opciones, que son los antipalúdicos tipo cloroquina, hidroxicloroquina o quininas; los inmunomoduladores tipo talidomida, lenalidomida o la dapsona; los inmunosupresores tipo micofenolato mofetil, metotrexato o la azatioprina, y finalmente la terapia biológica reciente con los anti-TNF- α , anti-CD20 o anti-células T como el efalizumab.

En general, en el tratamiento del lupus cutáneo hay muy pocos estudios prospectivos que pongan en evidencia la eficacia de los diversos tratamientos, y hasta hace poco ello se debía a la falta de escalas de medida de actividad, cronicidad y extensión para su validación²⁰. No ha habido de forma sistemática ensayos

aleatorizados y controlados con placebo en el tratamiento del lupus cutáneo.

Tratamiento de lupus cutáneo con talidomida

Dificultades en la obtención de la talidomida

En la patogenia del lupus cutáneo están implicados el TNF y el interferón, y la talidomida actúa inhibiendo ambas citocinas. En consecuencia, parece lógico el uso de este fármaco para el tratamiento del lupus cutáneo. Pero el uso de talidomida tiene algunas peculiaridades que hacen difícil su empleo. En primer lugar hay una burocracia para su obtención que hace perder tiempo: es un fármaco en reserva, según la legislación española, para enfermedades como el lupus, la enfermedad de Behçet, la enfermedad del injerto contra el huésped y para la reacción leprolepromatosa, y sus efectos teratogénicos implican que los hombres y mujeres fértiles asuman unos compromisos como recibir medicación solo para un mes, junto con una prueba de embarazo con exploración hematológica y neurológica previa.

La indicación de talidomida en los pacientes con lupus implica encontrarnos, casi siempre, con una mujer fértil, un subtipo de lupus cutáneo resistente y plantearse qué dosis administrar. El tratamiento del lupus con talidomida revela que esta ha sido utilizada, casi de forma exclusiva, en las lesiones cutáneas de esta enfermedad, principalmente en las lesiones cutáneas específicas del lupus, pero también en el tratamiento de algunas lesiones inespecíficas. En general se está usando en las lesiones cutáneas específicas del lupus resistentes al tratamiento con corticoides y/o antipalúdicos. Pero también se ha usado para casos de lupus con lesiones cutáneas resistentes a todo el arsenal de fármacos disponibles en el tratamiento del lupus cutáneo. Por otra parte, algunas lesiones de lupus —como el lupus discoide, el lupus profundus o el pioderma gangrenoso— dejan secuelas irreversibles cuanto más tardan en remitir. Esto plantea la pregunta de cuánto tiempo debe esperarse para considerar que una lesión cutánea es resistente a un tratamiento y, por lo tanto, debemos cambiar para evitar esas secuelas irreversibles. Esto no sucede en el lupus cutáneo agudo o en el subagudo, que a pesar de estar mucho tiempo sin responder a un tratamiento no dejarán secuelas irreversibles y ofrecen la opción para otras alternativas que puedan mostrar eficacia.

Finalmente, el coste del tratamiento con talidomida ha aumentado de forma espectacular en nuestro país. Se ha pasado de precios muy asequibles a cuatriplicarse con la única justificación de una dudosa mayor seguridad en la administración del fármaco a través de un programa de mayor información y control de la medicación.

Evidencia de la eficacia de la talidomida en el lupus cutáneo

La eficacia de la talidomida ha sido publicada en bastantes experiencias clínicas de casos puntuales y series de hasta 60 casos; no obstante, es un fármaco aún considerado como tratamiento de segunda línea. Así, en la valoración de todas las posibles pautas de tratamiento de lupus cutáneo de la A-C, la talidomida estaría en segunda línea o B, y la calidad de la evidencia de eficacia, de II a III²¹. Desde 1983 hasta la actualidad se han publicado bastantes series de pacientes con diferentes subtipos de lupus cutáneo con buenos resultados²¹⁻³⁰. Nuestra experiencia confirma que la talidomida es eficaz para el tratamiento del lupus cutáneo resistente a otros tratamientos^{31,32}. Así, nuestros pacientes con varios subtipos de lupus cutáneo mostraron una respuesta clínica al tratamiento del 98% y una curación del 85% en un estudio superior a los 8 años de seguimiento. La mejoría clínica se observa en las 2 primeras semanas del tratamiento, aunque la respuesta completa suele darse entre las semanas 4 y 8 de haber iniciado la talidomida.

La dosis de talidomida empleada ha oscilado entre los 100 y los 400 mg/día, sin que aún se haya encontrado la dosis más idónea de inducción de remisión de las lesiones cutáneas y de mantenimiento. Nuestras experiencias han sido con dosis inicial de 100 mg/día por la noche para soportar mejor la somnolencia que puede producir y subimos la dosis según la respuesta, pero nunca se alcanzó la dosis de 400, ya que la máxima indicada fue de 300 mg/día³².

En todas las series, la mayoría de los casos tratados con talidomida son pacientes con LCD o LCSA, y con mucho menor frecuencia lupus agudo, profundo, tumidos o lesiones inespecíficas como el pioderma gangrenoso²². La respuesta es muy alta en el lupus discoide y el lupus subagudo, mientras en los otros subtipos puede descender al 50%. Pero mientras en LCSA la recidiva es poco frecuente, en el LCD es muy alta y de forma estadísticamente significativa³². En nuestra serie fue del 70%³² y tuvo lugar al disminuir o interrumpir la talidomida, como sucede en otras series²²⁻²⁶. El rebrote de las lesiones cutáneas sucede entre las 4 y las 8 semanas de interrupción de la talidomida, pero todos ellos suelen responder a la reintroducción del fármaco. No obstante, una parte de los enfermos precisan tratamiento a largo plazo para mantener las lesiones cutáneas en remisión. El 16% de los pacientes de nuestra serie precisan tratamiento a largo plazo pero con dosis más bajas. Ya es conocido que dosis bajas de talidomida, de 50 a 100 mg/día o incluso a días alternos, son suficientes para mantener la remisión de la enfermedad cutánea²². El LCD generalizado tiende más a recidivar que el localizado, un 92% frente al 73% del LCD localizado. Así mismo, una mayor recidiva de las lesiones cutáneas no se relaciona con tener o no un LES, ni tampoco se han detectado factores biológicos que puedan influir en la recidiva. No obstante, es difícil concretar, ya que los trabajos publicados muestran gran variedad en el tiempo de seguimiento, número de pacientes incluidos, subtipos de lupus y dosis de talidomida empleadas.

La serie de pacientes tratados por Kyriakis et al.²⁴ fue la primera en destacar la mejor respuesta y sostenida de los enfermos con LCSA frente al LCD. Esto hace intuir que en los enfermos con LCSA resistente a corticoides tópicos u orales y antipalúdicos es mejor no insistir en estos tratamientos y pasar a talidomida oral por su alta respuesta y remisión a largo plazo, tal como sucede en nuestra experiencia³².

Otro aspecto de la talidomida es su efecto sobre distintas manifestaciones clínicas y biológicas del LES. Los resultados demuestran que no parece influir sobre las manifestaciones no cutáneas y en la disminución de la producción de autoanticuerpos o normalización del complemento. Solo Walchner et al.³³ describieron un incremento absoluto de los linfocitos periféricos y una reducción de los títulos de anti-ADN tras el tratamiento con talidomida, aunque esto no ha sido confirmado por otros estudios^{30,32}. No obstante, en todas las series de pacientes tratados con talidomida, alrededor del 50% de los casos no eran LES y, por lo tanto, la experiencia no es muy grande en esta patología. Pero la eficacia de la talidomida en otras dermatosis hace suponer que su eficacia es principalmente antiinflamatoria a nivel cutáneo.

Una buena cuantificación de la eficacia cutánea de la talidomida no ha podido ser adecuada hasta la descripción en 2000 de la escala o índice CLASI²⁰, que nos permite valorar la extensión, la actividad y las secuelas de las lesiones cutáneas de una forma más objetiva, antes y después del tratamiento. Algo fundamental para los nuevos ensayos clínicos de valoración de eficacia de los nuevos fármacos en el tratamiento del lupus cutáneo.

La talidomida ha sido empleada en las lesiones cutáneas no específicas del lupus, aunque casi siempre en casos clínicos puntuales resistentes a otros tratamientos. En el pioderma gangrenoso resistente a corticoides y clofazimina es posible administrar talidomida oral, aunque los resultados han sido variables. También se puede usar en vasculitis leucocitoclásticas, reacciones liquenoides y aftosis resistentes³⁴.

La talidomida en manifestaciones no cutáneas del lupus

La talidomida, al ser un fármaco anti-TNF- α , se ha indicado para pacientes con artritis tal como la artritis reumatoide³⁵, la espondilitis anquilopoyética y la enfermedad de Still con resultados no muy esperanzadores³⁶. En el LES no ha demostrado eficacia en la poliartritis cuando ha sido indicada para las manifestaciones cutáneas de pacientes con ambas patologías, e incluso en algunos pacientes se pudo comprobar un aumento de su artritis³².

En un modelo animal de rata con nefritis lúpica, el tratamiento con talidomida atenuó el grado de nefritis y los autores concluyen que este fármaco podría ejercer un efecto antiinflamatorio en la fisiopatología de la nefritis lúpica y ser un tratamiento complementario en la inducción de remisión de la nefritis lúpica³⁷.

La talidomida ha sido empleada en el tratamiento de pacientes con síndrome de Sjögren primario junto con glucocorticosteroides y antipalúdicos³⁸, y en otro estudio con 12 casos ha sido comparada con placebo durante 12 semanas³⁹. Los resultados no fueron muy convincentes, ya que se comprobó un aumento de anti-TNF- α en el primero y demasiados efectos secundarios en el segundo para considerar la talidomida como un fármaco a tener presente.

De todo lo anterior se puede extrapolar que la talidomida es un fármaco para usar en el lupus cutáneo, pero no hay evidencias de su empleo en otras manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Dosis bajas de talidomida en las recidivas del lupus cutáneo

La recidiva del lupus cutáneo, sobre todo del LCD, al dejar o disminuir la dosis se da en el 70% de los casos^{22,25,28}. En esta situación está indicado administrar bajas dosis o de mantenimiento, de 3 a 7 veces por semana, que pueden ser suficientes para mantener la enfermedad en remisión^{25,28}. En nuestra experiencia la recidiva se produjo en 35 de 50 casos (70%) de los que habían presentado una respuesta completa. El seguimiento de más de 8 años demostró que los pacientes con LCSA eran respondedores a largo plazo de forma significativa frente al LCD. Para dosis de mantenimiento pueden ser suficientes 50 mg/día 3 veces por semana, con lo cual se evitan nuevas lesiones, futuras cicatrices, menos efectos secundarios y reducción de costes. No obstante, la teratogenia probablemente permanece presente.

Efectos de la talidomida sobre las alteraciones biológicas del lupus

Autores como Walchner et al.³³ describen un incremento de la cifra absoluta de linfocitos y un descenso de los anticuerpos anti-ADN de doble cadena después de un tratamiento con talidomida. No obstante, estos resultados no han sido comprobados en otros estudios^{30,32}. Por lo tanto, la talidomida parece más un fármaco antiinflamatorio que un inmunomodulador en la patogenia del LES. El uso en casos de crioglobulinemias tipo I puede ser eficaz, como se ha demostrado en algunos casos, y estaría en concordancia con su eficacia en el mieloma múltiple⁴⁰, disminuyendo la producción del componente monoclonal de la gammopatía responsable de esta patología.

Tolerancia de la talidomida. Efectos adversos menores y mayores

La talidomida es un fármaco bien tolerado, pero tiene efectos secundarios frecuentes (del 20 al 30%), aunque leves o menores, pero que pueden obligar a dejar la medicación, ya que dan mala calidad de vida al enfermo (tabla 2). Así, la somnolencia, los mareos, la flatulencia, el estreñimiento y la sequedad de piel y mucosas son efectos secundarios frecuentes que parecen dependientes de la dosis y que algunos enfermos acaban soportando. Otros son una eritrodermia generalizada no grave que suele aparecer a la segunda semana de tratamiento y desaparece al suspenderla. Algunas veces

Tabla 2

Efectos secundarios de la talidomida

1. Menores (20-30%)
Somnolencia
Estreñimiento
Mareos
Sequedad de piel y mucosas
Aumento de apetito y de peso
Flatulencia
Náuseas
Prurito por piel seca
Eritrodermia
Palpitaciones
Hipotensión
Cefalea
Edemas
2. Mayores o graves
Teratogenia
Amenorrea transitoria
Disfunción sexual transitoria en el hombre
Polineuropatía
Tromboembolismo
Neutropenia
Trombocitopenia
Necrólisis epidérmica tóxica

la manifestación puede ser más grave, como una dermatitis exfoliativa, epidermolisis tóxica, exacerbación de una psoriasis, vasculitis alérgica o una púrpura hemorrágica por trombocitopenia²².

Es importante tener presentes los efectos secundarios graves de la talidomida cuando se indica en el lupus cutáneo, ya que casi siempre son casos de mujeres en la edad fértil de la vida. Por lo tanto, es muy importante la educación de la mujer en cuanto a métodos anticonceptivos, e incluso del hombre. La teratogenia tan grave y frecuente de la talidomida, cuando es usada como antiemético y sedante en mujeres, obliga a tomar medidas anticonceptivas seguras si la mujer es fértil. El laboratorio productor de la talidomida en la actualidad ha establecido un programa de educación y seguridad en la prescripción para un control de acceso al fármaco para los clínicos, farmacólogos, enfermos y el monitor del tratamiento o ensayo clínico⁴¹. En nuestra experiencia, antes y después de este programa, con una adecuada información, no hubo gestaciones en ninguna de las mujeres fértiles tratadas. No obstante, para evitar las gestaciones, el método anticonceptivo más seguro son los anticonceptivos orales (AO) combinados, pero puede ser muy difícil su uso, ya que algunas mujeres con lupus pueden tener anticuerpos antifosfolípido (aFl), que es un estado de hipercoagulación, si aconsejamos AO más la talidomida, ya son 2 factores procoagulantes más. En nuestra experiencia, 2 pacientes muy fumadoras presentaron un accidente vascular cerebral isquémico; una de ellas tenía un LES con LCD, y la otra, un lupus cutáneo tumidus sin LES, y ambas no tenían aFl ni tomaban AO. Por lo tanto, parece que la talidomida puede inducir un estado de hipercoagulación, como se ha sugerido^{42,43}, y puede ser necesaria la anticoagulación si existen otros factores de riesgo protrombóticos²².

La neuropatía periférica es otro efecto secundario de la talidomida que se ha relacionado con la dosis total acumulada. En general se autorresuelve lentamente, pero hay algún caso de irreversibilidad. Un estudio a 2 años, prospectivo, de 135 casos con dermatosis tratadas con talidomida permitió detectar un 20% de neurotoxicidad⁴⁴. La neuropatía se presenta con parestesias simétricas en manos y pies, con pérdida de sensibilidad en las extremidades inferiores. También, puede haber calambres, sensación de debilidad y túnel carpiano. Un estudio electrofisiológico demuestra una neuropatía axonal con reducción de la amplitud e incremento de la latencia.

La toxicidad ovárica fue descrita más recientemente en 4 casos con lupus cutáneo en tratamiento con talidomida. En uno de los casos se realizó una biopsia de ovario que mostró una atrofia ovárica

severa. No obstante, en todos los casos la amenorrea fue reversible o transitoria al parar la administración del fármaco⁴⁵. En todas las mujeres fértiles en tratamiento con talidomida está indicada la determinación de gonadotrofinas hipofisarias, y en caso de elevarse, será indicativa de lesión ovárica.

Tratamiento del lupus cutáneo con análogos de la talidomida

La lenalidomida es un análogo de la talidomida que fue desarrollado en la década de 1990 con la idea de mejorar la eficacia y la tolerancia de esta. En estos últimos años la lenalidomida ha sido estudiada y aprobada para el mieloma múltiple refractario o recidivante y para los síndromes mielodisplásicos. La lenalidomida tiene propiedades biológicas similares a la talidomida, pero es más potente y consigue mejor respuesta a dosis bajas y tiene un perfil de toxicidad diferente. La somnolencia, la constipación y la neurotoxicidad son menores, aunque la mielosupresión es más frecuente y parece independiente de la dosis. Tres han sido las experiencias en el tratamiento del lupus cutáneo. Una primera experiencia fue con 2 casos de LCD. Un primer caso resistente a todo, incluyendo corticoides tópicos y orales, antipalúdicos, dapsona, metotrexato, micofenolato mofetil, rituximab, inmunoglobulinas intravenosas y azatioprina, y que había mostrado una respuesta incompleta a la talidomida, sí respondió bien a la lenalidomida. Un segundo caso, también resistente a todo, tampoco respondió a la lenalidomida⁴⁶. Otra experiencia fue la nuestra, con un ensayo en fase II para evaluar la eficacia y la seguridad de la lenalidomida en pacientes con lupus cutáneo refractario⁴⁷. En total se trataron 15 casos, con dosis de 5 a 10 mg/día, con respuesta rápida a las 2 semanas de tratamiento en el 86% (12 casos), alcanzando una respuesta completa. La recidiva fue del 75% de los casos entre las 2 y las 8 semanas de haber interrumpido el fármaco. No hubo influencia sobre el lupus sistémico, ni neuropatía ni trombosis, aunque sí otros efectos, como insomnio (la talidomida da somnolencia), neutropenia leve en 2 casos y síntomas gastrointestinales menores en el 15%, que se resolvían al dejar la medicación. Para nosotros, esta tasa de recidiva idéntica a la talidomida, con un coste de 20 veces superior de la lenalidomida, hace que de entrada deba usarse la talidomida en el tratamiento de LCD y guardar la lenalidomida para casos resistentes o por efectos secundarios de la talidomida.

La más reciente experiencia ha sido con 5 casos de lupus cutáneo en un estudio abierto con investigación del perfil de leucocitos cutáneos y circulantes, inmunohistoquímica de la piel para marcadores de células T, glucosaminoglucanos, CXCL10, interferón inducible por citocinas en la piel antes y después del tratamiento con la lenalidomida⁴⁸. Cuatro casos mostraron mejoría del lupus cutáneo, aunque uno de ellos desarrolló síntomas de LES y se observaron pequeños cambios en los subtipos de leucocitos circulantes, en las células dendríticas plasmocitoides y en las células T reguladoras, correlacionándose con la respuesta clínica. Los autores concluyen que la lenalidomida puede ser usada en el lupus cutáneo refractario, pero no se puede descartar que active la enfermedad hacia un LES.

¿Qué es un lupus resistente y cuándo introducir la talidomida o sus análogos en el tratamiento del lupus cutáneo?

El principal dilema del uso de la talidomida o de sus análogos en el tratamiento del lupus cutáneo es el concepto del lupus cutáneo resistente al tratamiento. Es decir, en qué punto del algoritmo del tratamiento del lupus cutáneo debe introducirse la talidomida. En nuestra experiencia se indicó para los casos resistentes a los corticoides tópicos/orales y antipalúdicos, ya que no hay estudios

que indiquen cuál es el fármaco, de todo el arsenal de fármacos disponibles, más indicado después de esta situación. La falta de estudios aleatorizados y controlados del tratamiento de las lesiones cutáneas específicas de lupus resistentes hace que no tengamos respuesta. No obstante, a pesar de las bastantes experiencias con talidomida que indican su eficacia, las dificultades en su obtención y coste y los posibles efectos secundarios de teratogenia, neurotoxicidad y trombosis, más todos los menores descritos, hace que muchos especialistas en control y tratamiento de enfermos con lupus no hayan usado nunca la talidomida o en muy raras ocasiones. En nuestra experiencia la alta respuesta y falta de recidiva en el caso del LCSA nos hace pensar que su uso debería ser como nosotros la hemos utilizado, ya que entre las 2 y las 4 semanas la respuesta clínica ya se ha producido y la consiguiente retirada del fármaco en 2 meses más hace que los efectos secundarios y el coste puedan ser asumibles. En el caso de las formas de lupus discoide, tumidus, profundus, verrugoso y otros, las recidivas son muy frecuentes. Aunque la alta inducción de respuesta —entre el 80 y el 90%— hace que su uso pueda evitar cicatrices irreversibles, el hecho de seguir luego un tratamiento crónico a dosis bajas obliga a realizar un análisis de cada caso en la relación médico-enfermo.

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 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.
- 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. *The 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. *NEJM*. 1992;326:1055–8.
- Heney D, Norfolk D, Wheeldon 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. *Investig New Drugs*. 1997;15:49–59.
- Kuhn A, Bijl M. Pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus. *Lupus*. 2008;17:389–93.
- Franz B, Fritzsche B, Rich A, Oberle N, Klemke CD, Sykora J, et al. Low number of regulatory T cells in skin lesions of patients with cutaneous lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;56:1910–20.
- Reefman E, Kuiper H, Limburg PC, Kallenberg CG, Bijl M. Type I interferons are involved in the development of UVB-induced inflammatory skin lesions in systemic lupus erythematosus (SLE) patients. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:11–8.
- Gilliam JN. The cutaneous signs of lupus erythematosus. *Cont Educ Fam Phys*. 1977;6:34–70.
- Walling HW, Sontheimer RD. Cutaneous lupus erythematosus. Issues in diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10:365–85.
- Rothfield N, Sontheimer RD, Berstein M. Lupus erythematosus: Systemic and cutaneous manifestations. *Clin Dermatol*. 2006;24:348–62.
- Werth VP. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2005;4:232–96.
- Baltaci M, Fritsch P. Histologic features of cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2009;8:467–73.
- Albrecht T, Taylor L, Berlin JA, Dulay S, Ang G, Fakharzadeh S, et al. The CLASI (cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index): An outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol*. 2005;125:889–94.

21. Callen JP. Management of «refractory» skin disease in patients with lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19:767–84.
22. Wu JJ, Huang DB, Pang KR, Hsu S, Tying SK. Thalidomide: Dermatological indications, mechanisms of action and side-effects. *Br J Dermatol*. 2005;153:254–73.
23. Housman TS, Jorizzo JL, McCarty MA, Grummer SE, Fleischer Jr AB, Sutej PG, et al. Low-dose thalidomide therapy for refractory cutaneous lesions of lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 2003;139:50–4.
24. Kyriakis KP, Kontochristopoulos CJ, Panteleos DN. Experience with low-dose thalidomide therapy in chronic discoid lupus erythematosus. *Int J Dermatol*. 2000;39:218–22.
25. Knop J, Bonsmann G, Happle R, Ludolph A, Matz DR, Mifsud EJ, et al. Thalidomide in the treatment of sixty cases of chronic discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 1983;108:461–6.
26. Sato EI, Assis LS, Lourenzi VP, Andrade LE. Long-term thalidomide use in refractory cutaneous lesions of systemic lupus erythematosus. *Rev Assoc Med Bras*. 1998;44:289–93.
27. Stevens RJ, Andujar C, Edwards CJ, Ames PR, Barwick AR, Khamashta MA, et al. Thalidomide in the treatment of the cutaneous manifestations of lupus erythematosus: Experience in sixteen consecutive patients. *Br J Rheumatol*. 1997;36:353–9.
28. Coelho A, Souto MID, Cardoso CRL, Salgado DR, Schmal TR, Waddington Cruz M, et al. Long-term thalidomide use in refractory cutaneous lesions of lupus erythematosus: A 65 series of Brazilian patients. *Lupus*. 2005;14:434–9.
29. Cuadrado MJ, Karim Y, Sanna G, Smith E, Khamashta MA, Hughes GR, et al. Thalidomide for the treatment of resistant cutaneous lupus: Efficacy and safety of different therapeutic regimens. *Am J Med*. 2005;118:246–50.
30. Duong DJ, Spigel GT, Moxley RT, Pincus SH, Gaspari AA. American experience with low-dose thalidomide therapy for severe cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 1999;135:1079–87.
31. Ordi-Ros J, Cortes F, Cucurull E, Mauri M, Buján S, Vilardell M. Thalidomide in the treatment of cutaneous lupus refractory to conventional therapy. *J Rheumatol*. 2000;27:1429–33.
32. 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.
33. Walchner M, Meurer M, Plewing G, Messer G. Clinical and immunological parameters during thalidomide treatment of lupus erythematosus. *In J Dermatol*. 2000;39:383–8.
34. Chen M, Doherty SD, Hsu S. Innovative uses of thalidomide. *Dermatol Clin*. 2010;28:577–86.
35. Gutierrez-Rodriguez O. Thalidomide: A promising new treatment for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1984;27:1118–21.
36. Calabrese L, Fleischer AB. Thalidomide current a potential clinical applications. *Am J Med*. 2000;108:487–95.
37. Lee SW, Park YB, Yang J, Park KH, Lee SK, Choi KH, et al. Attenuation of nephritis in lupus-prone mice by thalidomide. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:2131–40.
38. Moutsopoulos NM, Angeloy N, Sankar V, Leakan RA, Pillemer S, Wahl SM. Immunological consequences of thalidomide treatment in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:112–4.
39. Pillmer S, Leakan RA, Sankar V, Mnny J, Baum BJ, Smith J, et al. Prominent adverse effects of thalidomide in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2004;51:505–6.
40. Lin RJ, Curran JJ, Zimmernan TM, Song J, Niewold TB, Sweiss N. Lenalidomide for the treatment of cryoglobulinemia and undifferentiated spondyloarthropathy in a patient with multiple myeloma. *J Clin Rheumatol*. 2010;16:90–1.
41. Zeldis JB, Williams BA, Thomas SD, Elsayed ME. S.T.E.P.S.: A comprehensive program for controlling and monitoring access to thalidomide. *Clin Ther*. 1999;21:319–30.
42. Bennett CL, Schumock GT, Desai AA, Kwaan HC, Raisch DW, Newlin R, et al. Thalidomide-associated deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Am J Med*. 2002;113:603–6.
43. Piette JC, Sbai A, Francès C. Warning: Thalidomide-related thrombotic risk potentially concerns patients with lupus. *Lupus*. 2002;11:67–70.
44. Bastuji-Garin S, Ochonsky S, Bouche P, Gherardi RK, Duguet C, Djerradine Z, et al. Thalidomide Neuropathy Study Group. Incidence and risk factors for thalidomide neuropathy. A prospective study of 135 dermatologic patients. *J Invest Dermatol*. 2002;119:1020–6.
45. Ordi J, Cortes F, Martinez N, Mauri M, de Torres I, Vilardell M, et al. Thalidomide induces amenorrhea in patients with lupus disease. *Arthritis Rheum*. 1998;41:2273–5.
46. Shah A, Albrecht J, Bonilla-Martinez Z, Okawa J, Rose M, Rosenbach M, et al. Lenalidomide for the treatment of resistant discoid lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 2009;145:303–6.
47. Cortés-Hernández J, Avila G, Vilardell-Tarrés M, Ordi-Ros J. Efficacy and safety of lenalidomide for refractory cutaneous lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R265.
48. Braunstein I, Goodman NG, 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 lupusflare. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:571–82.