

## Talidomida, revisión: uso clínico y actualización

### Thalidomide, review: clinical use and update

Víctor Fernando Muñoz-Estrada<sup>1</sup>, Edwin Daniel Maldonado-Domínguez<sup>2</sup>, Wendoline Almeida-Vega<sup>2\*</sup>, Lariza Meza-Machado<sup>2</sup>

1. Médico adscrito al servicio de Dermatología y Micología del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Hospital Civil de Culiacán, UAS.
2. Médico residente de Dermatología y Micología del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Hospital Civil de Culiacán, UAS.

\***Autor de correspondencia:** Dra. Wendoline Almeida Vega

Domicilio: Calle Eustaquio Buelna No. 91, Colonia Gabriel Leyva C.P. 80030 Culiacán, Sinaloa

Tel. (668) 256172 Correo: [wendoline.av@gmail.com](mailto:wendoline.av@gmail.com)

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v14.n3.009>

Recibido 23 de abril 2024, aceptado 20 de junio 2024

#### RESUMEN

La talidomida es un fármaco con una historia impactante en la medicina y que causó desastres en gran parte de la población, ya que fue administrada a las personas incorrectas, sin embargo, a lo largo del tiempo se ha reposicionado y en la actualidad se utiliza en múltiples patologías dermatológicas, con resultados terapéuticos excelentes debido a sus propiedades antiinflamatorias, antiangiogénicas e inmunomoduladoras. El objetivo de esta revisión es describir la historia, farmacología, mecanismo de acción, indicaciones en Dermatología y efectos adversos de la talidomida. Obteniendo como resultado que la talidomida tiene múltiples indicaciones en enfermedades dermatológicas así como en otras áreas de la salud.

**Palabras clave:** Talidomida, dermatología, mecanismo de acción.

#### ABSTRACT

Thalidomide is a drug with a shocking history in medicine and that caused disasters in a large part of the population, since it was administered to the wrong people, however, over time it has been repositioned and is currently used in multiple dermatological pathologies, with excellent therapeutic results due to its anti-inflammatory, antiangiogenic and immunomodulatory properties. The objective of this review is to describe the history, pharmacology, mechanism of action, indications in dermatology and adverse effects of thalidomide.

**Keywords:** Thalidomide, dermatology, mechanism of action.

#### Introducción

En 1954, la compañía farmacéutica alemana Grunenthal desarrolló la talidomida como un fármaco antiemético para el embarazo, que no mostró teratogenicidad cuando se probó en roedores y fue utilizado en más de 40 países.<sup>1</sup> Sin embargo, a principios de los años 60s se empezó a documentar que cuando las mujeres embarazadas tomaban talidomida los fetos sufrían

graves problemas del desarrollo como malformaciones de las extremidades.<sup>2</sup> Para entonces, habían nacido entre 5,000 y 6,000 bebés de 46 países con diversas deformidades externas e internas, incluidas focomelia, sordera, parálisis facial y oculomotora, por lo que en 1961 fue retirada del mercado.<sup>3</sup>

En 1965 se descubrió que la talidomida era eficaz para tratar el eritema nudoso leproso (ENL)<sup>4</sup> y con el tiempo también demostró su utilidad en

otras patologías dermatológicas y no dermatológicas. La actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora de la talidomida se deben principalmente a su capacidad para bloquear la liberación del factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) por parte de los monocitos,<sup>5</sup> por lo que desde entonces se ha utilizado para enfermedades que tienen un origen autoinmune o inflamatorio.

En la actualidad, se sabe que la talidomida tiene múltiples acciones en el cuerpo, posee acciones antiangiogénicas, antiinflamatorias e inmunomoduladoras y ahora se usa con éxito para tratar una amplia gama de afecciones clínicas, incluidos algunos cánceres, mieloma múltiple, ENL<sup>19</sup> y, además, recientemente sus acciones antiinflamatorias la han convertido en una terapia potencial para tratar el daño pulmonar inducido por la COVID-19.<sup>20</sup>

## Historia

La historia de la talidomida comenzó en 1953 cuando fue sintetizada por Wilhem Kunz, durante la búsqueda de nuevos antibióticos. Su equipo de trabajo no encontró los resultados deseados y fue cedida al laboratorio alemán Grünenthal en 1954, quién desarrolló el fármaco como un sedante no barbitúrico que fue aprobado para su comercialización en Alemania en 1957.<sup>6</sup> Grünenthal había realizado experimentos con roedores los cuales, años después, se demostró que tenían menor sensibilidad a

los efectos teratogénicos de la talidomida.<sup>7</sup> Fue así como se introdujo en el mercado europeo el 1 de Octubre de 1957 para el tratamiento de la ansiedad, el insomnio, las náuseas y los vómitos en mujeres embarazadas, porque no producía adicción y carecía de los efectos adversos de los barbitúricos.<sup>8</sup>

En 1959 se comercializaba ya en 48 países de Europa y África, así como en Japón, Australia y Canadá, y después en otros países de América del Sur, especialmente en Brasil.<sup>9</sup> Sin embargo, a finales de ese año, empezaron a surgir reportes de efectos secundarios tipo polineuritis, con parestesias en piernas y manos tras la ingesta durante meses, con afectación sensorial y motora, motivo por el que los Estados Unidos fue uno de los pocos países que no permitió la venta de este medicamento, bajo la recomendación de Frances Kelsey, investigadora de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés).<sup>10</sup>

A finales de los años 50s y principios de los 60s, en Alemania, se observó un aumento de la incidencia de recién nacidos con extremidades acortadas y malformadas, sin sospechar inicialmente la causa.<sup>6</sup> Unos meses después, W. Lenz y W.G. McBride tuvieron éxito en la identificación del agente teratógeno y la talidomida fue retirada del mercado en Alemania el 27 de Noviembre de 1961.<sup>11</sup>

Las alteraciones más evidentes que observaron consistían en el acortamiento o desaparición de

los elementos proximales de las extremidades, pero con persistencia de las manos, pies y dedos. A esto se le nombró "focomelia", por su similitud con la foca, el mamífero marino. Se estimó que más de 10,000 niños en el mundo nacieron con malformaciones, aunque la cifra exacta no ha sido determinada.<sup>6</sup>

En 1965 el médico israelí Jacob Sheskin descubrió fortuitamente un nuevo uso para el medicamento. Utilizando talidomida por sus propiedades sedantes, Sheskin trató a un paciente por insomnio que además tenía eritema nudoso leproso (reacción leprosa tipo II). El paciente no sólo pudo dormir, sino que después de 3 días de terapia sus síntomas desaparecieron y sus lesiones cutáneas sanaron.<sup>12</sup> Sheskin amplió su investigación y encontró respuestas similares en cinco pacientes más; siguió un estudio doble ciego y pronto se reconoció que la talidomida era un agente eficaz en el tratamiento del ENL.<sup>13</sup> Este hallazgo dio lugar a la investigación sobre otras posibilidades terapéuticas del fármaco y en 1979 se empezó a utilizar para el tratamiento del síndrome Behçet, con buenos resultados.<sup>14</sup>

Durante la década de 1980 y principios de 1990, se descubrió que la talidomida era un tratamiento eficaz para algunas enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide y enfermedad crónica de injerto contra huésped.<sup>15,16</sup>

En 1998 fue aprobado para el tratamiento del ENL por la FDA en los Estados Unidos.<sup>1</sup> Ese

mismo año se implementó el Sistema para la Educación y Seguridad en la Prescripción de Talidomida (STEPS), un sistema que exige estrictos requisitos de seguridad para controlar la prescripción, dispensación y uso del medicamento.<sup>17</sup> Las investigaciones sobre la talidomida continuaron y en 1999, la talidomida se evidenció como un tratamiento efectivo en el mieloma múltiple.<sup>18</sup>

### Farmacocinética

La talidomida (alfa-N-phthalimido-glutarimida o N-[2,6-dioxo-3-piperidil]-ftalimida) es un compuesto racémico neutro derivado del ácido glutámico que está conformada por un anillo de levo-phthalimida y un anillo de dextro-glutarimida (Figura 1). Es una mezcla racémica de dos enantiómeros: la S-Talidomida y la R-Talidomida. Su efecto teratogénico e inmunomodulador se atribuye al enantiómero S mientras que el enantiómero R causa sedación. La edad y el sexo no tienen ningún efecto sobre la farmacocinética de la talidomida y el efecto de los alimentos es mínimo.<sup>21</sup> La talidomida se absorbe lentamente después de la administración oral; los niveles máximos en la sangre se alcanzan en 2 a 6 horas y se estima que su biodisponibilidad oscila entre el 67% y el 93%.<sup>22,23</sup> El fármaco se distribuye ampliamente por los fluidos y tejidos corporales, con concentraciones más altas en la piel y los riñones. Es liposoluble y atraviesa fácilmente la barrera placentaria.<sup>24</sup>

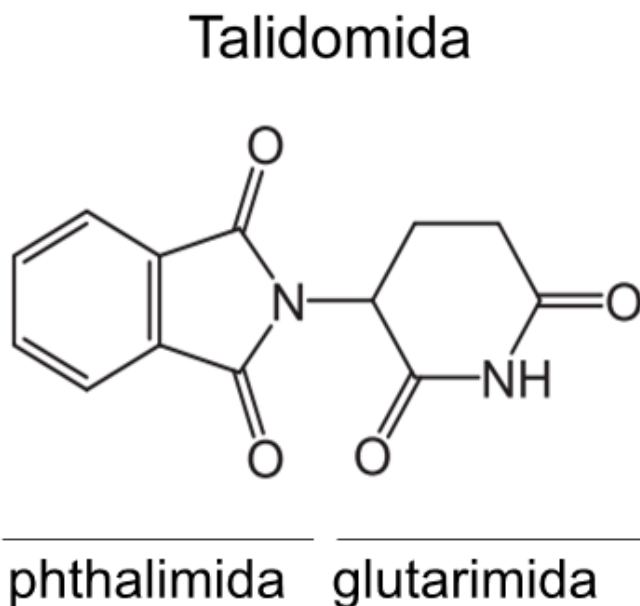
Más del 90% de la droga absorbida es excretada en la orina y las heces en las primeras 48 horas.<sup>21</sup> Debido a que la talidomida no se metaboliza principalmente por el sistema enzimático del citocromo P450, es poco probable que interactúe con medicamentos metabolizados por esta enzima.<sup>25</sup> Sin embargo, la talidomida se hidroliza en numerosos productos excretados por vía renal que se excretan pasivamente, por lo que no se espera que su farmacocinética cambie en pacientes con insuficiencia hepática o renal.<sup>21</sup> La talidomida puede aumentar los efectos sedantes del alcohol, la reserpina, los barbitúricos y la clorpromazina. Al ser insoluble en etanol y agua, no se dispone de ninguna preparación parenteral.<sup>12</sup>

## Dosis

Es variable dependiendo de la patología, pero se han demostrado respuestas clínicas desde los 50 hasta 1200 mg. La dosis debe iniciarse con 100 a 200 mg al día, generalmente administrados por la noche como dosis única, debido a sus propiedades sedantes. La dosificación dividida no tiene ningún beneficio adicional con respecto al perfil de toxicidad.<sup>26</sup>

## Mecanismos de acción

La talidomida es conocida por sus propiedades antiinflamatorias, antiangiogénicas e inmunomoduladoras.<sup>27</sup> En 1991, se descubrió que la talidomida inhibía la síntesis del factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).<sup>28</sup> El TNF- $\alpha$  favorece la permeabilidad vascular lo que incrementa el reclutamiento de células inflamatorias, inmunoglobulinas y complemento, además de activar a los linfocitos T y B. Al reducir el TNF- $\alpha$ , la talidomida es un tratamiento eficaz para enfermedades inflamatorias como el ENL y el lupus eritematoso. La talidomida inhibe la producción de TNF- $\alpha$  en monocitos humanos al mejorar la degradación de su ARNm, cambiando la vida media de 30 a 17 minutos en presencia del fármaco.<sup>5</sup> La inhibición de la activación de los monocitos favorece la reducción de otras citocinas inflamatorias como interleucinas (IL) 4, IL-5, IL-



**Figura 1.** Estructura química de la talidomida.

13 e IL-17.<sup>29</sup> También puede modular otras citocinas inflamatorias como IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 e interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ).<sup>30</sup>

#### Efecto antiangiogénico

En 1994 se descubrió el efecto antiangiogénico de la talidomida.<sup>31</sup> Utilizando un modelo de conejo, se demostró que la talidomida podría inhibir el factor de crecimiento de fibroblastos y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) inducidos durante la angiogénesis. Debido a sus efectos antiangiogénicos, la talidomida puede alterar el desarrollo fetal en mujeres embarazadas, lo que provoca deformidades fetales. Sin embargo, al mismo tiempo este efecto es uno de los mecanismos de su actividad antitumoral.<sup>32</sup>

Efecto inmunomodulador: dentro de la respuesta inmune normal, la activación de los linfocitos T por las células presentadoras de antígenos (CPA) requiere de la interacción del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (CMH II) con el receptor de linfocitos T (TCR) y otras moléculas secundarias como B7 (en las CPA) con CD28 (en los linfocitos T).<sup>33</sup> Hasta el momento, los efectos inmunomoduladores de la talidomida son poco entendidos. En 1998 se descubrió que la talidomida podía co-estimular a los linfocitos T de forma independiente a la interacción entre las moléculas B7 y CD28.<sup>34</sup> También se ha demostrado que la talidomida tiene efecto

en las enfermedades mediadas por una respuesta Th1 ya que mantiene un equilibrio entre una respuesta Th1 y Th2.<sup>35</sup> Además, en 2010, se descubrió que el cereblon (CRBN) era la principal proteína objetivo de la talidomida.<sup>36</sup> CRBN se considera un objetivo directo primario tanto para la actividad anticancerígena como para la teratogenicidad del fármaco. CRBN funciona como un receptor de sustrato único del complejo de ubiquitina ligasa 4 (CRL4) que participa en funciones como la regulación del ciclo celular, la transducción de señales, la regulación transcripcional, la respuesta al daño del ADN, la supresión de tumores y el desarrollo embrionario, lo que produce algunos de sus múltiples efectos beneficiosos y/o teratogenicidad.<sup>37</sup> La unión de CRBN con CRL4 reduce los niveles de ciertos factores de crecimiento de fibroblastos que regulan el crecimiento de las extremidades y otros grupos celulares.<sup>38</sup>

Debido a las diferentes propiedades que tiene la talidomida (sedante no barbitúrico, antiinflamatorio, inhibidor de la síntesis del TNF- $\alpha$  y de la angiogénesis), se utiliza con eficacia terapéutica para diferentes trastornos no dermatológicos como la enfermedad de Chron,<sup>39</sup> mieloma múltiple,<sup>40</sup> estomatitis aftosa recurrente,<sup>41</sup> neoplasias malignas cerebrales primarias,<sup>42</sup> síndrome de emaciación relacionado con el VIH,<sup>43</sup> sarcoma de Kaposi,<sup>44</sup> telangiectasia hemorrágica hereditaria,<sup>45</sup> entre otros.

Recientemente, se han desarrollado varios derivados de la talidomida como fármacos inmunomoduladores. Entre ellos, la lenalidomida y la pomalidomida han recibido aprobación en el tratamiento de cáncer como mieloma múltiple, linfoma de células del manto, leucemia mieloide aguda y carcinoma hepatocelular, además de trastornos autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico y enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>46</sup>

### **Indicaciones**

En los Estados Unidos, el tratamiento de enfermedades malignas como el mieloma múltiple y los tumores de órganos sólidos representó casi el 90% de las prescripciones de talidomida entre 2001 y 2004.<sup>47</sup>

En Dermatología, la talidomida se prescribe a menudo como último recurso para enfermedades inflamatorias que no responden a la terapia convencional.<sup>47</sup> A continuación se enlistan algunas de las enfermedades cutáneas en las que se ha utilizado:

### **Eritema nudoso leproso**

El ENL forma parte de las reacciones tipo II que ocurre como una complicación inmunológica de la lepra multibacilar y se caracteriza por la formación de nudosidades dolorosas y compromiso sistémico. La reacción se presenta por la

formación de complejos antígeno-anticuerpo y altas concentraciones del TNF- $\alpha$ ,<sup>48</sup> que es inhibida por la talidomida, lo que la hace muy eficaz para el tratamiento de esta complicación.<sup>49</sup> Sheskin informó por primera vez la respuesta del ENL a la talidomida en 1965,<sup>4</sup> que es la única indicación aprobada por la FDA de Estados Unidos para la talidomida actualmente.<sup>49</sup> La talidomida se utilizó para tratar ENL en un grupo de pacientes en 1965, en una dosis de 300 mg al día. Esto llevó a más estudios, incluido un estudio doble ciego, que informó una tasa de respuesta del 92% con la talidomida (en comparación con el 27% en el grupo de placebo).<sup>13</sup> Un ensayo doble ciego posterior de la OMS que comparó la talidomida con el ácido acetilsalicílico demostró que la talidomida era casi dos veces más efectiva para provocar la regresión de las lesiones cutáneas, lo que a menudo resultaba en una mejoría clínica dentro de las primeras 24 a 48 horas.<sup>50</sup> En estudios posteriores, se observaron respuestas en 70 a 80% de los pacientes tratados con talidomida versus 25% en otros ensayos controlados con placebo, y las dosis de mantenimiento de 25 a 100 mg por día han demostrado ser igualmente eficaces después de controlar los síntomas iniciales.<sup>51</sup> Los resultados de un estudio retrospectivo con más de 4000 pacientes con esta afección y tratados con talidomida mostraron que el 99% de las personas respondieron al tratamiento con talidomida en 24 a 48 horas.<sup>52</sup>

Por lo tanto, la talidomida es el tratamiento de primera línea para el ENL sintomático de moderado a grave,<sup>51</sup> con respuesta clínica más rápida, menos recaídas y un periodo de remisión más largo comparado con los esteroides.<sup>53</sup>

### **Prúrigo actínico**

El prurigo actínico es una fotodermatosis que se caracteriza por lesiones papulonodulares intensamente pruriginosas, que afectan principalmente, pero no exclusivamente, las zonas expuestas al sol. En un estudio de 1973, 34 pacientes con prurigo actínico fueron tratados con 300 mg de talidomida al día; 32 pacientes mostraron mejoría clínica en una media de 50 días. Cuando se retiró la talidomida, los pacientes tuvieron recaída.<sup>54</sup> Otros estudios han mostrado resultados similares, con dosis iniciales de 50 a 200 mg y una gran proporción de pacientes que requirieron dosis de mantenimiento de 50 a 100 mg semanales.<sup>55</sup>

### **Prúrigo nodular**

El prurigo nodular es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica y recalcitrante caracterizada por la presencia de nódulos pruriginosos. Se desconoce la patogénesis exacta de la enfermedad, aunque existe una desregulación inmune y neural.<sup>56</sup> Esto hace que el tratamiento del prurigo nodular sea difícil y los pacientes

suelen ser refractarios a numerosos tratamientos antes de encontrar una solución eficaz. La talidomida a dosis de 50-100 mg/día durante varios meses proporciona un tratamiento alternativo eficaz.<sup>57</sup> Se ha demostrado que sus propiedades antipruriginosas y antiinflamatorias alivian el prurito crónico.<sup>58</sup> Andersen y colaboradores reportaron una mejoría en 73.8% (31/42) pacientes con prurigo nodular refractario a múltiples terapias, tratados con un promedio de 100 mg de talidomida por 105 semanas.<sup>59</sup> Por lo que la talidomida pudiera ser una terapia eficaz para los casos de prúrigo nodular refractarios.

### **Estomatitis aftosa**

El efecto beneficioso de la talidomida en las aftas mucocutáneas y la estomatitis aftosa se ha demostrado en varios estudios.<sup>14,60</sup> Un ensayo clínico aleatorizado de 100 mg de talidomida versus placebo por 2 meses en pacientes con estomatitis aftosa grave de >6 meses de evolución, mostró una remisión completa en el 43.8% del grupo de talidomida comparado con el 8.2% del grupo placebo.<sup>61</sup> Deng y colaboradores demostraron que una dosis de mantenimiento de 25 mg por 8 semanas puede reducir el número de recaídas en pacientes con estomatitis aftosa recurrente.<sup>62</sup> Las úlceras aftosas suelen curarse por sí solas y la talidomida debe reservarse sólo para los casos más graves o recalcitrantes.

## Lupus eritematoso discoide

El lupus eritematoso discoide (LED), una forma de lupus cutáneo crónico, se caracteriza por placas que, en ausencia de tratamiento temprano, pueden dejar cicatrices desfigurantes y atrofia cutánea.<sup>63</sup> La primera línea de tratamiento para LED incluye fármacos antimaláricos y/o esteroides tópicos. Aunque la mayoría de los pacientes responden a este régimen, hasta el 45% de los casos son refractarios.<sup>64</sup> En 1983 se observó por primera vez una rápida mejoría de las lesiones de 2 pacientes con LED utilizando talidomida como tratamiento.<sup>65</sup> Desde entonces, más estudios han demostrado su eficacia en LED.<sup>66-68</sup> La talidomida podría actuar como un agente antiinflamatorio al inhibir la producción del TNF- $\alpha$  que es esencial para la activación de linfocitos T y B. También puede reducir citocinas presentes en las lesiones de LED, como IL-8 e IL-12, y como resultado, disminuir el reclutamiento de células inmunes en el sitio de lesión. La eficacia de la talidomida es del 80-90% de acuerdo a diversos estudios.<sup>69,70</sup> La mejoría clínica se observa en las primeras 2 semanas de tratamiento, con una respuesta completa entre las primeras 4 a 8 semanas.<sup>35</sup> Aunque ningún estudio ha establecido una dosis de inducción y mantenimiento para el control de las lesiones, los diferentes estudios han utilizado entre 100 y 400 mg/día.<sup>71</sup> La recaída puede ocurrir en un 70% de los casos al disminuir la dosis o suspender el tratamiento, por lo

que se puede indicar una dosis de mantenimiento de 50 mg/día o en días alternos para mantener la remisión.<sup>72</sup> A pesar de la eficacia de la talidomida en el LED, su uso es limitado porque no se han realizado ensayos clínicos a gran escala y debido a los eventos adversos graves que incluyen teratogenicidad, neuropatía periférica y eventos trombóticos, por lo que no se considera tratamiento de primera línea.<sup>35</sup>

## Síndrome de Behçet

El síndrome de Behçet es una vasculitis sistémica de etiología desconocida. Se caracteriza por lesiones mucocutáneas recurrentes y manifestaciones oculares, neurológicas y gastrointestinales<sup>73</sup>. Las lesiones orales y genitales del síndrome de Behçet mejoraron después del tratamiento con talidomida (100 mg o 300 mg) versus placebo en un ensayo controlado aleatorio en 96 pacientes, con respuestas completas reportadas en siete de 63 participantes. Por lo general, las lesiones orales sanaron en 3 a 4 semanas, pero las recurrencias fueron comunes después de suspender el tratamiento.<sup>74,75</sup> Saylan y Saltik informaron que 400 mg/día de talidomida durante los primeros 5 días, seguidos de 200 mg/día durante los siguientes 15 a 60 días, resolvieron las lesiones orales y genitales en 22 pacientes con enfermedad de Behçet.<sup>76</sup> Por lo que la talidomida podría considerarse como opción para terapia de segunda línea.



## Eritema multiforme

El eritema multiforme es una reacción inmune-mediada que se caracteriza clínicamente por lesiones en diana que se presentan simétricamente en las extremidades (especialmente en las superficies extensoras) y se diseminan centripetamente.<sup>77</sup> Conejo-Mir y colaboradores reportaron dos casos de eritema multiforme persistente con supresión total de la enfermedad después del uso de talidomida.<sup>78</sup> Roux y colaboradores reportaron remisión completa en el 66% (23/35) después de 6 meses de tratamiento continuo,<sup>79</sup> por lo que la talidomida podría considerarse una opción como terapia de segunda línea en eritema multiforme recurrente o persistente.

## Sarcoidosis cutánea

La talidomida puede utilizarse como fármaco alternativo para casos crónicos de sarcoidosis cutánea resistente a la terapia convencional, ya que inhibe el IFN- $\gamma$ , el TNF- $\alpha$ , IL-12 e incrementa la IL-2 que contrarresta los efectos del IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ . Sin embargo, su empleo es controvertido, ya que algunos estudios han mostrado una reducción en el tamaño del granuloma y el grosor de las lesiones después del tratamiento,<sup>80,81</sup> pero otros, como el estudio de Droitcourt y colaboradores, no reportó mejoría de las lesiones cutáneas después de 3 meses de tratamiento con 100 mg de talidomida.<sup>82</sup>

## Pioderma gangrenoso

El pioderma gangrenoso es un trastorno cutáneo ulceroso, doloroso y no infeccioso que se incluye en el espectro de las dermatosis neutrofílicas.<sup>83</sup> Múltiples estudios de casos sugieren que la talidomida puede ser útil, a dosis de 100–400 mg/día, cuando otros tratamientos han fallado o la enfermedad es refractaria, aunque se requiere un tratamiento prolongado para prevenir recaídas.<sup>84,85</sup>

## Xantogranuloma necrobiótico

El tratamiento con talidomida para el xantogranuloma necrobiótico se ha reportado en algunos informes de casos. En el primer caso publicado, las úlceras respondieron parcialmente a 200 mg una vez al día, agregándose al tratamiento etretinato después de 3 meses, sin embargo, presentó recaída a los 6 meses.<sup>86</sup> Un segundo caso informó resolución completa con talidomida (200 mg/día) y dexametasona en pulsos concomitante, con respuesta sostenida a los 3 años.<sup>87</sup> Se requieren más estudios para determinar la utilidad de la talidomida en el xantogranuloma necrobiótico.

## Necrobiosis lipoídica

Un caso de necrobiosis lipoídica que no respondió al tratamiento convencional se trató con talidomida (150 mg/día). Cuatro meses después

del inicio del tratamiento, hubo mejoría clínica en todas las lesiones y la talidomida se redujo gradualmente a 50 mg al día, sin nuevas recurrencias después de 2 años de terapia como mantenimiento.<sup>88</sup> En otro reporte de caso, Shah utilizó talidomida para tratamiento de necrobiosis lipoidica ulcerosa refractaria en una paciente diabética con buena respuesta después de 12 semanas con 100 mg de talidomida.<sup>89</sup> Debido a la poca información en la literatura, se requieren más estudios para confirmar la eficacia de la talidomida en la necrobiosis lipoidica.

### **Pénfigo paraneoplásico**

El pénfigo paraneoplásico es una enfermedad ampollosa autoinmune rara asociada con una neoplasia maligna subyacente. El tratamiento actual de primera línea son los corticosteroides sistémicos después de la extirpación o el control del tumor. Otras opciones terapéuticas incluyen inmunosupresores, plasmaféresis, inmunoféresis, inmunoglobulina intravenosa y productos biológicos como rituximab.<sup>90</sup> En un estudio de 14 pacientes con pénfigo paraneoplásico, Wang y colaboradores reportaron que, después del tratamiento del tumor asociado, 7 pacientes (58%) tuvieron una remisión completa de la enfermedad después de la administración de la talidomida (75-100 mg/día) combinado con prednisona oral, por lo que puede ser otra opción efectiva, segura y económica para estos pacientes.<sup>91</sup>

### **Sarcoma de Kaposi**

En 1996 se reportó el caso de una paciente de 14 años, VIH positiva, con sarcoma de Kaposi que fue tratada con talidomida por úlceras orales y que mejoró de las lesiones cutáneas.<sup>92</sup> Debido a que la talidomida inhibe el TNF- $\alpha$  y tiene efectos antiangiogénicos, el fármaco se investigó más a fondo en el tratamiento del sarcoma de Kaposi. En un estudio de fase II, Fife y colaboradores trataron a 17 pacientes VIH positivos con sarcoma de Kaposi cutáneo con talidomida (100 mg cada noche durante 8 semanas) de los cuales 35% (6/17) lograron una respuesta parcial.<sup>93</sup> Un estudio posterior, en el que 20 pacientes con sarcoma de Kaposi asociado a SIDA fueron tratados con una dosis inicial de 200 mg/día y una dosis máxima de 1000 mg/día, mostró una respuesta parcial en el 47%, con una dosis media de respuesta de 500 mg/día por una media de 19.9 semanas.<sup>94</sup> Por lo tanto, la talidomida podría considerarse otra opción terapéutica en el manejo del sarcoma de Kaposi, aunque las dosis no están establecidas.

### **Necrólisis epidérmica tóxica**

En la patogenia del síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) está involucrado el TNF- $\alpha$ ; es por esto que en 1998 se llevó a cabo un ensayo clínico con talidomida que tuvo que ser suspendido antes de tiempo

por exceso de mortalidad en el grupo de talidomida, por lo que su uso no está recomendado en pacientes con NET.<sup>95</sup>

### **Liquen plano**

Existen informes de casos que describen resultados favorables con la terapia con talidomida en pacientes con liquen plano grave y refractario, especialmente para las formas erosivas. Los regímenes de tratamiento varían de 25 a 300 mg/día durante diferentes duraciones.<sup>96,97</sup> También se observó que la talidomida mejoró un caso de liquen plano pilaris recalcitrante.<sup>98</sup>

### **Enfermedad injerto contra huésped**

La talidomida se ha examinado como agente terapéutico en la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) tanto aguda como crónica, y se ha explorado como un posible medicamento profiláctico<sup>12</sup>. En 1988, un informe de caso describió la talidomida que condujo a la resolución de la EICH aguda después de un alotrasplante de médula ósea.<sup>99</sup> Veintitrés pacientes con EICH crónica refractaria y 21 pacientes con EICH crónica de alto riesgo fueron tratados con 200 mg de talidomida cuatro veces al día. Catorce pacientes lograron una respuesta completa y 12 tuvieron una respuesta parcial; la supervivencia global fue del 64%. Se produjo neuropatía en el 9% de los pacientes tratados, y

más del 90% presentó sedación como efecto adverso.<sup>16</sup>

### **Condiciones esclerosantes: esclerodermia, escleromixedema.**

Tras el éxito en el tratamiento de la EICH, se utilizó la terapia con talidomida en 11 pacientes con esclerodermia. Se observó repigmentación de la piel, curación de úlceras digitales, crecimiento del cabello y mejoría de los síntomas de reflujo. En este estudio se utilizó un régimen de dosificación de 50 mg al día, aumentado hasta un máximo de 400 mg al día.<sup>100</sup> En cuanto a escleromixedema, un informe de caso de 2004 observó buenos resultados con el uso de 100 mg de talidomida al día,<sup>101</sup> mientras que una serie de casos de ese mismo año describió una leve mejoría utilizando 200 mg de talidomida al día en dosis divididas.<sup>102</sup>

En el cuadro I se muestran algunas indicaciones autorizadas y no autorizadas de talidomida con regímenes de dosificación en Dermatología.<sup>103</sup>

**Cuadro I.** Indicaciones autorizadas y no autorizadas de talidomida con regímenes de dosificación en Dermatología.

Indicación	Primer estudio		Dosis propuesta
Eritema nudoso leproso	Sheskin J. (1965) <sup>4</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Israel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>100–400 mg/día (ajustar de acuerdo a severidad) hasta que desaparezcan síntomas.</li> </ul>
Púrgo actínico	Londoño F. (1973) <sup>54</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Colombia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>50-200 mg/día inicial; 50-100 mg/día para mantenimiento.</li> </ul>
Estomatitis aftosa recurrente	Mascaro JM. (1979) <sup>14</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>España</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>100 mg/día por 2 meses; 25 mg/día para mantenimiento.</li> </ul>
Lupus eritematoso cutáneo	Volc-Platzer B. (1983) <sup>65</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Austria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>400 mg/día inicial; 25-50 mg/día para mantenimiento.</li> </ul>
Síndrome de Behçet	Saylan T. (1982) <sup>76</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Singapur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>400 mg/día por 5 días, luego</li> <li>200 mg/día por 15-60 días.</li> </ul>
Eritema multiforme recurrente o persistente	Bahmer FA. (1982) <sup>117</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alemania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>50 mg/día por 6 meses.</li> </ul>
Sarcoidosis cutánea crónica	Barriere H. (1983) <sup>118</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Francia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>200 mg/día por 2 semanas, luego</li> <li>100 mg/día por 11 semanas, luego</li> <li>100 mg en días alternos por 35 semanas.</li> </ul>
Pioderma gangrenoso	Venencie PY. (1982) <sup>119</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Turquía</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>100-400 mg/día (ajustar de acuerdo a severidad).</li> </ul>
Xantogranuloma necrobiótico	Hauser C. (1991) <sup>86</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suiza</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>200 mg/día (reporte de casos).</li> </ul>
Necrobiosis lipoídica	Kukreja T. (2006) <sup>88</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estados Unidos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>100 mg/día por 12 semanas.</li> </ul>
Pénfigo paraneoplásico	Wang J. (2020) <sup>91</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>China</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>75-100 mg/día (asociado a esteroide y tratamiento del tumor primario).</li> </ul>
Sarcoma de Kaposi	Solèr RA. (1996) <sup>92</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suiza</li> <li>Londres</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>200-1000 mg/día hasta por 1 año.</li> </ul>
Liquen plano	Pérez Alfonso R. (1987) <sup>120</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Venezuela</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>25-300 mg/día (ajustar de acuerdo a severidad y respuesta).</li> </ul>
EICH aguda	Lim SH. (1988) <sup>99</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inglaterra</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>400-800 mg/día (reporte de caso).</li> </ul>
EICH crónica	Vogelsang GB. (1992) <sup>16</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estados Unidos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>200 mg/día.</li> </ul>
Esclerodermia	Oliver SJ. (2000) <sup>100</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estados Unidos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>50-200 mg/día por 12 semanas.</li> </ul>
Escleromixedema	Caradonna S. (2004) <sup>101</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estados Unidos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>100-200 mg/día hasta por 4 meses (reporte de casos).</li> </ul>

## Efectos adversos

La talidomida no es adictiva y no tiene efectos adversos agudos si se ingieren dosis de hasta 14 g, excepto teratogenicidad en mujeres embarazadas.<sup>104</sup> La somnolencia y la fatiga son efectos adversos comunes de la talidomida, y más del 75 % de los pacientes experimentan una sedación leve. El estreñimiento es otro efecto adverso extremadamente común, que puede ocurrir en 80% a 90% de los pacientes y generalmente es leve.<sup>105,106</sup> Con dosis más altas de 200 a 1200 mg/día se pueden observar neuropatía periférica, mayor sedación, riesgo de tromboembolismo pulmonar y disnea.<sup>107,108</sup> Se sabe desde el lanzamiento original de la talidomida que el uso prolongado puede causar neuropatía periférica en adultos,<sup>109</sup> la cual es una afección en la que los nervios se dañan y provocan dolor e hipersensibilidad, generalmente en las extremidades. No está claro cómo el fármaco induce esta afección; sin embargo, se recomienda a los pacientes que dejen de tomar talidomida si comienzan los síntomas.<sup>7</sup> La neuropatía periférica puede ocurrir con más de 1 mes de uso de talidomida en dosis superiores a 25 mg al día y aumenta en frecuencia con el uso a largo plazo (6 meses de tratamiento). Los efectos adversos poco comunes incluyen amenorrea, edema, neutropenia, bradicardia, sequedad de boca y piel, prurito, cefalea, hipotensión, aumento del apetito, cambios de humor, disfunción sexual masculina, náuseas, taquicardia y aumento de peso.<sup>110,111</sup>

## Embriopatía por talidomida

La talidomida está clasificada en la categoría X del embarazo porque su uso durante la gestación está asociada con deformidades de las extremidades, huesos, oído externo, ojos, órganos internos y/o parálisis facial.<sup>112</sup> El periodo sensible, es decir, el periodo exacto del desarrollo en el que la talidomida produce las malformaciones de las extremidades, está comprendido entre los días 38 a 47 contando desde el primer día de la última regla, y afecta al 50% de los fetos expuestos a talidomida.<sup>8</sup> Este periodo sensible coincide con un período de rápido desarrollo embrionario (a partir de 4 semanas) con muchos movimientos celulares, organogénesis y muchas vías de señalización activas. La embriogénesis generalmente dura hasta aproximadamente las 10 a 11 semanas después de la concepción. Por lo tanto, el uso de talidomida para aliviar los síntomas de las náuseas matutinas (que puede ocurrir a partir de la semana 4 en adelante) coincide con los principales eventos del desarrollo embrionario que sustentan la tragedia de la talidomida. Por el contrario, la exposición a la talidomida antes de este periodo puede inducir abortos espontáneos en humanos y ratas.<sup>7</sup> Se desconoce el efecto de la talidomida sobre la espermatogénesis. Sin embargo, puede estar presente en el semen, por lo que aconseja el uso de preservativo a los hombres que estén tomando talidomida y puedan embarazar a su pareja.<sup>113</sup>

La focomelia es la deformidad de las extremidades más llamativa causada por la talidomida, la cual es un acortamiento de las extremidades, donde los elementos distales (mano) permanecen pero los elementos proximales (huesos largos) están reducidos o faltan. El pulgar es la primera estructura afectada, seguido del radio, el húmero y, por último, el cúbito. El miembro inferior también puede presentar deformidades en las extremidades. Sin embargo, las anomalías de las extremidades inferiores se observan con menos frecuencia que las de las extremidades superiores, siendo las deformidades de las extremidades inferiores por sí solas muy raras.<sup>114</sup>

Los ojos y los oídos también pueden verse afectados. Los defectos del oído suelen ser simétricos y van desde la ausencia total del oído externo o del pabellón auricular (anotia) hasta parte del oído externo que aún queda (microtia).<sup>115</sup> La parálisis facial y la asimetría facial también se han asociado con la embriopatía por talidomida y se cree que se deben al debilitamiento de los músculos faciales y al daño del nervio facial. Además, se ha observado una variedad de otros efectos en las estructuras faciales en los sobrevivientes de talidomida, incluido un número y espaciado irregular de los dientes, micrognatia, paladar hendido y labio hendido, y narices pequeñas.<sup>114</sup>

Todos los órganos internos pueden verse afectados por la exposición a la talidomida en el útero. Los daños comunes observados incluyen

malformaciones del corazón, los riñones, los genitales y los intestinos. Se desconoce la incidencia precisa de tales deformidades, ya que dichos defectos no se pueden ver externamente y algunos problemas no siempre se presentan hasta más adelante en la vida.<sup>115</sup>

En el cuadro II se muestran las recomendaciones para la prescripción de talidomida.<sup>49,116</sup>

#### **Cuadro II.** Recomendaciones para la prescripción de talidomida.

1.- Realizar una exploración física detallada y documentar factores de riesgo para neuropatía. Completar estudios de conducción nerviosa en todos los pacientes.
2.- Solicitar biometría hemática completa con conteo de neutrófilos, test de VIH, y prueba de embarazo en mujeres en edad reproductiva.
3.- Asesorar al paciente sobre los beneficios y riesgos de iniciar el tratamiento con talidomida y analizar los métodos anticonceptivos tanto para pacientes masculinos como femeninos.
4.- Proporcionar al paciente una hoja informativa que contenga información sobre los medicamentos y advertencias sobre los efectos secundarios.
5.- Valorar al paciente al mes después de la primera dosis de talidomida. Repetir la prueba de embarazo cada mes mientras dura el tratamiento. Evaluar cambios neurológicos. Ajustar la dosis según los efectos secundarios, excluyendo los cambios neurológicos subjetivos, que requerirán un examen neurológico completo y la posible interrupción de la talidomida. Realizar estudios de conducción nerviosa mensualmente durante 3 meses y luego cada 6 meses o después de cada incremento de 10 g en la dosis total.
6.- Suspender la talidomida si la paciente no cumple con las instrucciones, la prueba de embarazo arroja resultados positivos, el paciente experimenta parestesia, los estudios de conducción nerviosa muestran anomalías o si el recuento absoluto de neutrófilos es de < 750 mm <sup>3</sup> .
7.- Las mujeres en edad fértil que suspendan la talidomida deben continuar usando anticonceptivos durante 3 meses.

## Conclusiones

La talidomida, después de haber iniciado su uso para sintomatología ocasionada por el embarazo, terminó siendo una desgracia ya que fue administrada a las personas incorrectas ocasionando focomelia y otras malformaciones en recién nacidos. Posteriormente la medicina proscribió a la talidomida; la inteligencia médica pudo reposicionar un fármaco con grandes cualidades, sobre todo como inmunomodulador. Hoy día la talidomida es eficaz en varias afecciones dermatológicas refractarias a las terapias convencionales como eritema nudoso leproso, prurigo actínico, prurigo nodular, estomatitis aftosa, lupus eritematoso discoide, síndrome de Behçet, eritema multiforme, pioderma gangrenoso, entre otras. Sin embargo, su uso es controvertido en tras patologías como la sarcoidosis cutánea donde algunos estudios como Droitciurt y colaboradores, no reportó mejoría después de tres meses de tratamiento. Debido a la historia de la talidomida esta representa uno de los casos más exitosos de reposicionamiento de un fármaco.

## Referencias

- Ito T, Handa H. Molecular mechanisms of thalidomide and its derivatives. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2020; 96(6):189-203.
- McBride WG. Thalidomide embryopathy. *Teratology* 1977; 16(1):79-82.
- Mellin GW, Katzenstein M. The saga of thalidomide. Neuropathy to embryopathy, with case reports of congenital anomalies. *N Engl J Med* 1962; 267:1238-44 concl.
- Sheskin J. Thalidomide in the treatment of lepra reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1965; 6:303-6.
- Moreira AL, Sampaio EP, Zmuidzinis A, Frindt P, Smith KA, Kaplan G. Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor alpha by enhancing mRNA degradation. *J Exp Med* 1993; 177(6):1675-80.
- Zafra M, García NVM. Enfermedades pediátricas que han pasado a la historia (10). Síndrome de la talidomida: descubrimiento, tragedia y enseñanzas. *Pediatr Integral* 2022; XXVI (4): 259.e1–259.e9.
- Vargesson N. Thalidomide Embryopathy: An Enigmatic Challenge. *ISRN* 2013; vol. 2013, Article ID 241016: 1-18.
- Martínez-Frías ML. Talidomida: 50 años después. *Med Clin (Barc)* 2012; 139(1):25-32.
- Lenz W. A short history of thalidomide embryopathy. *Teratology* 1988; 38(3):203-15.
- Moro A, Invernizzi N. The thalidomide tragedy: the struggle for victims' rights and improved pharmaceutical regulation. *Hist Cienc Saude Manguinhos* 2017; 24(3):603-622.
- García NVM. ¿Quién fue Wiedemann? Humanidades en Pediatría. Epónimos en Pediatría. *Canar Ped* 2008; 32: 141-3.
- Rosenbach M, Werth VP. Dermatologic therapeutics: thalidomide. A practical guide. *Dermatol Ther* 2007; 20(4):175-86.
- Sheskin J, Convit J. Results of a double blind study of the influence of thalidomide on the lepra reaction. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1969; 37(2):135-
- Mascaro JM, Lecha M, Torras H. Thalidomide in the treatment of recurrent, necrotic,

- and giant mucocutaneous aphthae and aphthosis. *Arch Dermatol* 1979; 115(5):636-7.
15. Gutiérrez-Rodríguez O. Thalidomide. A promising new treatment for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1984; 27(10):1118-21.
  16. Vogelsang GB, Farmer ER, Hess AD, Altamonte V, Beschorner WE, Jabs DA, et al. Thalidomide for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 1992; 326(16):1055-8.
  17. Papaseit E, Farré M, Garcia-Algar Ó. Thalidomide, the story goes on. *An Pediatr (Engl Ed)* 2023; 98(6):490-491.
  18. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, Munshi N, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341(21):1565-71.
  19. Vargesson N. The teratogenic effects of thalidomide on limbs. *J Hand Surg Eur Vol* 2019; 44(1):88-95.
  20. Li Y, Shi K, Qi F, Yu Z, Chen C, Pan J, et al. Thalidomide combined with short-term low-dose glucocorticoid therapy for the treatment of severe COVID-19: A case-series study. *Int J Infect Dis* 2021; 103:507-513.
  21. Teo SK, Colburn WA, Tracewell WG, Kook KA, Stirling DI, Jaworsky MS, et al. Clinical pharmacokinetics of thalidomide. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43(5):311-27
  22. Chen TL, Vogelsang GB, Petty BG, Brundrett RB, Noe DA, Santos GW, et al. Plasma pharmacokinetics and urinary excretion of thalidomide after oral dosing in healthy male volunteers. *Drug Metab Dispos* 1989; 17(4):402-5.
  23. Yang CS, Kim C, Antaya RJ. Review of thalidomide use in the pediatric population. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72(4):703-11.
  24. Czejka MJ, Koch HP. Determination of thalidomide and its major metabolites by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1987; 413:181-7.
  25. Teo SK, Sabourin PJ, O'Brien K, Kook KA, Thomas SD. Metabolism of thalidomide in human microsomes, cloned human cytochrome P-450 isozymes, and Hansen's disease patients. *J Biochem Mol Toxicol* 2000; 14(3):140-7.
  26. Franks ME, Macpherson GR, Figg WD. Thalidomide. *Lancet* 2004; 363(9423):1802-11.
  27. Vargesson N, Stephens T. Thalidomide: history, withdrawal, renaissance, and safety concerns. *Expert Opin Drug Saf* 2021; 20(12):1455-1457.
  28. Sampaio EP, Sarno EN, Galilly R, Cohn ZA, Kaplan G. Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor alpha production by stimulated human monocytes. *J Exp Med* 1991; 173(3):699-703.
  29. Lee HS, Kwon HS, Park DE, Woo YD, Kim HY, Kim HR. Thalidomide inhibits alternative activation of macrophages in vivo and in vitro: a potential mechanism of anti-asthmatic effect of thalidomide. *PLoS One* 2015; 10(4):e0123094.
  30. Meierhofer C, Dunzendorfer S, Wiedermann CJ. Theoretical basis for the activity of thalidomide. *BioDrugs* 2001; 15(10):681-703.
  31. D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91(9):4082-5.
  32. Fanelli M, Sarmiento R, Gattuso D, Carillio G, Capaccetti B, Vacca A. Thalidomide: a new anticancer drug? *Expert Opin Investig Drugs* 2003; 12(7):1211-25.
  33. Fernández-Ponce C, Hernández-Martínez JD, Silvera-Redondo C. CtlA-4, una molécula que inhibe la activación de los linfocitos T. *Salud Uninorte* 2006; 22(2):168-181.



34. Haslett PA, Corral LG, Albert M, Kaplan G. Thalidomide costimulates primary human T lymphocytes, preferentially inducing proliferation, cytokine production, and cytotoxic responses in the CD8+ subset. *J Exp Med* 1998; 187(11):1885-92.
35. Domingo S, Solé C, Moliné T, Ferrer B, Ordíros J, Cortés-Hernández J. Efficacy of Thalidomide in Discoid Lupus Erythematosus: Insights into the Molecular Mechanisms. *Dermatology* 2020; 236(5):467-476.
36. Ito T, Ando H, Suzuki T, Ogura T, Hotta K, Imamura Y, et al. Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *Science* 2010; 327(5971):1345-50.
37. Asatsuma-Okumura T, Ito T, Handa H. Molecular mechanisms of cereblon-based drugs. *Pharmacol Ther* 2019; 202:132-139.
38. Hinoshita F. 2020 Guide for the management of thalidomide embryopathy. Tokyo (Japan): Center Hospital of the National Center for Global Health and Medicine (NCGM); 2021. [http://thalidomide-embryopathy.com/common/data/pdf/guide\\_2020\\_en.pdf](http://thalidomide-embryopathy.com/common/data/pdf/guide_2020_en.pdf)
39. Bramuzzo M, Ventura A, Martelossi S, Lazzerini M. Thalidomide for inflammatory bowel disease: Systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(30):e4239.
40. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E. Thalidomide in the management of multiple myeloma. *Semin Oncol* 2001; 28(6):577-82.
41. Lau CB, Smith GP. Recurrent aphthous stomatitis: A comprehensive review and recommendations on therapeutic options. *Dermatol Ther* 2022; 35(6):e15500.
42. Eatmann AI, Hamouda E, Hamouda H, Farouk HK, Jobran AWM, Omar AA, et al. Potential Use of Thalidomide in Glioblastoma Treatment: An Updated Brief Overview. *Metabolites* 2023; 13(4):543.
43. Reyes-Terán G, Sierra-Madero JG, Martínez del Cerro V, Arroyo-Figueroa H, Pasquetti A, Calva JJ et al. Effects of thalidomide on HIV-associated wasting syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *AIDS* 1996; 10(13):1501-7.
44. Rubegni P, Sbrano P, De Aloe G, Flori ML, Fimiani M. Thalidomide in the treatment of Kaposi's sarcoma. *Dermatology* 2007; 215(3):240-4.
45. Fang J, Chen X, Zhu B, Ye H, Zhang W, Guan J, et al. Thalidomide for Epistaxis in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Preliminary Study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017; 157(2):217-221.
46. Millrine D, Kishimoto T. A Brighter Side to Thalidomide: Its Potential Use in Immunological Disorders. *Trends Mol Med* 2017; 23(4):348-361.
47. Uhl K, Cox E, Rogan R, Zeldis JB, Hixon D, Furlong LA, et al. Thalidomide use in the US : experience with pregnancy testing in the S.T.E.P.S. programme. *Drug Saf* 2006; 29(4):321-9.
48. Costa PDSS, Fraga LR, Kowalski TW, Daxbacher ELR, Schuler-Faccini L, Vianna FS. Erythema Nodosum Leprosum: Update and challenges on the treatment of a neglected condition. *Acta Trop* 2018; 183:134-141.
49. Hassan I, Dorjay K, Anwar P. Thalidomide in dermatology: revisited. *Indian J Dermatol* 2015; 60(2):213.
50. Iyer CG, Languillon J, Ramanujam K, Tarabini-Castellani G, De las Aguas JT, Bechelli LM, et al. WHO co-ordinated short-term double-blind trial with thalidomide in the treatment of acute lepra reactions in male lepromatous patients. *Bull World Health Organ* 1971; 45(6):719-32.
51. Teo S, Resztak KE, Scheffler MA, Kook KA, Zeldis JB, Stirling DI, et al. Thalidomide in the treatment of leprosy. *Microbes Infect* 2002; 4(11):1193-202.

52. Sheskin J. The treatment of lepra reaction in lepromatous leprosy. Fifteen years' experience with thalidomide. *Int J Dermatol* 1980; 19(6):318-22.
53. Kaur I, Dogra S, Narang T, De D. Comparative efficacy of thalidomide and prednisolone in the treatment of moderate to severe erythema nodosum leprosum: a randomized study. *Australas J Dermatol* 2009; 50(3):181-5.
54. Londoño F. Thalidomide in the treatment of actinic prurigo. *Int J Dermatol*. 1973; 12(5):326-8.
55. Lovell CR, Hawk JL, Calnan CD, Magnus IA. Thalidomide in actinic prurigo. *Br J Dermatol*. 1983; 108(4):467-71.
56. Leis M, Fleming P, Lynde CW. Prurigo Nodularis: Review and Emerging Treatments. *Skin Therapy Lett* 2021; 26(3):5-8.
57. Sardana K, Gupta A, Sinha S. An observational analysis of low-dose thalidomide in recalcitrant prurigo nodularis. *Clin Exp Dermatol* 2020; 45(1):92-96.
58. Aguh C, Kwatra SG, He A, Okoye GA. Thalidomide for the treatment of chronic refractory prurigo nodularis. *Dermatol Online J* 2018; 24(3):13030/qt44n0k1xm.
59. Andersen TP, Fogh K. Thalidomide in 42 patients with prurigo nodularis Hyde. *Dermatology* 2011; 223(2):107-12
60. Bowers PW, Powell RJ. Effect of thalidomide on orogenital ulceration. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287(6395):799-800.
61. Revuz J, Guillaume JC, Janier M, Hans P, Marchand C, Souteyrand P, et al. Crossover study of thalidomide vs placebo in severe recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol* 1990; 126(7):923-7.
62. Deng Y, Wei W, Wang Y, Pan L, Du G, Yao H, et al. A Randomized controlled clinical trial on dose optimization of thalidomide in maintenance treatment for recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 2022; 51(1):106-112.
63. Garza-Mayers AC, McClurkin M, Smith GP. Review of treatment for discoid lupus erythematosus. *Dermatol Ther* 2016; 29(4):274-83.
64. Chang AY, Piette EW, Foering KP, Tenhave TR, Okawa J, Werth VP. Response to anti-malarial agents in cutaneous lupus erythematosus: a prospective analysis. *Arch Dermatol* 2011; 147(11):1261-7.
65. Volc-Platzer B, Wolff K. Treatment of subacute cutaneous lupus erythematosus with thalidomide. *Hautarzt* 1983; 34(4):175-8.
66. 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(4):461-6.
67. Hasper MF. Chronic cutaneous lupus erythematosus. Thalidomide treatment of 11 patients. *Arch Dermatol* 1983; 119(10):812-5.
68. Chasset F, Tounsi T, Cesbron E, Barbaud A, Francès C, Arnaud L. Efficacy and tolerance profile of thalidomide in cutaneous lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78(2):342-350.e4.
69. Tirado-Sánchez A, Aguilar-Mena C, Rodríguez-Mendoza A, Hernández-Salgado Y, Bonifaz A. Clinical-therapeutic study on the efficacy and safety of thalidomide in the management of discoid lupus erythematosus. A single-centre, retrospective study. *Australas J Dermatol* 2021; 62(3):375-379.
70. Baret I, De Haes P. Thalidomide: Still an important second-line treatment in refractory cutaneous lupus erythematosus?. *J Dermatolog Treat* 2015; 26(2):173-7.

71. 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(3):616-23.
72. Kyriakis KP, Kontochristopoulos GJ, Panteleos DN. Experience with low-dose thalidomide therapy in chronic discoid lupus erythematosus. *Int J Dermatol* 2000; 39(3):218-22.
73. Alibaz-Oner F, Direskeneli H. Update on the Diagnosis of Behcet's Disease. *Diagnostics (Basel)* 2022; 13(1):41.
74. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, Ozyazgan Y, Siva A, Yurdakul S, et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128(6):443-50.
75. Shek LP, Lim DL. Thalidomide in Behcet's disease. *Biomed Pharmacother* 2002; 56(1):31-5.
76. Saylan T, Saltik I. Thalidomide in the treatment of Behçet's syndrome. *Arch Dermatol* 1982; 118(8):536.
77. Traves KP, Love G, Studdiford JS. Erythema Multiforme: Recognition and Management. *Am Fam Physician* 2019; 100(2):82-88.
78. Conejo-Mir JS, del Canto S, Muñoz MA, Rodríguez-Freire L, Serrano A, Hernandez C, et al. Thalidomide as elective treatment in persistent erythema multiforme; report of two cases. *J Drugs Dermatol* 2003; 2(1):40-4.
79. Roux C, Sbidian E, Bouaziz JD, Kottler D, Joly P, Descamps V, et al. Evaluation of Thalidomide Treatment of Patients With Chronic Erythema Multiforme: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *JAMA Dermatol* 2021; 157(12):1472-1476.
80. Oliver SJ, Kikuchi T, Krueger JG, Kaplan G, et al. Thalidomide induces granuloma differentiation in sarcoid skin lesions associated with disease improvement. *Clin Immunol* 2002; 102(3):225-36.
81. Carlesimo M, Giustini S, Rossi A, Bonaccorsi P, Calvieri S. Treatment of cutaneous and pulmonary sarcoidosis with thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32(5 Pt 2):866-9.
82. Droitcourt C, Rybojad M, Porcher R, Juillard C, Cosnes A, Joly P, et al. A randomized, investigator-masked, double-blind, placebo-controlled trial on thalidomide in severe cutaneous sarcoidosis. *Chest* 2014; 146(4):1046-1054.
83. George C, Deroide F, Rustin M. Pyoderma gangrenosum - a guide to diagnosis and management. *Clin Med (Lond)* 2019; 19(3):224-228.
84. Federman GL, Federman DG. Recalcitrant pyoderma gangrenosum treated with thalidomide. *Mayo Clin Proc* 2000; 75(8):842-4.
85. Hecker MS, Lebowitz MG. Recalcitrant pyoderma gangrenosum: treatment with thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38(3):490-1.
86. Hauser C, Schifferli J, Saurat JH. Complement consumption in a patient with necrobiotic xanthogranuloma and paraproteinemia. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24(5 Pt 2):908-11.
87. Efebera Y, Blanchard E, Allam C, Han A, Lee S, Munshi N. Complete response to thalidomide and dexamethasone in a patient with necrobiotic xanthogranuloma associated with monoclonal gammopathy: a case report and review of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011; 11(3):298-302.
88. Kukreja T, Petersen J. Thalidomide for the treatment of refractory necrobiosis lipoidica. *Arch Dermatol* 2006; 142(1):20-2.

89. Shah SD, Kale GV. Treatment of refractory ulcerative necrobiosis lipoidica diabetorum with oral thalidomide. *Indian Dermatol Online J* 2016; 7(1):43-5.
90. Kim JH, Kim SC. Paraneoplastic Pemphigus: Paraneoplastic Autoimmune Disease of the Skin and Mucosa. *Front Immunol* 2019; 10:1259.
91. Wang J, Zhang Y, Pan M. Thalidomide as a potential adjuvant treatment for paraneoplastic pemphigus: A single-center experience. *Dermatol Ther* 2020; 33(6):e14353.
92. Solèr RA, Howard M, Brink NS, et al. Regression of AIDS-related Kaposi's sarcoma during therapy with thalidomide. *Clin Infect Dis* 1996; 23(3):501-3; discussion 504-5.
93. Fife K, Howard MR, Gracie F, et al. Activity of thalidomide in AIDS-related Kaposi's sarcoma and correlation with HHV8 titre. *Int J STD AIDS* 1998; 9(12):751-5.
94. Little RF, Wyvill KM, Pluda JM, Welles L, Marshall V, Figg WD, et al. Activity of thalidomide in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2000; 18(13):2593-602.
95. Wolk Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, Duguet C, Boudeau S, Vaillant L, et al. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998; 352(9140):1586-9.
96. Camisa C, Popovsky JL. Effective treatment of oral erosive lichen planus with thalidomide. *Arch Dermatol* 2000; 136(12):1442-3.
97. Moura AK, Moure ER, Romiti R. Treatment of cutaneous lichen planus with thalidomide. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34(1):101-3.
98. George SJ, Hsu S. Lichen planopilaris treated with thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45(6):965-6.
99. Saurat JH, Camenzind M, Helg C, Chapuis B. Successful treatment with thalidomide of acute graft-versus-host disease after bone-marrow transplantation. *Lancet* 1988; 1(8577):117.
100. Oliver SJ, Moreira A, Kaplan G. Immune stimulation in scleroderma patients treated with thalidomide. *Clin Immunol* 2000; 97(2):109-20.
101. Caradonna S, Jacobe H. Thalidomide as a potential treatment for scleromyxedema. *Arch Dermatol* 2004; 140(3):277-80.
102. Sansbury JC, Cocuroccia B, Jorizzo JL, Gubinelli E, Gisondi P, Girolomoni G. Treatment of recalcitrant scleromyxedema with thalidomide in 3 patients. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(1):126-31.
103. Hussain K, Patel P, Roberts N. The role of thalidomide in dermatology. *Clin Exp Dermatol* 2022; 47(4):667-674.
104. Wu JJ, Huang DB, Pang KR, Hsu S, Tying SK. Thalidomide: dermatological indications, mechanisms of action and side-effects. *Br J Dermatol* 2005; 153(2):254-73.
105. Teo SK, Scheffler MR, Kook KA, Tracewell WG, Colburn WA, Stirling DI, et al. Thalidomide dose proportionality assessment following single doses to healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2001; 41(6):662-7.
106. Kumar S, Witzig TE, Rajkumar SV. Thalidomide as an anti-cancer agent. *J Cell Mol Med* 2002; 6(2):160-74.
107. Figg WD, Raje S, Bauer KS, Tompkins A, Venzon D, Bergan R, et al. Pharmacokinetics of thalidomide in an elderly prostate cancer population. *J Pharm Sci* 1999; 88(1):121-5.
108. Bishnoi A, Singh V, Handa S, Vinay K. Thalidomide and thromboprophylaxis for dermatologic indications: An unmet need for more evidence. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79(3):e45-e46.

109. Cundari S, Cavaletti G. Thalidomide chemotherapy-induced peripheral neuropathy: actual status and new perspectives with thalidomide analogues derivatives. *Mini Rev Med Chem* 2009; 9(7):760-8.
110. Sharma D, Kwatra SG. Thalidomide for the treatment of chronic refractory pruritus. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74(2):363-9.
111. Phan A, Favrole P, Alamowitch S, Chosidow O. Thalidomide-related headache. *Dermatology* 2009; 218(3):285.
112. Chen M, Doherty SD, Hsu S. Innovative uses of thalidomide. *Dermatol Clin* 2010; 28(3):577-86.
113. Teo SK, Harden JL, Burke AB, Noormohamed FH, Youle M, Johnson MA, et al. Thalidomide is distributed into human semen after oral dosing. *Drug Metab Dispos* 2001; 29(10):1355-7.
114. Newman CG. Teratogen update: clinical aspects of thalidomide embryopathy--a continuing preoccupation. *Teratology* 1985; 32(1):133-44.
115. Smithells RW, Newman CG. Recognition of thalidomide defects. *J Med Genet* 1992; 29(10):716-23.
116. Powell RJ, Gardner-Medwin JM. Guideline for the clinical use and dispensing of thalidomide. *Postgrad Med J* 1994; 70(830):901-4.
117. Bahmer FA, Zaun H, Luszpinski P. Thalidomide treatment of recurrent erythema multiforme. *Acta Derm Venereol* 1982; 62(5):449-50.
118. Barriere H. Cutaneous sarcoidosis. Treatment with thalidomide. *Presse Med* 1983; 12(15):963.
119. Venencie PY, Saurat JH. Pyoderma gangrenosum in a child. Treatment with thalidomide (author's transl). *Ann Pediatr (Paris)* 1982; 29(1):67-9.
120. Pérez-Alfonzo R, Weiss E, Piquero-Martín J, Rondón-Lugo A. Generalized lichen planus with erosive lesions of the penis, treated with thalidomide. Report of a case and review of the literature. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1987; 15(4):321-6.