Casos clínicos

Hepatotoxicidad por talidomida: caso clínico y revisión de la literatura

HEPATOLOGÍA

Melo-Peñaloza, Mauricio Alberto; Díaz-Pinzón, Diva Stella

Mauricio Alberto Melo-Peñaloza
mauricio.melo@campusucc.edu.co
Universidad Cooperativa de Colombia, Colombia
Diva Stella Díaz-Pinzón
Universidad Cooperativa de Colombia, Colombia

Hepatología
Asociación Colombiana de Hepatología, Colombia
ISSN: 2711-2330
ISSN-e: 2711-2322
Periodicidad: Semestral
vol. 3, núm. 1, 2022
editor@revistahepatologia.com

Recepción: 13 Agosto 2021
Aprobación: 26 Octubre 2021

URL: http://portal.amelica.org/ameli/journal/774/7744015009/

DOI: https://doi.org/10.52784/27112330.152

EDIMECO

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.

Resumen: La talidomida fue desarrollada e introducida al mercado por los laboratorios Grünenthal en 1953, siendo usada principalmente como sedante y también para el tratamiento de las náuseas durante el embarazo. Los informes dan cuenta de aproximadamente 10.000 niños que nacieron con focomelia, dando lugar a la denominada "tragedia de la talidomida", que obligó a su retiro del mercado en 1962. Luego de casi 60 años, es nuevamente utilizada en otros campos de la medicina, entre ellos, para el tratamiento de la lepra y del mieloma múltiple, debido a sus propiedades antinflamatorias, inmunomoduladoras y antiangiogénicas, con expresas advertencias sobre su utilización durante el embarazo; no obstante, con su nuevo uso han sido reportados múltiples efectos adversos, entre los que se encuentra la hepatitis aguda o crónica inducida por este fármaco. Se presenta el caso de una paciente de 34 años con lepra, que estaba en tratamiento con talidomida desde hacía 4 años para combatir las lesiones de piel asociadas a esta enfermedad. Presentó malestar general, vómito, pérdida de peso, artralgias, ictericia, edemas de miembros inferiores, ascitis, coluria y acolia. Se sospechó toxicidad por talidomida, por lo que se suspendió su uso, y se trató con ácido ursodesoxicólico y N-acetilcisteína con mejoría sintomática y de laboratorio, desde la primera semana hasta los 41 días de seguimiento. Las entidades clínicas para las cuales se aprobó talidomida en 1998, pueden traer nuevos problemas y desafíos clínicos. Este caso muestra hepatotoxicidad crónica por talidomida, situación que hasta el momento no se había reportado en la literatura.

Palabras clave: talidomida, toxicidad, hepatitis, colestasis, ácido ursodesoxicólico, N-acetilcisteína.

Abstract: Thalidomide was developed and introduced to the market by Grünenthal laboratories in 1953, being used mainly as a sedative and also for the treatment of nausea during pregnancy. Reports give account of approximately 10,000 children who were born with phocomelia, giving rise to the so-called "thalidomide tragedy", which forced its withdrawal from the market in 1962. After almost 60 years, it is used again in other fields of medicine, including the treatment of leprosy and multiple myeloma, due to its anti-inflammatory, immunomodulatory and anti-angiogenic properties, with clear warnings about its use during pregnancy; however, multiple adverse effects have been reported in patients with leprosy and multiple myeloma, including acute or chronic hepatitis. We present the case of a 34-year-old patient with leprosy, who had been on thalidomide therapy for 4 years to treat skin lesions

associated with this disease. She presented general malaise, vomiting, weight loss, arthralgia, jaundice, lower limb edema, ascites, choluria and acholia. Thalidomide toxicity was suspected, so its use was suspended, and treatment with ursodeoxycholic acid and N-acetylcysteine was initiated, with symptomatic and laboratory improvement from the first week up until 41 days of follow-up. The new range of medical conditions for which thalidomide was approved for in 1998 may bring clinical challenges. This case shows chronic hepatotoxicity due to thalidomide, a situation that had not been reported previously in the literature.

Keywords: thalidomide, toxicity, hepatitis, cholestasis, ursodeoxycholic acid, N-acetylcysteine.

Introducción

La talidomida (N-[2,6-dioxo-3-piperidil]ftalimida) fue desarrollada e introducida al mercado por los laboratorios Grünenthal en 1953, con la idea de reemplazar el uso de barbitúricos y meprobamato disponibles en esa época, y utilizarla como sedante y para el tratamiento de las náuseas durante el embarazo. El uso de talidomida se extendió en pocos años a Europa, Australia y Japón. El primer informe sobre malformaciones graves en recién nacidos por el uso de talidomida fue publicado por el clínico y genetista alemán Widkind Lenz el 18 de noviembre de 1961. De ahí en adelante los informes dan cuenta de aproximadamente 10.000 niños que nacieron con focomelia (término utilizado para describir la falta de una parte o de la totalidad de los miembros, haciendo similitud con una foca), como efecto más notorio [1], ya que se han descrito también anomalías congénitas del corazón, malformaciones del oído y anomalías oculares [2].

Este problema con talidomida no se extendió a los Estados Unidos debido a que Frances Oldham Kelsey de la FDA, detuvo su aprobación, no por asociar su uso con la focomelia, sino porque con su uso se había descrito neuropatía periférica, algunas veces irreversible [3]. Hay registros de venta de talidomida en varios países de Latinoamérica en décadas pasadas, pero no se sabe con certeza si en Colombia las pacientes embarazadas la usaban. A pesar de la falta de información, hay una posible víctima; se trata de un paciente de sexo masculino nacido en Bogotá en 1970, sin el antebrazo izquierdo. Según el paciente, su madre atribuye la malformación a medicamentos que tomó durante el embarazo, de acuerdo con el informe de prensa [4]. A todo este grave problema con el efecto secundario no detectado antes de la comercialización de la talidomida, se le conoce como "la tragedia de la talidomida", lo cual llevó a la adopción de requerimientos y pruebas sistemáticas para los productos farmacéuticos, y así detectar toxicidad previa a su comercialización [1,2].

En el año 2003 se fundó la Asociación Española de Víctimas de la Talidomida y otras inhabilidades (AVITE), con el objetivo de obtener un reconocimiento social y económico de los afectados [5]. El 5 de agosto de 2010 se reconoció el grupo de personas impactadas por talidomida en España, y se describió el procedimiento de concesión de ayudas para quienes estén afectados [5]. El 9 de septiembre de 2012 con ocasión de los cincuenta años de la descripción del efecto teratógeno de la talidomida, la compañía Grünenthal pidió por primera vez disculpas públicas por las graves malformaciones provocadas en niños cuyas madres utilizaron el fármaco [4,5]; no obstante, el discurso presentado por el director ejecutivo de la compañía Grünenthal fue considerado como insuficiente y tardío por las asociaciones de víctimas en países como Alemania, Reino Unido, Canadá, Australia y España [4,5].

La talidomida fue aprobada por la FDA en 1998 para el tratamiento de las reacciones cutáneas asociadas a la lepra [3]. También ha sido usada en el tratamiento del síndrome de desgaste asociado a VIH, tuberculosis y mieloma múltiple [6-8], así como para enfermedades en las cuales el factor de necrosis tumoral alfa

(TNF-α) está elevado, como en artritis reumatoide, lupus, esclerosis múltiple, enfermedad de Behçet y enfermedad de Crohn [3]. Por otra parte, también se han desarrollado dos análogos de la talidomida, los inmunomoduladores (IMiDs, del inglés, *Immunomodulatory Imide Drugs*) [9], y los inhibidores selectivos de citoquinas de clase II (SelCIDs, del inglés, *Selective Cytokine Inhibitory Drugs*), que mantienen las propiedades biológicas y aplicaciones terapéuticas, siendo más seguros, potentes y sin efectos teratógenos; sin embargo, la talidomida y sus derivados deben ser estrictamente controlados en mujeres en edad fértil, y se recomienda valoración neurológica previa [3,8-11].

Con el resurgimiento del uso de la talidomida y sus derivados, también han aparecido los efectos adversos diferentes de aquellos por los cuales se retiró del mercado en 1962 [8,9]; por ejemplo, Drummond y colaboradores informaron que de un total de 110 entrevistados que recibieron talidomida para lesiones de tipo eritema nodoso en relación con lepra, se presentaron entre 2 a 20 efectos adversos por paciente, con una media de 11 efectos por paciente. Entre los más frecuentes se destacaron piel seca, parestesias, bradicardia, somnolencia, aumento de peso, debilidad, edema de miembros inferiores e hipotiroidismo [11], los mismos reportados por otros autores [7-9,12].

La talidomida se ha identificado como un medicamento con hepatotoxicidad severa posible [13], aunque es un efecto adverso extremadamente raro [14,15]. Más recientemente, la talidomida fue aprobada por la FDA en el 2006 para el tratamiento del mieloma múltiple, sin embargo, hay reportes de casos de hepatotoxicidad inducida por el tratamiento con talidomida en este grupo de pacientes [16,17]. A continuación, se describe el caso clínico de una paciente con diagnóstico de hepatitis tóxica por talidomida, y se realiza una revisión de la literatura sobre el tema.

Caso clínico

Se presenta el caso de una paciente de 34 años de edad, dedicada al hogar, procedente de Villavicencio, quien consultó el 23 de julio de 2019 por presentar cefalea de dos meses de evolución, que se había acentuado en los últimos 20 días, asociada a astenia, adinamia, artralgias, anorexia, vómitos frecuentes, edema de miembros inferiores, distensión abdominal, ictericia, coluria y acolia. Como antecedentes de importancia refirió tabique nasal perforado por lepra, para lo cual tomó dapsona, rifampicina y clofazimina durante un año en el 2014. Presentó lesiones en piel interpretadas como leprorreacciones, para las cuales tomó prednisolona hasta cuatro tabletas diarias, y desde junio de 2015 hasta la actualidad toma solo una tableta asociada a una de talidomida de 100 mg. Es hipertensa, tratada con enalapril de 20 mg, y se le practicó hace 4 años ligadura de trompas (G2P2A0).

Al examen físico presentó TA 150/90 mmHg, FC 78 lpm, peso 69 kg y talla 160 cm. Además, ictericia en escleras, mucosas y piel, ascitis y esplenomegalia en la palpación abdominal, con circulación colateral dudosa y edema de miembros inferiores.

Los exámenes de laboratorio reportaron, aparte del perfil hepático que se relaciona en la **figura 1**, antígeno de superficie para hepatitis B negativo, triglicéridos 243 mg/dL, BUN 10 mg/dL, creatinina 0,68 mg/dL, hemoglobina 14,8 g/dL, plaquetas 188.000/µL, leucocitos 4.120/µL, PCR 48 mg/L, parcial de orina con bilirrubinas negativas y con 2-3 hematíes por campo. La resonancia magnética de abdomen informó la presencia de edema periportal de la vesícula biliar y ascitis, además, edema de tejidos blandos y de la pared.

Se le practicó la valoración con la escala diagnóstica de María y Victorino para drogas o fármacos que inducen lesión hepática [18,19], clasificando a la paciente con diagnóstico posible (**tabla 1**). Finalmente, se hicieron los diagnósticos de síndrome ictérico y hepatitis tóxica por medicamentos. Se sugirió hospitalizar, pero la paciente se negó, ya que refirió que en su sitio de origen había estado dos semanas hospitalizada sin solución a su problema. Se le explicaron los riesgos de ser tratada ambulatoriamente y se le dieron indicaciones de control en siete días con estudios de laboratorios, se suspendió la talidomida, y se inició

tratamiento con ácido ursodesoxicólico 300 mg/día VO, N-acetilcisteína un sobre de 600 mg cada 8 horas VO, espironolactona 25 mg/día VO y prednisolona 5 mg/día VO.

El 30 de julio fue evaluada, y se encontró que persistían los eructos y vómitos ocasionales, con un TP de 13,7 segundos. Las transaminasas mejoraron, pero las bilirrubinas aumentaron, por lo cual se decidió aumentar la dosis del ácido ursodesoxicólico a 600 mg/día, y se mantuvo la otra medicación igual. El 6 de agosto notó mejor tolerancia a los alimentos y disminución de los edemas, por lo que se continuó el tratamiento sin modificación. El 13 de agosto experimentó mejoría sintomática, con disminución de la ictericia, la coluria y los edemas, y con TP de 11,8 segundos. El 29 de agosto presentó desaparición de los edemas, la ascitis y la ictericia, pero se observaron lesiones dermatológicas probablemente relacionadas con su diagnóstico de lepra. Se dejó con igual medicación. El 3 de septiembre presentó tinte ictérico muy leve, pero sin edemas y sin ascitis, por lo que se le recomendó volver a su lugar de origen, y suspender de forma definitiva la talidomida.

Como la paciente vivía en una zona muy alejada, se contactó telefónicamente 120 días después del regreso a su vivienda y manifestó que se encontraba bien, comía normalmente, hacía sus actividades normales, no tenía ictericia, artralgias ni edema de miembros inferiores, y continuaba bajo supervisión del dermatólogo. Por la evolución se consideró que la paciente cursó con un cuadro de hepatitis tóxica por talidomida, que fue cediendo durante los 41 días de seguimiento.

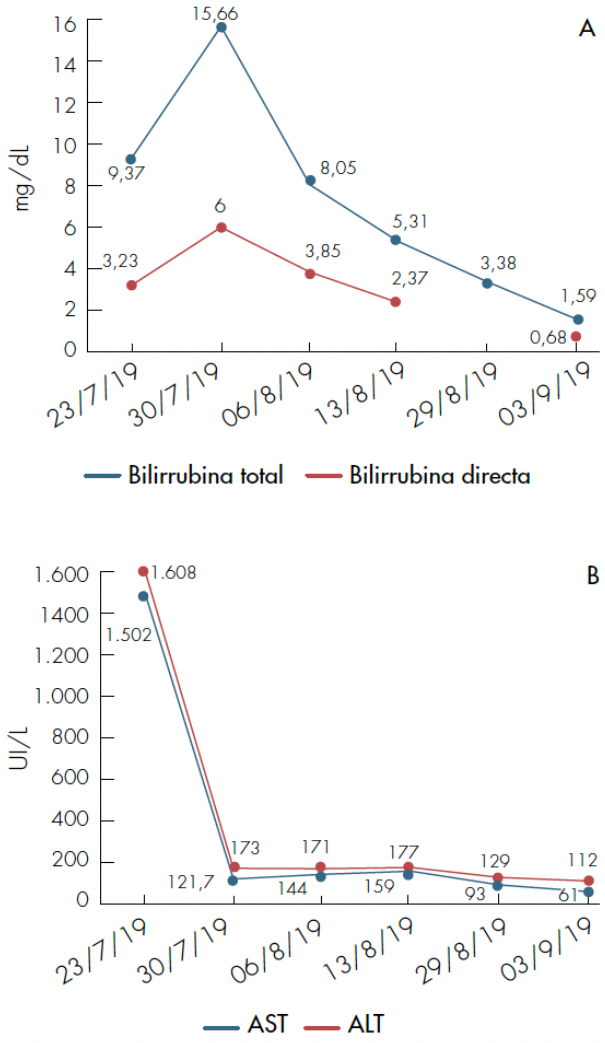

FIGURA 1.
Valores de bilirrubina total y directa (A), y de las transaminasas (B). Fecha de suspensión de la talidomida, julio 23.

TABLA 1.
Aplicación a la paciente de la escala diagnóstica de María y Victorino para fármacos que inducen lesión hepática [13,18,19].

Parámetros	Puntaje
1. Relación temporal entre la ingesta del fármaco y el inicio del cuadro clínico	
• Tiempo de inicio de toma y aparición de síntomas	1
• Tiempo entre la suspensión del medicamento y mejoría de síntomas	3
• Tiempo entre la suspensión del medicamento y mejoría de los laboratorios	3
2. Exclusión parcial de causas alternativas	0
3. Manifestaciones extrahepáticas (*rash*, fiebre, artralgia, eosinofilia, citopenia)	2
4. Reexposición al medicamento	0
5. Reporte en la literatura de daño hepático asociado al medicamento	2
Total	**11**

Discusión

La talidomida tiene propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias, antiangiogénicas y antitumorales, de ahí que se haya incluido en ensayos clínicos para enfermedades como sarcoma de Kaposi, SIDA, carcinoma hepatocelular, y en tumores vasculares hepáticos, entre otros [17,20,21]. Como se mencionó, la hepatotoxicidad severa por talidomida es un efecto adverso extremadamente raro, y puede incluso desencadenar lesión hepática aguda severa cuando hay preexistencia de algún tipo de enfermedad hepática, incluidas las hepatitis B o C crónicas. Con el uso de talidomida se puede observar en el 8% al 15% de los pacientes un aumento leve y autolimitado de las transaminasas, entre 1 y 8 semanas después de iniciada la terapia [17].

Para la talidomida se han descrito mecanismos de acción, tales como: 1) inhibición de la quimiotaxis de leucocitos en sitios inflamatorios; 2) alteración de la densidad del TNF-α e inducción de la adhesión de moléculas sobre leucocitos; 3) reducción de la fagocitosis; 4) elevación en la producción de células monocíticas; 5) inhibición en la producción de interferón; 6) inhibición en la producción de interleuquina-12; 7) inhibición en la producción de TNF-α por monocitos y macrófagos; 8) antagonismo con el ácido fólico; 9) inhibición de la síntesis de ADN; 10) oxidación del ADN; 11) interferencia con el metabolismo del glutamato; y, 12) inhibición de la angiogénesis [1,3,8,22]. El efecto de inhibición de la angiogénesis y los demás efectos antiinflamatorios se han utilizado para el tratamiento de la lepra y del mieloma múltiple [23-25].

En cuanto al mecanismo por el cual la talidomida induce lesión hepática, no hay mucha claridad, pero se considera que puede estar relacionado con la reducción de la producción de TNF-α, el cual activa las células T y promueve la inflamación, pero que, a su vez, es necesario para la regeneración normal del hígado; por otra parte, aunque se estima que la magnitud del metabolismo de la talidomida por el sistema del citocromo

P450 hepático es mínimo, algunos de sus efectos como la actividad antiangiogénica, pueden ser mediados por activación enzimática a través del citocromo P450 3A4 y CYP4502C19 [26], que podrían favorecer la síntesis de metabolitos potencialmente deletéreos [27].

Recientemente, se ha mencionado que la proteína cereblon (CRBN), un receptor de sustrato del complejo ubiquitina ligasa CRL4, es el medio a través del cual los inmunomoduladores como la talidomida median efectos anticancerígenos y teratogénicos [28]. Esta proteína es un regulador metabólico que se une directamente a la AMPK (AMP-*activated protein kinase*) e inhibe su función de regular el metabolismo de los carbohidratos, lípidos, proteínas y el equilibrio energético de todo el organismo [26,28], asimismo, participa en la regulación de la glutamina, cuya desregulación es responsable de varias enfermedades, incluido el cáncer y otras anomalías metabólicas [28].

Muchos de los casos de hepatotoxicidad se han reportado en pacientes con enfermedad hepática de base, como son las hepatitis B y C, y la enfermedad hepática grasa no alcohólica [17]. En los pacientes con lepra, entre el 30% al 50% pueden desarrollar complicaciones inflamatorias cutáneas agudas y en algunos casos neuritis severa, condiciones que causan dolor importante. La administración de talidomida es útil para suprimir estas reacciones [23-25,29-32]; el mecanismo de acción que más se ha relacionado con esta respuesta, es la inhibición selectiva de la producción de TNF-α en los monocitos [25,29-32].

Se encontraron publicados varios casos relacionados al nuestro, entre ellos, el de Vilas-Boas que presentó un paciente de 77 años en tratamiento con talidomida para mieloma múltiple, quien tenía previo al tratamiento, marcadores virológicos para hepatitis A, B, y C negativos, y pruebas hepáticas de base normales [33]. Trece semanas después de iniciar el tratamiento con melfalán, prednisona y talidomida, fue ingresado por presentar malestar general y prurito de 2 semanas de duración. El perfil hepático fue AST 271 UI/L, bilirrubina total 11,35 mg/dL y directa 6,36 mg/dL. La fosfatasa alcalina se elevó 4 veces el valor normal, la ecografía de hígado y vía biliar fue normal. El paciente negó consumo de alcohol, drogas del herbolario o fármacos automedicados. Con la sospecha de hepatotoxicidad por talidomida, esta fue suspendida manteniendo los otros dos medicamentos. Durante la primera semana de seguimiento luego de la suspensión de la talidomida, los parámetros empezaron a mejorar, excepto la bilirrubina total que hizo un pico que obligó a una biopsia hepática, la cual mostró colestasis, formación de rosetas biliares, y lesiones necroinflamatorias. Después de este pico de bilirrubina total, los valores empezaron a mejorar progresivamente por lo cual fue dado de alta [33]. En el caso que describimos de Villavicencio, durante la primera semana de suspensión de la talidomida, también se presentó un aumento de las bilirrubinas, para luego empezar a bajar en las semanas siguientes, no siendo clara la razón de este pico de bilirrubinas. Esta elevación en el caso de Vilas-Boas obligó a realizar biopsia hepática, y en nuestro caso se decidió aumentar la dosificación del ácido ursodesoxicólico.

Fowler describió una paciente de 58 años con diagnóstico de leucemia de células plasmáticas, que se tornó ictérica 6 días después de iniciar la talidomida, con un aumento marcado de la bilirrubina directa y las transaminasas. Tenía como antecedente hepatitis C crónica no sintomática. Se consideró que la paciente tenía riesgo de hepatotoxicidad por lo que se suspendió el medicamento. La paciente mostró mejoría rápida de la ictericia y de los valores de las transaminasas luego de suspender el medicamento, comprobándose la relación entre el daño hepático y el uso de talidomida [34]. De igual modo, Levesque reportó a una mujer de 34 años con mieloma y múltiples compromisos líticos óseos, que fue iniciada con talidomida 200 mg/día y prednisona 40 mg/día, por 4 días cada 15 días. Se ingresó 5 semanas después para control del dolor óseo, y en las pruebas se encontraron las transaminasas entre 15 y 30 veces su valor normal, y las pruebas serológicas para hepatitis negativas. Se decidió suspender la talidomida, encontrándose normalización de las pruebas dentro de los 20 días siguientes [35].

Hanje y su grupo informaron de una paciente de 76 años con historia de mieloma múltiple en tratamiento con dexametasona intermitente y talidomida diaria. En la semana 4 se encontraron alteraciones de las transaminasas que hicieron un pico severo en la semana 5, con niveles de AST de 2.376 UI/L, ALT de 2.205 UI/L y bilirrubina total de 5,59 mg/dL, asociados a ictericia, náuseas, pérdida de apetito y coluria, alteraciones

que mejoraron una semana después de suspender la talidomida [14]. De manera similar, Trojan reportó una paciente de 62 años con diagnóstico de mieloma múltiple refractario a otros tratamientos, por lo cual se le inició terapia con talidomida 200 mg/día. Siete meses después desarrolló malestar general, debilidad, asterixis y elevación de las transaminasas 50 veces el límite superior normal. La bilirrubina y la fosfatasa alcalina permanecieron con valores normales. Se descartaron como causantes otros medicamentos que venía tomando por más de cuatro años, como imipramina, cotrimoxazol y pamidronato (infusiones cada mes por 6 años), ya que al suspenderse la talidomida por la sospecha del daño hepático, se encontró que también se normalizaron las transaminasas 7 días después de ser suspendida [36].

Por otra parte, están las descripciones en la literatura de casos clínicos con desenlace fatal, como el descrito por Dabak, de una paciente de 79 años con gammapatía monoclonal e insuficiencia renal crónica, quien recibió talidomida como parte del tratamiento, iniciando con 50 mg/día, y aumentando cada semana 50 mg hasta llegar a 200 mg/día. Adicionalmente, recibió dexametasona, amlodipino, metoprolol y omeprazol. Siete semanas después de iniciar la talidomida, desarrolló ictericia, fatiga, disminución del apetito y pérdida de peso. Los laboratorios mostraron una bilirrubina total de 27,9 mg/dL, bilirrubina directa de 17,5 mg/dL, fosfatasa alcalina de 1.172 UI/L, y AST y ALT de 187 UI/L y 392 UI/L, respectivamente. Después de dos semanas de suspender la talidomida, las pruebas hepáticas solo mejoraron levemente, por lo que fue sometida a una biopsia hepática que mostró colestasis y destrucción de los conductos biliares, alteraciones consistentes con daño hepático asociado al fármaco. Las enzimas hepáticas continuaron elevadas y después de 3 meses, la paciente falleció [36].

Finalmente, Hamadani describió el caso de una paciente de 62 años con mieloma refractario a tratamientos, que recibió talidomida como única terapia 100 mg/día. Doce días después de iniciada la terapia, fue ingresada por confusión, dolor abdominal e ictericia, asterixis y anasarca. Los laboratorios revelaron aumento de los parámetros bioquímicos hepáticos con picos máximos de AST 510 UI/L, ALT 598 UI/L, bilirrubina total 16,7 mg/dL y bilirrubina directa 10,2 mg/dL. Practicaron serología para hepatitis B, la cual dio HBsAg positivo, con carga viral negativa, anticuerpos IgM contra HBcAg negativos y HBeAb positivo, que no validaron reactivación o replicación del virus de la hepatitis B. Los estudios para hepatitis C y A fueron negativos, así como también para la hepatitis autoinmune. Se suspendió la talidomida, y las transaminasas mejoraron a AST 226 UI/L y ALT 236 UI/L. A pesar de los tratamientos, la paciente hizo encefalopatía, coagulopatía y acidosis, y fallece al día 14 de su hospitalización [15].

Con relación al caso expuesto, llama la atención el hecho de que la paciente estuvo bajo tratamiento con talidomida durante 4 años antes de mostrar el aumento tan marcado de las transaminasas (AST 37 veces y ALT 40 veces el límite superior normal), con valores similares a los reportados por Hanje y Trojan, situación que mejoró rápidamente con la suspensión del tratamiento. Por el contrario, los casos reportados en la literatura, hablan de hepatotoxicidad por talidomida en las primeras 7 semanas de iniciado el tratamiento, con excepción del caso presentado por Trojan que ocurrió luego de 7 meses [16,36].

Con respecto al tratamiento suministrado, la N-acetilcisteína por vía oral, en investigaciones recientes de alcance básico y no clínico, se ha vinculado con reducción de agentes profibróticos y activadores de células hepáticas estelares (manteniéndolas en el estado G1 de división celular), eliminando también radicales libres; además, tiene capacidad para sustituir el glutatión, y por consiguiente facilita la eliminación de metabolitos tóxicos [26,37-43]. En el tratamiento para casos agudos de hepatotoxicidad, se ha propuesto su aplicación intravenosa o por vía oral con buenos resultados, a dosis IV de 150 mg/kg en una hora, 50 mg/kg en 4 horas y 100 mg/kg en 16 horas, o por VO en dosis de carga de 140 mg/kg y luego 70 mg/kg hasta completar 17 dosis [35,44]. En casos crónicos, la evidencia es controversial, se ha propuesto que por VO sería más eficaz, porque se absorbe directamente al sistema porta, resultando en altas concentraciones de N-acetilcisteína debido a su metabolismo de primer paso. También, la N-acetilcisteína puede ser un reservorio de grupos tioles, y por lo tanto, actuar como antioxidante general que mejora la entrega de oxígeno en otros órganos como cerebro, corazón y riñón [41,42].

En el caso presentado, se prescribió la N-acetilcisteína VO en sobres de 600 mg cada 8 horas (26 mg/kg/día), dosificación sobre la cual no hay claridad, ya que la literatura informa con mayor frecuencia el uso IV que el oral para toxicidad, pero por acetaminofén. Se encontró un caso en el cual se utilizó la N-acetilcisteína con buen resultado a razón de 140 mg/kg por vía oral como dosis de impregnación, continuando con 17 dosis de 70 mg/kg cada 4 horas (cumpliendo en 3 días la dosis completa), con buen resultado en una paciente con hepatotoxicidad por fenitoína [45]. No queda claro si una dosificación baja, como la que se le dio a la paciente del caso expuesto, de 26 mg/kg, pudo haber incidido en la mejoría clínica más allá del retiro de la talidomida, y del uso de esteroides y ácido ursodesoxicólico.

El otro medicamento suministrado fue el ácido ursodesoxicólico en dosis inicial de 300 mg/día, que a la semana se aumentó a 600 mg y se mantuvo por 4 semanas. De este fármaco se ha descrito que favorece la expansión de la cantidad de ácidos biliares hidrofílicos y la estabilización de la membrana celular, además, tiene un efecto inmunomodulador, de preservación del transporte intracelular, de reducción de la cantidad de ácidos biliares hidrofóbicos absorbidos en el intestino, y también de inducción y modulación de inflamación y coleresis; por otra parte, se ha descrito que produce un aumento de secreción del bicarbonato del colangiocito, que lo protege de los efectos detergentes de los ácidos biliares hidrofóbicos. Además, inhibe las señales apoptóticas e incrementa la translocación de transportadores dentro de la membrana canalicular como la bomba que exporta sales biliares (BSEP, del inglés, *Bile Salt Export Pump*), liberando así mayor cantidad de sales biliares hidrofóbicas al canal, que son las responsables del daño celular [46-53]. Se considera que la utilización del ácido ursodesoxicólico en este caso contribuyó a la mejoría del cuadro clínico, ya que tenía varios elementos que sugerían colestasis, como la coluria y la acolia.

Conclusiones

La talidomida ha resurgido luego de 60 años de haberse sacado del mercado, con otras posibilidades terapéuticas aparte del tratamiento de la lepra y del mieloma múltiple; desde entonces, se han descrito muchos efectos adversos asociados a su uso, entre ellos, las hepatitis agudas. Se consideró de interés presentar este caso, ya que no hay descripciones de formas mixtas de hepatitis con rasgos clínicos de colestasis crónica asociada a síntomas de enfermedad hepática crónica, con ascitis y esplenomegalia asociada al uso crónico por más de 4 años de talidomida, como ocurrió en el caso descrito. Adicionalmente, debido a que en el país hay pacientes con lepra o mieloma múltiple que eventualmente usarán talidomida, los médicos deben estar alerta acerca de este posible efecto adverso, tanto agudo como crónico, y hacer seguimiento a la función hepática de los pacientes a los que se les indique este tratamiento. Por otra parte, la mejoría clínica y de laboratorio tan solo una semana después de suspender el tratamiento, es un buen predictor de que puede ocurrir recuperación clínica y funcional a corto plazo, pero está por evaluarse si hay efectos a largo plazo que no se hayan corregido con la suspensión del medicamento.

El uso de N-acetilcisteína y ácido ursode-soxicólico fue coadyuvante en la mejoría del caso clínico, pero el real efecto en la función hepática es controversial, sin embargo, se consideran una estrategia farmacológica que, aunada a la suspensión de la sustancia implicada, ha dado resultados positivos. Por otra parte, es importante resaltar que se debe estar alerta al potencial tóxico de los medicamentos, y considerar la posibilidad de que el cuadro clínico que se esté evaluando pueda ser consecuencia de toxicidad secundaria al uso agudo o crónico de medicamentos, ya sean prescritos o automedicados.

Con el aumento en el uso de la talidomida en los últimos años, es posible que sigan emergiendo con mayor frecuencia efectos adversos no reconocidos previamente. Es recomendable la evaluación periódica de las enzimas hepáticas en los pacientes bajo este tipo de tratamiento.

Referencias

1. Franks ME, Macpherson GR, Figg WD. Thalidomide. Lancet 2004;363:1802-1811. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)16308-3.
2. Kim JH, Scialli AR. Thalidomide: the tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. Toxicol Sci 2011;122:1-6. https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr088.
3. Calabrese L, Fleischer AB. Thalidomide: current and potential clinical applications. Am J Med 2000;108:487-495. https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)00408-8.
4. Silva-Numa S. Víctimas de la talidomida. Bogotá D.C., Colombia: El Espectador; 2012. Acceso 15 de junio de 2021. Disponible en https://www.elespectador.com/noticias/actualidad/vivir/victimas-de-talidomida-articulo-372871.
5. Papaseit E, García-Algar O, Farré M. Talidomida: una historia inacabada. An Pediatr 2013;78:283-287. https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2012.11.022.
6. Bladé J, Esteve J, Rosiñol L, Perales M, Montoto S, Tuset M, et al. Thalidomide in refractory and relapsing multiple myeloma. Semin Oncol 2001;28:588-592.
7. Anagnostopoulos A, Weber D, Rankin K, Delasalle K, Alexanian R. Thalidomide and dexamethasone for resistant multiple myeloma. Br J Haematol 2003;121:768-771. https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04345.x.
8. Badros AZ, Siegel E, Bodenner D, Zangari M, Zeldis J, Barlogie B, et al. Hypothyroidism in patients with multiple myeloma following treatment with thalidomide. Am J Med 2002;112:412-413. https://doi.org/10.1016/s0002-9343(01)01137-8.
9. Sánchez-Saldaña l. Medicamentos antiguos y vigentes en dermatología. Dermatol Peru 2008;18:2239-2261.
10 Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. N Engl J Med 1999;341:1565-1571. https://doi.org/10.1056/nejm199911183412102.
11. Drummond LM, Santos R, Carvalho G, Pádua C. Adverse events in patients with leprosy on treatment with thalidomide. Rev Soc Bras Med Trop 2019;52:e20180385. https://doi.org/10.1590/0037-8682-0385-2018.
12. Clark TE, Edom N, Larson J, Lindsey LJ. Thalomid (Thalidomide) capsules: a review of the first 18 months of spontaneous postmarketing adverse event surveillance, including off-label prescribing. Drug Saf 2001;24:87-117. https://doi.org/10.2165/00002018-200124020-00002.
13. Cano A, Cifuentes L, Amariles P. Toxicidad hepática causada por medicamentos: revisión estructurada. Rev Col Gastroenterol 2017;32:337-348.
14. Hanje AJ, Shamp JL, Thomas FB, Meis GM. Thalidomide-induced severe hepatotoxicity. Pharmacotherapy 2006;26:1018-1022. https://doi.org/10.1592/phco.26.7.1018.
15. Hamadani M, Benson DM, Jr., Copelan EA. Thalidomide-induced fulminant hepatic failure. Mayo Clin Proc 2007;82:638. https://doi.org/10.4065/82.5.638.
16. Stansfield LC, Gonsalves WI, Buadi FK. The use of novel agents in multiple myeloma patients with hepatic impairment. Future Oncol 2015;11:501-510. https://doi.org/10.2217/fon.14.270.
17. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Livertox: Clinical and research information on drug-induced liver injury. Thalidomide. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2019. Acceso 15 de junio de 2021. Disponible en https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548371/.
18. Maria VA, Victorino RM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. Hepatology 1997;26:664-669. https://doi.org/10.1002/hep.510260319.
19. García-Cortés M, Stephens C, Lucena MI, Fernández-Castañer A, Andrade RJ. Causality assessment methods in drug induced liver injury: strengths and weaknesses. J Hepatol 2011;55:683-691. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.02.007.

20. Salech F, Valderrama S, Nervi B, Rodriguez JC, Oksenberg D, Koch A, et al. Thalidomide for the treatment of metastatic hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a case report with a long term follow-up. Ann Hepatol 2011;10:99-102.

21. Schwartz JD, Sung M, Schwartz M, Lehrer D, Mandeli J, Liebes L, et al. Thalidomide in advanced hepatocellular carcinoma with optional low-dose interferon-alpha2a upon progression. Oncologist 2005;10:718-727. https://doi.org/10.1634/theoncologist.10-9-718.

22. 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;173:699-703. https://doi.org/10.1084/jem.173.3.699.

23. Sheskin J. Thalidomide in the treatment of lepra reactions. Clin Pharmacol Ther 1965;6:303-306. https://doi.org/10.1002/cpt196563303.

24. Hoyos-Gómez C, Cardona-Castro N. Reacciones leprosas. CES Medicina 2016;30:200-209.

25. Sampaio EP, Kaplan G, Miranda A, Nery JA, Miguel CP, Viana SM, et al. The influence of thalidomide on the clinical and immunologic manifestation of erythema nodosum leprosum. J Infect Dis 1993;168:408-414. https://doi.org/10.1093/infdis/168.2.408.

26. Chowdhury G, Shibata N, Yamazaki H, Guengerich FP. Human cytochrome P450 oxidation of 5-hydroxythalidomide and pomalidomide, an amino analogue of thalidomide. Chem Res Toxicol 2014;27:147-156. https://doi.org/10.1021/tx4004215.

27. Murayama N, van Beuningen R, Suemizu H, Guillouzo CG, Shibata N, Yajima K, et al. Thalidomide increases human hepatic cytochrome P450 3A enzymes by direct activation of the pregnane X receptor. Chem Res Toxicol 2014;27:304-308. https://doi.org/10.1021/tx4004374.

28. Eichner R, Heider M, Fernández-Sáiz V, van Bebber F, Garz AK, Lemeer S, et al. Immunomodulatory drugs disrupt the cereblon-CD147-MCT1 axis to exert antitumor activity and teratogenicity. Nat Med 2016;22:735-743. https://doi.org/10.1038/nm.4128.

29. Hastings RC, Trautman JR, Enna CD, Jacobson RR. Thalidomide in the treatment of erythema nodosum leprosum. With a note on selected laboratory abnormalities in erythema nodosum leprosum. Clin Pharmacol Ther 1970;11:481-487. https://doi.org/10.1002/cpt1970114481.

30. Costa P, Fraga LR, Kowalski TW, Daxbacher ELR, Schuler-Faccini L, Vianna FSL. Erythema nodosum leprosum: Update and challenges on the treatment of a neglected condition. Acta Trop 2018;183:134-141. https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2018.02.026.

31. Darlong J, Govindharaj P, Charles DE, Menzies A, Mani S. Experiences with thalidomide for erythema nodosum leprosum– A retrospective study. Lepr Rev 2016;87:211-220.

32. 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;50:181-185. https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.2009.00534.x.

33. Vilas-Boas F, Gonçalves R, Sobrinho Simões M, Lopes J, Macedo G. Thalidomide-induced acute cholestatic hepatitis: case report and review of the literature. Gastroenterol Hepatol 2012;35:560-566. https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2012.05.007.

34. Fowler R, Imrie K. Thalidomide-associated hepatitis: a case report. Am J Hematol 2001;66:300-302. https://doi.org/10.1002/ajh.1062.

35. Levesque E, Bradette M. Hepatotoxicity as a rare but serious side effect of thalidomide. Ann Hematol 2009;88:183-184. https://doi.org/10.1007/s00277-008-0559-8.

36. Trojan A, Chasse E, Gay B, Pichert G, Taverna C. Severe hepatic toxicity due to thalidomide in relapsed multiple myeloma. Ann Oncol 2003;14:501-502. https://doi.org/10.1093/annonc/mdg095.

37. Chughlay MF, Kramer N, Spearman CW, Werfalli M, Cohen K. N-acetylcysteine for non-paracetamol drug-induced liver injury: a systematic review. Br J Clin Pharmacol 2016;81:1021-1029. https://doi.org/10.1111/bcp.12880.

38. Mumtaz K, Azam Z, Hamid S, Abid S, Memon S, Ali Shah H, et al. Role of N-acetylcysteine in adults with non-acetaminophen-induced acute liver failure in a center without the facility of liver transplantation. Hepatol Int 2009;3:563-570. https://doi.org/10.1007/s12072-009-9151-0.

39. Zafarullah M, Li WQ, Sylvester J, Ahmad M. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions. Cell Mol Life Sci 2003;60:6-20. https://doi.org/10.1007/s000180300001.

40. Sales I, Dzierba AL, Smithburger PL, Rowe D, Kane-Gill SL. Use of acetylcysteine for non-acetaminophen-induced acute liver failure. Ann Hepatol 2013;12:6-10.

41. Sahin S, Alatas O. The protective effects of N-acetylcysteine against acute hepatotoxicity. Indian J Gastroenterol 2013;32:311-315. https://doi.org/10.1007/s12664-013-0316-3.

42. Singh M, Sasi P, Gupta VH, Rai G, Amarapurkar DN, Wangikar PP. Protective effect of curcumin, silymarin and N-acetylcysteine on antitubercular drug-induced hepatotoxicity assessed in an in vitro model. Hum Exp Toxicol 2012;31:788-797. https://doi.org/10.1177/0960327111433901.

43. Priya S, Vijayalakshmi P, Vivekanandan P, Karthikeyan S. Influence of N-acetylcysteine against dimethylnitrosamine induced hepatotoxicity in rats. Toxicol Ind Health 2011;27:914-922. https://doi.org/10.1177/0748233711399323.

44. Sierra AF, Torres PD. Enfermedad hepática tóxica inducida por drogas: Revisión sistemática estructurada. Rev Colomb Gastroenterol 2005;20:18-31.

45. Pérez-Reyes E, Casanova-Lara A, Pérez-Torres E, Córdova J. Falla hepática aguda en una paciente con síndrome de DRESS que revirtió con N-acetilcisteína y prednisona. Reporte de caso y revisión de la literatura. Rev Gastroenterol Mex 2014;79:208-210. https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2014.01.003.

46. Sotelo CN, Romero MJ. Utilidad del ácido ursodeoxicolico en diferentes hepatopatías. Informe de 6 casos. Bol Clin Hosp Infant Edo Son 2006;23:69-80.

47. Saksena S, Tandon RK. Ursodeoxycholic acid in the treatment of liver diseases. Postgrad Med J 1997;73:75-80. https://doi.org/10.1136/pgmj.73.856.75.

48. Tejada-Cifuentes F. Hepatotoxicidad por fármacos. Rev Clín Med Fam 2010;3:177-191.

49. Cabrera D, Arab JP, Arrese M. UDCA, NorUDCA, and TUDCA in liver diseases: A review of their mechanisms of action and clinical applications. Handb Exp Pharmacol 2019;256:237-264. https://doi.org/10.1007/164_2019_241.

50. Andrade R, Lucena M. Hepatitis tóxica. Madrid, España: Asociación Española de Gastroenterología; 2012. Acceso 20 junio de 2021. Disponible en https://aprenderly.com/doc/3464076/hepatitis-t%C3%B3xica---asociaci%C3%B3n-espa%C3%B1ola-de-gastroenterolog%C3%ADa.

51. Beuers U. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2006;3:318-328. https://doi.org/10.1038/ncpgasthep0521.

52. Li Y, Lu L-G. Therapeutic roles of bile acid signaling in chronic liver diseases. J Clin Transl Hepatol 2018;6:425-430. https://doi.org/10.14218/JCTH.2018.00025.

53. Roma MG, Toledo FD, Boaglio AC, Basiglio CL, Crocenzi FA, Sánchez Pozzi EJ. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications. Clin Sci (Lond) 2011;121:523-544. https://doi.org/10.1042/cs20110184.