

## Toxicidad pulmonar por talidomida

F. Carrión Valero y V. Bertomeu González<sup>a</sup>

Servicios de Neumología y <sup>a</sup>Cardiología. Hospital Clínico Universitario. Facultad de Medicina. Universitat de València. Valencia.

La talidomida es un fármaco bien conocido por sus efectos secundarios, aunque la toxicidad pulmonar no ha sido comunicada. Presentamos el caso de un varón de 65 años, diagnosticado de mieloma múltiple IgG kappa en estadio IA, que en el día 37 del tratamiento con talidomida presentó de forma aguda tos, malestar general, disnea de reposo y sudación. La presión arterial era 90/60 mmHg y no tenía fiebre. En la radiografía de tórax había un patrón intersticial alveolar en el hemitórax derecho, y en la gasometría arterial una insuficiencia respiratoria parcial (pH 7,40, PaCO<sub>2</sub> 40 mmHg, PaO<sub>2</sub> 47 mmHg). El análisis de sangre evidenció alteraciones propias de su mieloma múltiple y las determinaciones microbiológicas fueron negativas (esputo, hemocultivos y detección de antígenos de *Streptococcus pneumoniae* y *Legionella pneumophila* en orina). Tras la retirada del fármaco y recibir oxigenoterapia y corticoides intravenosos, el paciente evolucionó bien. Una radiografía de tórax realizada 4 días después fue normal y en la gasometría arterial desapareció la insuficiencia respiratoria.

Como conclusión, cabe mencionar que la toxicidad pulmonar grave deberá ser incluida entre los efectos adversos potenciales de la talidomida.

**Palabras clave:** Talidomida. Toxicidad pulmonar. Mieloma múltiple.

### Introducción

La talidomida es un fármaco más conocido por sus efectos secundarios que por los terapéuticos. De hecho, una de las tragedias más devastadoras de la medicina moderna fue debida a su introducción en el mercado europeo al final de los años cincuenta. Este fármaco, que se fabricó en Alemania desde 1953, fue utilizado como sedante e hipnótico, aunque tuvo que ser retirado del mercado en 1961, porque producía efectos teratogénicos en el feto cuando se administraba a mujeres embarazadas<sup>1,2</sup>.

La talidomida es un inhibidor de la citocina factor de necrosis tumoral alfa, una propiedad que podría hacerla útil en el tratamiento de ciertas enfermedades, como diversas complicaciones de la enfermedad debida al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la lepra y en pa-

### Lung toxicity due to thalidomide

Although the side effects of thalidomide are well known, lung toxicity has not been reported. We describe the case of a 65-year-old man with multiple myeloma (IgG kappa) in stage IA who, on the thirty-seventh day of treatment with thalidomide, developed acute coughing, general malaise, dyspnea at rest and sudoresis. Blood pressure was 90/60 mm Hg and temperature was normal. An interstitial and alveolar pattern was visible on the right side of a chest film and arterial blood gases indicated partial respiratory insufficiency (pH 7.40, PaCO<sub>2</sub> 40 mmHg, PaO<sub>2</sub> 47 mmHg). Blood analysis showed alterations expected for multiple myeloma and microbiology was negative (sputum and blood cultures and urinary antigen detection for *Streptococcus pneumoniae* and *Legionella pneumophila*). After thalidomide was withdrawn and oxygen and intravenous corticoids were administered, outcome was good. A chest film 4 days later was normal and arterial blood gases showed that respiratory insufficiency had disappeared.

We conclude that severe lung toxicity should be included among the potential adverse effects of thalidomide.

**Key words:** Thalidomide. Lung toxicity. Multiple myeloma.

cientes con distintas condiciones autoinmunes<sup>3</sup>; también parece tener propiedades antiangiogénicas, que podrían mejorar el tratamiento de algunos cánceres, como el mieloma múltiple<sup>4,5</sup>. Por ello, en la actualidad aparece como un agente útil en el tratamiento de estas enfermedades.

Exponemos el caso de un varón de 65 años con mieloma múltiple, que presentó un infiltrado pulmonar con insuficiencia respiratoria aguda tras la administración de talidomida, una complicación no descrita hasta ahora.

### Observación clínica

Varón de 65 años, que ingresó en el servicio de neumología de nuestro hospital el día 25 de mayo de 2001 por presentar desde 12 h antes tos, malestar general, disnea intensa y sudación. No presentaba fiebre ni dolor torácico. Como antecedentes cabe citar los siguientes: hernia de hiato, epilepsia en tratamiento con fenitoína y diabetes mellitus tipo 2. En 1990 había sido diagnosticado de mieloma múltiple tipo IgG kappa, estadio IA. Recibió tratamiento quimioterápico alternante VCMP/VBAP durante 12 meses (protocolo PETHEMA, desde diciembre de 1990 hasta diciembre de 1991), con valoración de enfermedad estable hasta febrero de 2001, cuando se

Correspondencia: Dr. F. Carrión Valero.  
Servicio de Neumología. Hospital Clínico Universitario.  
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia.

Recibido: 24-1-2002; aceptado para su publicación: 12-3-2002.

diagnosticó de progresión de la enfermedad. Desde el 18 de abril de 2001 recibía tratamiento con talidomida (100 mg/día hasta el 24 de abril; 200 mg/día desde el 25 de abril hasta el 9 de mayo; 300 mg/día desde el 10 de mayo hasta el 24 de mayo y 400 mg/día a partir del 25 de mayo). En febrero de 2001 el análisis de sangre evidenció unas cifras de leucocitos de 45.400/ l (neutrófilos 85%) y en el proteínograma había una banda monoclonal en la región gamma.

En la exploración física destacaba una presión arterial de 90/60 mmHg y estertores crepitantes en el hemitórax derecho. Análisis: leucocitos 39.000/ l (neutrófilos 88%), creatinina 1,4 mg/dl, VSG 50 mm, colesterol 115 mg/dl, fosfatasas alcalinas 345 mU/ml. El resto de determinaciones analíticas, incluyendo hemograma, perfil hepático, glucemia e iones, estaba dentro de la normalidad. Microbiología: en esputo, cultivo negativo, antígenos de *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* negativos, ausencia de bacilos ácido alcohol resistentes. En orina, antígenos de *Streptococcus pneumoniae* y *Legionella pneumophila* serogrupo 1 negativos. Hemocultivos negativos. Gasometría arterial: pH 7,40, PaCO<sub>2</sub> 40 mmHg, PaO<sub>2</sub> 47 mmHg, saturación de la oxihemoglobina 80%. Electrocardiograma: bloqueo completo de rama derecha, alteración inespecífica de la repolarización. La radiografía de tórax demostró un patrón intersticial alveolar en el hemitórax derecho (fig. 1).

La evolución fue la siguiente: además de retirar la talidomida, el paciente recibió oxigenoterapia, antibióticos y corticoides por vía intravenosa (6-metilprednisolona, 80 mg/día); una radiografía de tórax realizada 4 días después fue normal y en la gasometría arterial desapareció la insuficiencia respiratoria (pH 7,41, PaCO<sub>2</sub> 44 mmHg, PaO<sub>2</sub> 77 mmHg).

## Discusión

Los fármacos son una causa frecuente de iatrogenia en el organismo y originan una morbilidad y una mortalidad importantes, hasta en el 5% de los enfermos hospitalizados sometidos a tratamiento farmacológico<sup>6</sup>. También se ha estimado que menos del 5% de todas las enfermedades pulmonares inducidas por fármacos son reconocidas, porque a menudo los clínicos desconocen la magnitud de este problema<sup>7</sup>.

La talidomida surgió en los años cincuenta como hipnótico y sedante que, debido a su seguridad en casos de sobredosis, fue catalogada como muy segura y recomendada específicamente para mujeres embarazadas. Sin embargo, la declaración de casos de focomelia en relación con su uso supuso la retirada del mercado, así como las reformas en la Food, Drug and Cosmetic Act (organismo regulador de la circulación de medicamentos en EE.UU.), que a su vez supusieron el fin de las laxas normas aplicadas a la producción y evaluación de nuevos fármacos<sup>8,9</sup>.

Actualmente, se puede emplear en la práctica clínica por sus efectos antiangiogénicos e inmunomoduladores. Entre las nuevas indicaciones destacan algunos casos de lepra cutánea (eritema nudoso leproso)<sup>10</sup>, enfermedades digestivas<sup>11</sup>, dermatológicas<sup>12</sup>, inmunológicas<sup>13,14</sup> o neoplasias, como el mieloma múltiple refractario, que supone una de las indicaciones más importantes<sup>4,5,15,16</sup> y fue la indicación terapéutica en nuestro paciente.

En un reciente estudio de Singhal et al<sup>4</sup>, 84 pacientes con mieloma refractario recibieron talidomida oral durante 80 días por término medio (2-465), según un es-



Fig. 1. Radiografía posteroanterior de tórax que presenta un patrón intersticial alveolar en la base pulmonar derecha.

quema similar al que recibió el paciente actual, con un índice de respuesta al tratamiento del 32%.

En cuanto a su mecanismo de acción, se ha apuntado que inhibe la angiogénesis en modelos experimentales<sup>17</sup>. De hecho, los fármacos inhibidores de la angiogénesis pueden ser de utilidad para el tratamiento de tumores que dependen de la neovascularización<sup>18</sup>. A pesar de ello, en este estudio<sup>4</sup> la densidad microvascular en la médula ósea no cambió significativamente entre los pacientes que habían respondido al tratamiento con talidomida.

Entre los efectos secundarios del fármaco, la teratogenia es el más importante y conocido que sucede en casi todas las gestantes que lo toman entre las semanas 3 y 6 de embarazo<sup>19</sup>, de manera que el primer bebé con malformaciones nació el día de Navidad de 1956. Se ha estimado que talidomida causó neuritis periférica irreversible en 40.000 personas y malformaciones congénitas entre 8.000 y 12.000 niños, de los cuales 5.000 alcanzaron la edad adulta<sup>2,20</sup>.

En el seguimiento de 56 pacientes con enfermedad por el VIH que fueron tratados con talidomida durante 14 a 21 días, 24 (43%) tuvieron que abandonar el tratamiento como consecuencia de las reacciones adversas que presentaron<sup>21</sup>. En particular, se trataba de reacciones cutáneas y/o febriles, que aparecieron principalmente entre aquellos con un número menor de linfocitos CD4, sin describir casos de toxicidad pulmonar como la que desarrolló nuestro paciente.

En el trabajo antes citado de Singhal et al<sup>4</sup>, 83 de los 84 pacientes (99%) manifestaron tener algún efecto secundario. La mayoría fue de carácter leve o moderado, como estreñimiento, debilidad o fatiga y somnolencia, que sucedieron en un tercio o más de los pacientes. Además, 9 pacientes abandonaron el tratamiento por intolerancia después de 36 días de tratamiento como media y, como en el estudio anterior<sup>21</sup>, sin describir ningún caso de toxicidad pulmonar. Por otro lado, uno de los pacientes que respondió al tratamiento murió súbitamente por sepsis en el día 37 de tratamiento, aunque no puede ser descartada una posible contribución de talidomida.

Entre otros efectos adversos infrecuentes del fármaco, se han comunicado casos de amenorrea<sup>22</sup> y trombosis venosa profunda<sup>23</sup>, en particular entre los pacientes que recibieron de forma conjunta talidomida y quimioterapia<sup>24</sup>.

La toxicidad pulmonar inducida por el tratamiento oncológico es una entidad clínica poco conocida y mal definida, cuya frecuencia puede ser muy superior a la que se ha descrito hasta ahora<sup>25</sup>, lo que debería obligar a una búsqueda activa de casos para mejorar el pronóstico de los pacientes. De hecho, en nuestra búsqueda bibliográfica por el sistema MEDLINE hasta diciembre de 2001, no hemos encontrado la comunicación de toxicidad pulmonar por talidomida.

Como sucede muy frecuentemente con los pacientes con toxicidad pulmonar causada por fármacos<sup>26</sup>, nuestro paciente fue ingresado con el diagnóstico de sospecha de neumonía adquirida en la comunidad, aunque este diagnóstico no fue confirmado por los estudios microbiológicos ni por la evolución posterior.

En el caso de la toxicidad pulmonar por fármacos, el diagnóstico de presunción puede basarse en una adecuada secuencia temporal de inicio y retirada del fármaco en relación con los síntomas y la baja probabilidad de otras etiologías<sup>27</sup>. En nuestro paciente existió una relación temporal entre la administración de talidomida y la aparición en el día 37 de tratamiento de un infiltrado pulmonar e insuficiencia respiratoria aguda, que motivó la retirada del medicamento y el tratamiento con corticoides, con una rápida recuperación posterior. No se encontraron alteraciones analíticas, microbiológicas ni otras enfermedades que pudieran haber causado el cuadro clínico, lo que sugiere, en nuestra opinión, una relación causal con el fármaco.

En definitiva, la toxicidad pulmonar grave deberá ser incluida entre los efectos adversos potenciales de talidomida. En el futuro próximo las nuevas indicaciones de la talidomida aumentarán la probabilidad de desarrollar graves complicaciones y, con el fin de evitar las dramáticas consecuencias del pasado, los clínicos estaremos obligados a tomar una actitud muy vigilante en todos los pacientes que pudieran ser tratados con este fármaco.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Christie B. Thalidomide victims win review of compensation. *BMJ* 1994;308:739.
- Tansey EM. Dark remedy: the impact of thalidomide and its revival as a vital medicine. *N Engl J Med* 2001;345:226-7.
- 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.
- Singhal S, Eehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999;341:1965-71.
- Raje N, Anderson K. Thalidomide. A revival story. *N Engl J Med* 1999;341:1606-9.
- Rosenow EC III. Drug-induced pulmonary disease. *Dis Mon* 1994;40:253-310.
- Rogers AS, Israel E, Smith CR, Levine D, McBean AM, Valiente C, et al. Physician knowledge, attitudes, and behavior related to reporting adverse drug events. *Arch Intern Med* 1988;148:1596-600.
- Parman T, Wiley MJ, Wells PG. Free radical-mediated oxidative DNA damage in the mechanism of thalidomide teratogenicity. *Nat Med* 1999;5:582-5.
- Marwick C. Thalidomide back-under strict control. *JAMA* 1997;278:1135-7.
- 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;168:408-14.
- Bousvaros A, Mueller B. Thalidomide in gastrointestinal disorders. *Drugs* 2001;61:777-87.
- Calderon P, Anzilotti M, Phelps R. Thalidomide in dermatology. New indications for an old drug. *Int J Dermatol* 1997;36:881-7.
- López Gil JA. Talidomida y enfermedad del injerto contra el huésped: bases de una nueva indicación y efectos secundarios. *Med Clin (Barc)* 1992;99:545-8.
- Stevens RJ. The place of thalidomide in the treatment of inflammatory disease. *Lupus* 1996;5:257-8.
- Minchinton AI, Fryer KH, Wendt KR, Clow KA, Hayes MM. The effect of thalidomide on experimental tumors and metastases. *Anticancer Drugs* 1996;7:339-43.
- Singhal S, Mehta J. Thalidomide in cancer: potential uses and limitations. *BioDrugs* 2001;15:163-72.
- D'Amato RJ, Loughman MS, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:4082-5.
- Ribatti D, Vacca A, Nico B, Quondamatteo F, Ria R, Minischetti M, et al. Bone marrow angiogenesis and mast cell density increase simultaneously with progression of human multiple myeloma. *Br J Cancer* 1999;79:451-5.
- Crawford CL. Safety of thalidomide. *BMJ* 1994;308:1437-8.
- Ochonsky S, Verroust J, Bastuji-Garin S, Gheradi R, Revuz J. Thalidomide neuropathy incidence and clinicoelectrophysiologic findings in 42 patients. *Arch Dermatol* 1994;130:66-9.
- Haslett P, Tramontana J, Burroughs M, Hempstead M, Kaplan G. Adverse reactions to thalidomide in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1997;24:1223-7.
- Passeron T, Lacour JP, Murr D, Ortonne JP. Thalidomide-induced amenorrhea: two cases. *Br J Dermatol* 2001;144:1292-3.
- Osman K, Comenzo R, Rajkumar SV. Deep venous thrombosis and thalidomide therapy for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2001;344:1951-2.
- Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, Badros A, Desikan R, Gopal AV, et al. Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood* 2001;98:1614-5.
- De Castro J, Viches Y, González M. Toxicidad pulmonar en el tratamiento del cáncer. *Med Clin (Barc)* 1995;105:661-8.
- Gullón JA, Fernández R, González JJ. Toxicidad pulmonar por maprotilina: a propósito de un caso. *Arch Bronconeumol* 2000;36:357.
- Carrión Valero F, Marín Pardo J. Toxicidad pulmonar por fármacos. *Arch Bronconeumol* 1999;35:550-9.