

TALIDOMIDA: REVISIÓN INTEGRAL DE UN FÁRMACO CONTROVERTIDO.

AUTORES: ANA ALICIA DE LA ROSA GONZÁLEZ, CAMILA DALAY GUERRERO MENDO, ESTEFANY GUADALUPE MENDIOLA RODRÍGUEZ

ESCUELA DE MEDICINA, DIVISION DE CIENCIAS DE LA SALUD.
UNIVERSIDAD ANAHUAC QUERETARO.

Resumen

La talidomida es un fármaco cuya historia marcó de manera profunda la regulación moderna de medicamentos. Introducida a finales de la década de 1950 como sedante e hipnótico de venta libre, rápidamente ganó popularidad debido a su aparente seguridad.

Sin embargo, su uso durante el embarazo provocó miles de casos de focomelia y otras malformaciones congénitas, convirtiéndola en uno de los mayores desastres farmacológicos del siglo XX. Este acontecimiento motivó cambios regulatorios globales que fortalecieron los requisitos de seguridad, farmacovigilancia y ensayos clínicos controlados.

A pesar de su pasado, la talidomida resurgió como molécula terapéutica gracias a la comprensión de sus efectos inmunomoduladores y antiangiogénicos.

Actualmente, su empleo está estrictamente regulado y se reserva para enfermedades específicas como el mieloma múltiple y el eritema nodoso leproso, bajo programas de control reproductivo obligatorios.

Su historia plantea dilemas éticos persistentes sobre responsabilidad médica, libertad de prescripción, transparencia de la industria farmacéutica y protección de poblaciones vulnerables. El caso de la talidomida continúa siendo un recordatorio esencial del equilibrio entre innovación terapéutica y seguridad del paciente.

Introducción

La talidomida es un fármaco que se desarrolló en Alemania en 1950, ya que el uso de barbitúricos para el tratamiento del insomnio durante esa época permitió descubrir sus efectos sedantes y antieméticos, con la ventaja de no producir los mismos efectos adversos y la dependencia que ocasionan los barbitúricos.

Así, se comercializó rápidamente en varios países a nivel mundial, aunque su contexto histórico ha sido considerado como uno de los periodos más trágicos en la historia de la medicina.

La talidomida fue introducida en el mercado en la década de 1950, y fue hasta la primera mitad de la década de 1960 que se descubrieron sus efectos teratogénicos en recién nacidos cuyas madres habían utilizado el medicamento; presentando malformaciones congénitas que afectaban principalmente al sistema óseo, causando focomelia, amelia y también a nivel del sistema cardiovascular, en la audición y la visión. Esto impactó en la percepción de la industria farmacéutica y en la ética de la práctica médica, pues se evidenció la necesidad de tener una regulación más estricta sobre los medicamentos en cuanto a las pruebas clínicas y evaluaciones que deben realizarse para garantizar su seguridad y eficacia antes de permitir su comercialización y uso humano.

En los últimos años, la talidomida ha vuelto a llamar la atención médica por su eficacia en

ciertas condiciones tales como el mieloma múltiple y eritema nudoso leproso.

Sin embargo, su uso es estrictamente controlado y regulado por los riesgos de efectos teratogénicos que pueden estar presentes cuando se utiliza en pacientes en edad fértil.

Mecanismo de acción

La talidomida es un fármaco que incorpora ciertas proteínas a la ubiquitina ligasa E3, lo que a su vez favorece la degradación del proteosoma. De este modo, la talidomida se une al cereblon (CRBN), lo que permite la interacción con los factores de transcripción IKZF y conduce a su ubiquitinación y degradación.

Aunque su mecanismo de acción es complejo, se han identificado cuatro mecanismos que explican la respuesta de este fármaco contra el mieloma múltiple:

1. Efecto contra las células tumorales en la etapa de crecimiento G1. Interrumpe el efecto antiapoptótico de BCL2, bloqueando la señalización NF- κ B e inhibe la producción de IL-6.
2. Inhibe la unión de las células tumorales a las células del estroma de la médula ósea por la reducción en la producción de IL-6.
3. Disminuye la producción de citocinas y factores de crecimiento, resultando en la disminución de la angiogénesis.
4. Aumenta la producción de citocinas de los linfocitos T como IL-2 y IFN- γ , lo que incrementa la funcionalidad citotóxica de linfocitos citolíticos.

La absorción de la talidomida es lenta e inconstante en el tubo digestivo. Su distribución ocurre mayormente en tejidos y órganos, pero no se une a las proteínas plasmáticas.

Se elimina en un tiempo medio de 6 horas por la hidrólisis espontánea en la orina, aunque el enantiómero S se elimina de forma más rápida que el R. La porción que no es absorbida, se elimina en las heces por un metabolismo mediado por CYP. No requiere ajuste renal en pacientes con insuficiencia renal.

Usos clínicos

Una de las enfermedades en las que se ha comprobado la eficacia de la talidomida es en el eritema nodoso leproso la cual es una reacción inmunomediada. La cual complica la lepra lepromatosa. La talidomida muestra su efectividad debido a su efecto en el TNF. De acuerdo a estudios en donde se compara su uso con placebo y otros diversos fármacos como lo son el ácido acetilsalicílico, pentoxifilina, entre otros.

La Talidomida debe administrarse a hombres y mujeres en fase posmenopáusica los cuales son dependientes de glucocorticoides.

Los expertos recomiendan solo administrar en Eritema nudoso leproso grave, la dosis recomendada es de 400 mg al día para controlar los síntomas, reduciendo la dosis a 300 mg al día lo más rápido que sea posible. Posteriormente, se reduce otra vez, administrando 100 mg al mes, el paciente debe estar estable con dosis muy bajas de fármaco, las cuales controlan su enfermedad en un tiempo de 2-3 meses.

La talidomida también es usada para enfermedades ulcerativas crónicas, como las aftas. Se trata de una enfermedad ulcerosa inflamatoria de causa desconocida, frecuente en la población general, pero que puede suponer un verdadero problema en pacientes infectados

por VIH debido a su cronicidad, el dolor asociado y el tiempo necesario para mejorar. Pueden dañar las membranas mucosas de la boca, el sistema digestivo y los genitales.

El tratamiento habitual es con corticoides tópicos y sistémicos. La talidomida también ha sido evaluada en esta entidad y demostró que a dosis de 200 mg diarios durante 4 semanas, el 90% de los pacientes con aftas lograron una remisión parcial o completa; algunos incluso resolvieron las lesiones en menos de una semana, pero el tiempo promedio es de tres y una media semana 20.

Otro estudio mexicano probó la eficacia de la talidomida y se obtuvieron efectos similares cuando se tomaron 400 mg durante la primera semana, seguidos de 200 mg diarios durante 7 semanas. Otras enfermedades en las cuales se ha descrito la eficacia de la talidomida son la artritis reumatoide, lupus eritematoso, Enfermedad de Behcet, entre otras.

Efectos adversos

La talidomida es un medicamento extremadamente peligroso para el desarrollo fetal.

Se estima que existe un riesgo del 10 al 50% de causar problemas en humanos cuando se usa durante el embarazo. Incluso una sola dosis de 50 mg en el primer trimestre puede causar graves anomalías, como la falta de extremidades (focomelia) o la ausencia de extremidades (amelia). También puede llevar a problemas en los huesos, órganos internos y la cara.

En términos de mortalidad, alrededor del 40% de las personas con defectos graves de órganos mueren.

Un efecto secundario común es la neuropatía periférica, que afecta a entre el 20% y el 50% de los pacientes. Esto se refiere a un daño en los nervios, principalmente los relacionados con la sensación. En cuanto a lo que se espera, varía: alrededor del 25% se recupera completamente cuando dejan de tomar el medicamento, el 50% sufre un daño nervioso que no se puede revertir y el 25% experimenta sensaciones anormales. Por eso, se necesita un seguimiento médico cercano, incluyendo pruebas de nervios.

Otros efectos secundarios comunes incluyen sentirse cansado, que ocurre en casi todos los pacientes, problemas para ir al baño, hinchazón en las extremidades, sequedad en la boca y nariz, somnolencia, náuseas y enrojecimiento de la piel.

Efectos menos comunes incluyen latidos del corazón lentos, bajos niveles de ciertas células sanguíneas, cambios en el ciclo menstrual y problemas de la glándula tiroides.

Se cree que hay un mayor riesgo de coágulos sanguíneos si se toma este medicamento junto con quimioterapia para tratar el mieloma múltiple.

En términos de seguridad, este medicamento sólo se debe usar en pacientes con problemas graves que afecten seriamente su calidad de vida y cuando otros tratamientos no han funcionado.

Los pacientes deben dar su consentimiento informado antes de comenzar el tratamiento y deben usar métodos anticonceptivos estrictos. Se deben hacer pruebas de nervios al principio y durante el tratamiento, y si aparece daño

nervioso, se debe suspender el medicamento de inmediato. Para reducir la somnolencia diurna, se toma por la noche antes de acostarse.

Contraindicaciones

Como contraindicaciones para la administración de la talidomida están las mujeres embarazadas o en edad fértil por los efectos teratogénicos que ocasiona, tales como focomelia, amelia, otras malformaciones de órganos internos, y la afectación a la audición y visión.

Por otro lado, se contraindica también si existe hipersensibilidad al medicamento, pacientes que son intolerantes a la lactosa, deficiencia de la lactasa LAPP o problema de absorción de la misma pueden reaccionar mal al medicamento ya que la cápsula contiene lactosa, y pacientes con neuropatía periférica o neutropenia.

Usos en dermatología

El uso de la talidomida en la dermatología ha sido de gran importancia ya que tiene la habilidad de reducir la concentración del factor de necrosis tumoral alfa, al igual que su capacidad de inmunomodulación y propiedades antiangiogénicas.

Después de haber sido retirado del mercado por un tiempo, hoy en día es parte del tratamiento para el eritema nudoso leproso, mieloma múltiple y síndrome mielodisplásico.

En dermatología se ha concentrado su uso solamente al eritema nodoso leproso, el cual demostró reaccionar de manera positiva ante la administración de talidomida. El uso recomendado de la talidomida para el eritema nodoso leproso es de 100 mg al día por 2 semanas. Se ha documentado la mejoría que se ve en las lesiones cutáneas tras la administración del tratamiento del 5o al 7mo día esperando la desaparición de las lesiones a partir de la segunda semana.

Nuevos usos terapéuticos

En la actualidad, y debido al contexto histórico, desde la creación de la talidomida y el impacto que ocasionaron sus efectos teratogénicos, no hay estudios recientes sobre posibles nuevos usos de la talidomida.

Usos no dermatológicos

Además de los usos dermatológicos, al ser inmunomodulador, la talidomida también es usada para tratar el mieloma múltiple y el síndrome mielodisplásico para reforzar el sistema inmune. Las dosis usadas para el tratamiento de mieloma múltiple con talidomida es de 100-400 mg diario vía oral por ciclos de mínimo 3 meses o 200 mg en mantenimiento en combinación con dexametasona.

En el síndrome mielodisplásico, la talidomida no es el tratamiento de primera línea según las guías de práctica clínica; sin embargo, si se usan en caso de que no haya respuesta con el tratamiento de primera línea como la ciclofosfamida.

Conclusión

La talidomida representa uno de los capítulos más complejos y aleccionadores de la historia médica moderna.

Su tragedia inicial reveló la necesidad de establecer marcos regulatorios más estrictos y una vigilancia farmacológica robusta, transformando para siempre la evaluación de seguridad en medicamentos. A pesar de su pasado, la creciente comprensión de su mecanismo de acción —particularmente su unión a cereblon, su modulación inmunológica y su papel antiangiogénico— ha permitido recuperar su utilidad en enfermedades específicas donde otros tratamientos son insuficientes, como el eritema nodoso leproso, el mieloma múltiple y otras afecciones ulcerativas crónicas.

No obstante, su uso continúa condicionado por un riesgo teratogénico extremadamente elevado y por efectos adversos como la neuropatía periférica, que requieren un seguimiento estrecho, cribado sistemático y un compromiso estricto con estrategias anticonceptivas.

La talidomida, hoy más que nunca, debe considerarse un fármaco reservado para situaciones clínicas cuidadosamente seleccionadas, donde su beneficio potencial supera claramente sus riesgos.

A manera de síntesis, la historia de la talidomida ilustra cómo un medicamento puede pasar de ser símbolo de tragedia a herramienta terapéutica útil, siempre que su empleo se realice bajo protocolos rigurosos, supervisión especializada y una evaluación ética constante que priorice la seguridad del paciente.

Referencias

1. Chávez Viamontes JÁ, Quiñones Hernández J, Bernárdez Hernández O. Talidomida, contextos históricos y éticos. *Human Med*. 2009;9(3):1–8.
2. Wellstein A, Giaccone G. Inhibidores de la proteína cinasa y moléculas pequeñas dirigidas a esta vía. En: Brunton LL, Knollman BC, editores. *Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 14a ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2022. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3218§ionid=274392822>
3. Lake DF, Briggs AD. *Inmunofarmacología*. En: Katzung BG, Vanderah TW, editores. *Farmacología básica y clínica*. 15a ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2021. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3038§ionid=256843782>
4. Hussain K, Patel P, Roberts N. The role of thalidomide in dermatology. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47(4):667–74. doi:10.1111/ced.15019
5. Sheau WT. Rediscovering thalidomide: lessons learnt and evolving indications [Internet]. *Figshare*; 2023 Aug 3. Disponible en: https://repository.rcsi.com/articles/journal_contribution/Rediscovering_thalidomide_lessons_learnt_and_evolving_indications/23676336
6. Ordi-Ros J, Cosiglio FJ. Indicaciones terapéuticas actuales de la talidomida y la lenalidomida. *Med Clin (Barc)*. 2014;142(8):360–4. doi:10.1016/j.medcli.2013.04.038
1. López JNR. ¿Una nueva oportunidad para la Talidomida? Academia de Ciencias de la Región de Murcia [Internet]. s.f. [consultado 2025 Feb 17]. Disponible en: <https://www.um.es/acc/una-nueva-oportunidad-para-la-talidomida/>
2. Papaseit E, García-Algar O, Farré M. Talidomida: una historia inacabada. *An Pediatr (Barc)*. 2013;78(5):283–7.
3. Romaguera C. Estudio sobre la utilización de la talidomida desde los trágicos años sesenta hasta la actualidad: análisis desde la perspectiva legal y ética [Internet]. Barcelona: Universidad de Barcelona; 2012. Disponible en: http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/32366/1/Romaguera_TFG_2012.pdf
4. Vázquez S. La catástrofe de la talidomida en el cincuentenario de su comercialización. Principado Asturias. 2009;1:34–7.
5. Vargesson N. Thalidomide embryopathy: an enigmatic challenge. *ISRN Dev Biol*. 2013;2013:1–18.