

HOSPITAL UNIVERSITARIO
"ARNALDO MILIÁN CASTRO"
SANTA CLARA, VILLA CLARA

INFORME DE CASO

VALOR TERAPÉUTICO DE LA TALIDOMINA EN EL MIELOMA MÚLTIPLE REFRACTARIO. PRIMERA EXPERIENCIA EN VILLA CLARA.

Por:

Dr. Manuel Antonio Arce González¹ y Dr. Víctor Hugo Cortés Rodríguez²

1. Especialista de I Grado en Medicina Interna. Instructor. ISCM-VC.
2. Especialista de I Grado en Hematología.

Descriptor DeCS:

TALIDOMIDA/uso terapéutico
MIELOMA MULTIPLE/terapia

Subject headings:

THALIDOMIDE/therapeutic use
MULTIPLE MYELOMA/therapy

El mieloma de células plasmáticas, o mieloma múltiple, es una enfermedad causada por células plasmáticas neoplásicas que sintetizan cantidades anormales de inmunoglobulinas o sus fragmentos¹.

Los pacientes con este diagnóstico que tienen recaídas luego del empleo de los esquemas terapéuticos convencionales, o aquellos que no logran la remisión por la refractariedad a la quimioterapia, tienen escasas opciones terapéuticas².

Los informes sobre la importancia de la angiogénesis en la progresión de la enfermedad, –caracterizada por un incremento en la neovascularización de la médula ósea– ha dirigido el interés de los especialistas hacia los estudios que con la talidomida se realizan por su efecto antiangiogénico^{3,4}.

Derivado del ácido glutámico, la talidomida se sintetizó por primera vez en el año 1954 en Alemania. Conocida por sus efectos sedantes e hipnóticos y utilizada en el tratamiento del vómito asociado al primer trimestre del embarazo, provocó que más de 12 000 niños nacieran con graves deformaciones congénitas a finales de los años 50 y principios de los 60⁵. Fue retirada del mercado en 1960-1961 al conocerse los efectos teratogénicos de la misma.

En el año 1995, un trabajo de Olson y colaboradores sobre la positiva acción terapéutica de la talidomida en un paciente con mieloma múltiple, permitió que desde 1997 se utilizara para los estadios avanzados, refractarios o ambos, de éste⁶. Su mecanismo de acción, aún en estudio, basa su principal propiedad antiangiogénica en el bloqueo del factor de crecimiento fibroblástico y el factor de crecimiento vascular del endotelio; otros mecanismos serían la inhibición en forma directa del crecimiento de la célula plasmática mielomatosa y de las células de sostén de la médula ósea, lo que favorecería tanto el efecto antiproliferativo directo sobre la célula mielomatosa y un efecto proapoptótico, como su envejecimiento y muerte celular. Inhibe, además, la secreción celular de ciertas citocinas promieloma, como el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina 6; estimula la

proliferación de linfocitos T citotóxicos y los induce a la secreción de interferón gamma e interleucina 2^{7,8}.

El objetivo del presente trabajo es presentar un paciente con diagnóstico de mieloma múltiple en estadio III-A, tratado con talidomida en el servicio de Hematología del Hospital Universitario "Arnaldo Milián Castro".

Presentación de paciente:

Paciente de 81 años de edad, sexo masculino, blanco, con antecedentes de diabetes mellitus tipo II, quien logra su control metabólico con tratamiento dietético.

El 20 de marzo de 2002 le fue diagnosticado un mieloma múltiple tipo Marschalko en estadio III-A, al precisarse en el aspirado medular y la biopsia de médula ósea una infiltración de más de un 80 % de células plasmáticas; los principales exámenes complementarios realizados para diagnosticar la enfermedad fueron: Hemoglobina(Hb): 82 g/l, leucocitos: $4,8 \times 10^9/l$ con un diferencial normal, conteo de plaquetas: $150 \times 10^9/l$, velocidad de sedimentación globular (VSG): 130 mm en la primera hora, proteínas séricas totales: 90 g/l (normal:62,95-74,26 g/l), albúmina:34,0 g/l (normal:40,9-49,5 g/l), calcio:3,2 $\mu\text{mol/l}$, creatinina:86 $\mu\text{mol/l}$.

IgG:27 g/l(normal:7,81-15,30 g/l), IgA:3,75 g/l(normal:1,58-3,94 g/l), IgM:0,50 g/l (normal:0,69-2,69 g/l).

En la electroforesis de proteínas se evidenció un pico monoclonal. La proteinuria de Bence Jones en la orina fue negativa. El estudio radiográfico óseo no mostró alteraciones.

Se decidió iniciar un tratamiento específico con el esquema de melfalán y prednisona cada 28 días. Al cuarto ciclo, por el progresivo deterioro del estado general del enfermo y los elevados requerimientos transfusionales, se suspendió el tratamiento y se inició -previo consentimiento informado-, un protocolo con la talidomida: 100 mg del fármaco la primera semana, incrementando 100 mg semanales hasta 300 mg de los 800 mg propuestos como dosis máxima; los efectos tóxicos del medicamento (constipación y bradicardia) se presentaron con dosis superiores a 300 mg. Los resultados mostraron que, al día 60 de iniciado el protocolo, el enfermo se encontraba mejor subjetiva y objetivamente: ausencia de dolor, buen apetito, aumento del peso corporal; los resultados de los exámenes de laboratorio realizados fueron: Hb: 118 g/l, leucocitos: $6 \times 10^9/l$, diferencial normal, VSG: 46 mm a la primera hora y proteínas totales: 76 g/l; otros controles de interés a destacar fueron (días 180/ 365 del tratamiento): Hb:126/130 g/l , leucocitos: $6/7,2 \times 10^9/l$ ambos recuentos diferenciales normales, VSG:38/40 mm a la primera hora, proteínas totales: 71/68 g/l, albúmina: 28/30 g/l, calcio:2,5/2,2 $\mu\text{mol/l}$, creatinina:82/ 76 $\mu\text{mol/l}$. La electroforesis de proteínas del día 365 evidenció una reducción de más de un 50 % del pico monoclonal inicial y ambas proteinurias de Bence Jones fueron negativas.

Comentario:

La talidomida ha demostrado en múltiples estudios su eficacia en el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple, refractarios a las terapias convencionales. Las dosis varían según las series revisadas entre 100 mg y 800 mg; nuestro paciente logró la remisión de su enfermedad con 300 mg, y recibe en la actualidad una dosis de mantenimiento de 200 mg, libre de síntomas. La constipación y la bradicardia fueron los efectos indeseables observados; coincide el primero como el más frecuente descrito en grandes series²; la bradicardia no es frecuentemente citada, pero recientes publicaciones sí la describen⁹.

El paciente que presentamos apoya el beneficio que este otrora temido medicamento puede brindar a aquellos pacientes con mieloma múltiple refractario, para los que ésta es una alternativa válida.

Referencias bibliográficas

1. Barlogie B Plasma cell myeloma. En: William JW, Beuther E, Erslev JA, Lichtman AM. Hematology. 5th. New York: McGraw Hill, 1995; p.1109-15.
2. Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Ronconi S, Patriarca F, Ballerini F, et al. Salvage therapy with thalidomide in patients with advanced relapsed/refractory multiple myeloma. Haematologica 2002; 87:408-14.
3. Vacca A, Ribatti D, Lurlaro M, Ria Ret al. Bone marrow neovascularization, plasma cell angiogenetic potential, and matrix metalloproteinase-2 secretion parallel progression of human multiple myeloma. Blood 1999; 93: 3064-73.
4. Thalidomide Symposium preceding The American Society of Hematology Annual Meeting-1999.
5. George J, Elias S. Thalidomide and the titanic: reconstructing the technology tragedies of the Twentieth Century. Am J Public Health 1999;89(1):98-101.
6. Dobrenky de Rudoy S B. Talidomida: Nuevo impacto. Disponible en: <http://www.santojanni.org.ar/comunidad/talido.htm>
7. Barlogie B, Spencer G, Tricot G. Long term follow up of 169 patients receiving a phase 11 trial of single agent thalidomide for advanced and refractory multiple myeloma (MM). ?Blood 2000;96:22138-40.
8. 6th Meeting the European Haematology Association-Frankfurt, Germany June 2001.
9. Fahdi IE, Gaddam V, Saucedo JF, Kishan CV, Vyas K, Deneke MG, et al. Bradycardia during therapy for multiple myeloma with thalidomide. Am J Cardiol.2004;93(8):1052-5.