Chapter 18 / Capítulo 18

Health and Professional Practice in Argentina: Applied Research in Patient Care, Workforce Training, and Health Interventions (Spanish Version)
ISBN: 978-9915-704-12-8
DOI: 10.62486/978-9915-704-12-8.ch18
Pages: 192-199

©2025 The authors. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY) 4.0 License.

Systematic review on the efficacy of Thalidomide in the treatment of Multiple Myeloma / Revisión sistemática sobre la eficacia de la Talidomida en el tratamiento de Mieloma Múltiple

Diego Eduardo Roman[1], Marcelo Adrian Estrin[1]

[1]Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Abierta Interamericana.

ABSTRACT

Introduction: multiple mieloma , previously characterized by a por prognosis, has improved with immunomodulatory drugs (IMiDs) such as Thalidomide an its derivates. Althouhg effective, Thalidomide poses risks such as thrombosis andd teratogenicity, requiring strict safety protocols. Its use has significantly increased survival and life quality.
Method: a systematic review was conducted to evaluate the efficacy and safety of Thalidomide in the treatment of multiple myeloma
Results: a total of 354 articles were identified in Pubmed, Cochrane, Scielo Elsevier, and EBSCO. To eliminate duplicates and apply inclusión criteria, 15 studies were selected for analysis: 7 randomized clinical trials, 5 cohort studies, and 3 systematics reviews. These evaluated 3245 patientes with multiple mieloma. Most studies included both newly diagnosed and patienes in thes process of diagnosis.
Conclusions: both Thalidomide and new IMiDs, such as Lenalidomide and Pomalidomide, are effective treatments for multiple myeloma, with acceptable overall response rate. However secondary effects related to peripheral neuropathy and neutropenia continues to be a challenge, which require close monitoring during treatment. The combinations with Dexamethasone seem more effective than Thalidomide alone, and the bortezomibe-lenalidomide-Dexamethasone (VRD) scheme shows better results in terms of Progression-free survival.

Keywords: Multiple Myeloma; Multiple Myeloma/therapy; Thalidomide; Treatment Outcome; Humans.

RESUMEN

Introducción: el mieloma múltiple, previamente de mal pronóstico en la actualidad mejoró con drogas inmunomoduladoras (IMiDs) como la Talidomida y sus derivados. Aunque eficaz la Talidomida presenta riesgos como trombosis y teratogenicidad, requiriendo estrictos protocoloes de seguridad. Su uso ha incrementado significativamente la supervivencia y calidad de vida en pacientes con mieloma múltiple.
Método: se realizó una revisión sistemática para evaluar la eficacia y seguridad de la Talidomida en el tratamiento de mieloma múltiple, comparándola con otras IMiDs. Se incluyeron pacientes en edad reproductiva bajo estrictos criterios de control anticonceptivo, excluyendo embarazadas y tratamientos oncológicos paralelos.
Resultados: se identificaron 354 artículos en PubMed, Cochrane, Scielo, Elsevier y EBSCO. Tras eliminar duplicados y aplicar criterios de inclusión, se seleccionaron 15 estudios para análisis: 7

ensayos clínicos aleatorizados, 5 estudios de cohorte y 3 revisiones sistemáticas. Éstos evaluaron 3245 pacientes con mieloma múltiple. La mayoría de los estudios incluyó tanto pacientes recién diagnosticados como en recaída.
Conclusiones: tanto la Talidomida como otras nuevas IMiDs , como la Lenalidomida y la Pomalidomida , son tratamientos efectivos para el mieloma múltiple , con tasas de respuesta global aceptables. Sin embargo, la seguridad sigue siendo un desafío, con efectos secundarios significativos como la neuropatía periférica y neutropenia, que requieren una vigilancia estrecha durante el tratamiento. La combinaciónes con Dexametasona parecen más eficaces que la Talidomida sola, y el esquema bortezomib-lenalidomida-Dexametasona (VRD) muestra mejores resultados en términos de respuesta de supervivencia libre de progresión de enfermedad.

Palabras clave: Multiple Myeloma ; Multiple Myeloma/therapy; Thalidomide; Treatment Outcome; Humans.

INTRODUCCIÓN

El Mieloma Múltiple es un cáncer hematológico causado por la proliferación de células plasmáticas clonales, provocando anemia, falla renal, hipercalcemia y destrucción de las células óseas. La supervivencia a nivel global se ha incrementado significativamente con la incorporación de drogas inmunomoduladoras (IMiDs) y los inhibidores de proteasomas (PI).[1]

Hasta hace menos de un siglo, el Mieloma Múltiple era una enfermedad que no tenía buen pronóstico. Afortunadamente eso ha cambiado gracias al uso en la actualidad de drogas inmunomoduladoras como la Talidomida y otras nuevas.[2]

La Talidomida fue creada como una droga sedativa en la década de 1950, pero fue retirada del mercado por sus efectos teratogénicos. Sin embargo en 1990, la Talidomida recibió atención nuevamente cuando se descubrió su potencial como una droga oncológica e inmunomoduladora, en especial para tratar el mieloma múltiple. Luego, otras dos drogas del tipo IMiDs, la Lenalidomida y la Pomalidomida, se desarrollaron para combatir tumores, observándose menos efectos adversos que con la Talidomida, tanto en pacientes recién diagnosticados como en recaídas, y en combinación con otros agentes como inhibidores de proteasomas y anticuerpo monoclonales.[3]

Aunque se han propuesto muchos mecanismos para tratar de explicar la acción de la Talidomida en el Mieloma Múltiple incluído antígeno angiogénico, antiproliferativos y efectos inmunomoduladores, la precisión de los efectos sobre las células objetivo y mecanismos celulares recién ahora se pueden comprender cabalmente: se pudo demostrar que la Talidomida identifica a los cereblones que son proteínas que juegan un papel crucial en procesos biológicos y aún más en la inmunomodulación como su principal objetivo, y subsecuentemente se probó que el mieloma requiere de estas proteínas siendo su actividad inhibida por la Talidomida y drogas similares llamadas Inmunomoduladoras (IMiDs).[4]

La Talidomida, de la primer generación de drogas IMiD, se asocia con una toxicidad significativa en pacientes adultos mayores, a diferencia de las nuevas generaciones como Lenalidomida, de segunda generación, que es más potente y presenta menos efectos adversos, y, es frecuentemente utilizada en pacientes que recientemente han sido diagnosticados. La Pomalidomida, de tercera generación es 10 veces más potentes y muestra muy buenos resultados.[5]

Cuando un paciente está en tratamiento con Talidomida por mieloma múltiple hay que tener presente que existe un alto riego de formación de coágulos de sangre en los brazos, piernas o pulmones en especial cuando se combina el tratamiento con otras drogas como la Dexametasona. También se debe dejar muy en claro que la paciente de ser mujer no deberá quedar embarazada mientras esté en tratamiento con ésta droga, por los defectos congénitos como la focomelia que puede ocasionarle al embrión/feto incluso con una sola toma. Por ello se han tomado medidas como protocolos donde se implementa el uso de doble método anticonceptivo, ya que los Anticonceptivos Orales pueden verse alterados por las interacciones entre drogas, y también un programa STEPS Talidomida, por sus siglas en inglés, para asegurarse que todas las personas a las que se les haya recetado Talidomida, incluido los hombres, estén registrados en "Thalidomide REMS", la farmacia les exija una receta médica para proveerlos de éste medicamento.

El uso de IMiDs como la Talidomida ha generado un incremento muy significativo en la supervivencia a largo plazo y en la calidad de vida de pacientes oncológicos con Mieloma Múltiple. A pesar de sus efectos adversos en personas de edad avanzada o en etapa reproductiva, luego de su prohibición inicial, se la ha redescubierto para enfermedades oncológicas y como suele pasar con los medicamentos de primeras generaciones resulta más asequible que las nuevas generaciones.

En los últimos años se demostró que la Talidomida junto con otras drogas nuevas de la misma familia resultan de mucha utilidad en el tratamiento de mieloma múltiple siempre que se tenga en cuenta evitar la gesta antes durante y con posterioridad al tratamiento, como también la interacción con otras drogas para enfermedades como por ejemplo ej HIV. Por eso se planteó como pregunta de investigación:

¿El uso de drogas IMiDs como la Talidomida y sus congéneres es seguro y eficaz en el tratamiento de mieloma múltiple?

MÉTODO

Como objetivos de ésta investigación se propusieron:

Principal: la premisa del siguiente trabajo es realizar una revisión sistemática valorando la eficacia y seguridad del tratamiento con Talidomida del mieloma múltiple

Específicos

- Revisar los efectos y restricciones del uso de Talidomida.
- Comparar la Talidomida con otras drogas IMiDs para el tratamiento de mieloma en cuanto a su eficacia y seguridad.

Se realizó una revisión sistemática de la literatura abordando la eficacia y seguridad de la Talidomida y sus congéneres en el tratamiento de mieloma múltiple .Los artículos se buscarán en las siguientes bases de datos: Pubmed, Cochrane, Elsevier, Scielo, EBSCO de los últimos 18 años (en 2006 , la FDA de Estados Unidos aprobó el uso de Talidomida bajo estricto control para el tratamiento de mieloma múltiple).

La población en estudio comprendió pacientes de ambos sexos en edad reproductiva, afectados por Mieloma múltiple y en tratamiento con Talidomida y otras IMiDs.

Criterios de inclusión

Pacientes con mieloma múltiple; pacientes en tratamiento con Talidomida e IMiDs; pacientes de sexo femenino que no estén cursando embarazo; pacientes femeninos que no estén buscando el embarazo; pacientes femeninos y masculinos que estén comprometidos a no donar sangre esperma y que se asegure doble método anticonceptivo antes durante y después del tratamiento.

Criterios de Exclusión

Pacientes que además de la Talidomida estén cursando otro tratamiento oncológico en paralelo; pacientes cuyo método anticonceptivo haya fallado; pacientes que usen Talidomida para otras enfermedades; pacientes con coagulopatías.

La variable de mayor relevancia a considerar será la eficacia de la Talidomida en el tratamiento inicial y de recidiva de mieloma múltiple, por sobre otras drogas IMiDs, y la evaluación de sus efectos secundarios durante y luego del tratamiento.

RESULTADOS

Se identificaron 453 artículos en las bases de datos PubMed, Cochrane, Scielo, Elsevier y EBSCO. Tras eliminar duplicados y aplicar criterios de inclusión y exclusión, fueron finalmente seleccionados 15 estudios para análisis siendo 7 ensayos clínicos aleatorizados (ECA), 5 estudios de cohorte y 3 revisiones sistemáticas.

Diagrama PRISMA

- Artículos Identificados: 354.
- Duplicados eliminados: 54.
- Artículos seleccionados para revisión de texto completo: 45.
- Estudios incluidos en el análisis final: 15.

Características de los estudios incluidos en la revisión

Los estudios seleccionados evaluaron a 3245 pacientes con mieloma múltiple, con edad promedio de 65 años. La mayoría de los estudios incluyó tanto pacientes recién diagnosticados como aquellos en recaída o refractarios.

- 6 estudios evaluaron Talidomida en combinación con Dexametasona o Bortezomib como tratamiento inicial.
- 9 estudios evaluaron Lenalidomida o Pomalidomida en recaída o refractariedad.

Eficacia de Talidomida

- En el estudio de Rajkumar et al.[6], Talidomida combinada con Dexametasona alcanzó una tasa de respuesta global del 63 % en pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado.
- Wang et al.[7] realizaron una revisión sistemática y metaanaálisis comparando Bortezomib-Talidomida-Dexateasona (VTD) versus Bortezomib-Lenalidomida-Dexateasona (VRD) en pacientes con mieloma múltiplerecién diagnosticado, elegibles para transplante. Encontraron que VRD mejoró significativamente la respuesta completa y la supervivencia libre de progresión de enfermedad (PFS), con menor incidencia de neuropatía periférica en comparación con VTD.
- Weber DM et al.[8] mostraron una Lenalidomida más Dexametasona mejoró la supervivencia dlibre de progresión (PFS) a 26 meses frente a 15 meses en pacientes tratados con Talidomida.

Seguridad de la Talidomida

- Lacy MQ et al.[9]: en un estudio sobre la terapia combinada de Talidomida y Dexametasona en mieloma múltiple recién diagnosticado se observó neuropatía periférica en el 55 % de los pacientes, siendo severa en el 23 % de los casos
- Zangari M et al.[10]: se reportó una incidencia de trombosis venosa profunda del 14 % en pacientes tratados con Talidomida, especialmente cuando se combina con Dexametasona.
- Dimopoulos MA et al.[11]: en un ensayo clínico fase III, se encontró que la combinación de Lenalidomida y Dexametasona en pacientes con mieloma múltiple refractario o en recaída resultó en neutropenia grado 3-4 en el 23 % de los pacientes.
- Richardson PG et al.[12]: en un estudio sobre Pomalidomida sola o en combinación con Dexametasona en mieloma múltiple refractario, se observó neutropenia grado 3-4 en el 48 % de los pacientes tratados solo con Pomalidomida y en 41 % de aquellos que recibieron la combinación.

DISCUSIÓN

La revisión sistemática realizada proporciona un análisis exhaustivo de la eficacia y seguridad de los tratamientos con Talidomida, Lenalidomida y Pomalidomida en pacientes con mieloma múltiple, con base en 15 estudios seleccionados en un total de 354 artículos. Éstos estudios incluyeron tanto ensayos clínicos aleatorizados, como estudios de cohorte y revisiones sistemáticas, evaluando a 3245 pacientes con mieloma múltiple de edades promedio de 65 años, de los cuales la mayoría eran pacientes recién diagnosticados o en recaída/refractarios.

Eficacia de la Talidomida

El análisis de los estudios sobre la eficacia de la Talidomida mostró una tasa de respuesta global de 63 % en pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado cuando se combinó con Dexametasona.[6] Ésto coincide con los resultados de otros estudios que han demostrado la efectividad de la Talidomida en el tratamiento inicial del mieloma múltiple. Sin embargo, en comparación con la combinación de bortezomib-lenalidomida-Dexametasona (VRD), el esquema con bortezomib-Talidomida-Dexametasona (VTD) mostró una respuesta completa significativamente menor, además de una mayor incidencia de neuropatía periférica en los pacientes, como señaló el metaanálisis realizado por Wang et al.[7].

Por otro lado, la combinación de Lenalidomida con Dexametasona ha mostrado ser más efectiva que la Talidomida, ya que mejora la supervivencia libre de progresión (PFS) a 26 meses frente a 15 meses, como se evidenció en el estudio de Weber DM et al.[8]. Esto subraya la ventaja de la Lenalidomida sobre la Talidomida, especialmente en pacientes con mieloma refractario o en recaída.

Seguridad de la Talidomida

Respecto a la seguridad de la Talidomida, los efectos adversos más comunes fueron la neuropatía periférica y la trombosis venosa profunda. Lacy MQ et al.[9] reportaron que la neuropatía periférica afectó al 55 % de los pacientes con una incidencia del 23 % de casos severos. Éste dato es consistente con otros estudios que también identificaron neuropatía como un efecto adverso significativo en los pacientes tratados con Talidomida. Zangari Met al.[10] encontraron una incidencia de trombosis venosa profunda del 14 % en pacientes tratados con Talidomida, particularmente en aquellos que recibieron una combinación con Dexametasona, lo que resalta la necesidad de monitorear la coagulación en estos pacientes.

Además, se observó que en tratamientos con otras drogas IMiDs, como Lenalidomida y Pomalidomida, la neutropenia grado 3-4 fue más frecuente. Dimopolus MA et al.[11] encontraron que el 23 % de los pacientes tratados con Lenalidomida y dexametosona presentaron neutropenia grave, mientras que Richardson PG et al.[12] reportaron una incidencia de neutropenia grado 3-4 en el 48 % de los pacientes tratados con Pomalidomida, lo que subraya la toxicidad hematológica asociada con éstos tratamientos.

CONCLUSIONES

Lo resultados de esta revisión sistemática confirman que tanto la Talidomida como otras IMiDs , como la Lenalidomida y la Pomalidomida , son tratamientos efectivos para el mieloma múltiple, con tasas de respuesta global aceptables. Sin embargo, la seguridad sigue siendo un desafío, con efectos secundarios significativos como la neuropatía periférica y neutropenia, que requieren una vigilancia estrecha durante el tratamiento. La combinación de Lenalidomida con Dexametasona parece ser más eficaz que la Talidomida, y el esquema bortezomib-lenalidomida-Dexametasona (VRD) muestra mejores resultados en términos de respuesta de supervivencia libre de progresión de enfermedad. La investigación futura debería centrarse en optimizar las combinaciones de tratamientos y reducir la toxicidad ligadas a estas asociaciones de fármacos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Raza S, Safyan RA, Lentzsch S. Immunomodulatory Drugs (IMiDs) in Multiple Myeloma. Bentham Science. 2017; 17(9): 846-857. https://www.eurekaselect.com/article/81761

2. Yu Abe, Tadao Ishida. Immunomodulatory drugs in the treatment of multiple mieloma. Jpn J Clin Oncol. Aug 2019; 49(8):695-702. https://academic.aup.com/jjco/article/49/8/695/551416

3. Yuan Xiao Zhu, K Martin Kartuem, A Keith Stewart. Molecular mecanismo of action of immunemodulatory drugs Thalidomide, lenalidomide and pomalidomide in multiple mieloma.

4. Leuk Lymphoma.Apr 2013:54(4):683-687. https://www.tandfonline.com/doi/full/10-3109/10428194.2012.72857

5. Raza S, Safyan RA, Lentzsch S Immunomodulatory Drugs (IMiDs) in Multiple Myeloma Bentham Science. 2007; 17(9): 846-857.

6. MedlinePlusDrug Information: Thalidomide. National Library of Medicine ()US. Aug 2019 https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a699032.html

7. Dispenzieri A, LacyMQ, ZeldenrustSR, Hayman SR, Kumar SK, Geyer SM, Lust JA, Alfred JB, Witzig TE, Rajkumar SV, Greipp PR, Russell SJ,Kabat B , Gertz MA. The activity of lenalidomide with or without dexametasone in patients with primary systematic amyloidosis. Blood. 2007 Jan 15;109(2):465-70. Doi: 101182/blood-2006-07-032987. Epub 2006 Sept 28

8. Wang YC, Lin CH, Su YC, Teng CJ. Bortezomib, Thalidomide, and dexamethasone versus bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: a systemic review and meta-analysis. Hematology. 2025 Dec;30(1):2462249. doi: 10.1080/16078454.2025.2462249. Epub 2025 Feb 6. PMID: 39913258.

9. Thomas SK, Richards TA, Weber DM. Lenalidomide in multiple myeloma. Best Pract Res Clin Haematol. 2007 Dec;20(4):717-35. doi: 10.1016/j.beha.2007.09.002. PMID: 18070715.

10. Mohty B, El-Cheikh J, Yakoub-Agha I, Moreau P, Harousseau JL, Mohty M. Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: background and practical recommendations. Haematologica. 2010 Feb;95(2):311-9. doi: 10.3324/haematol.2009.012674. PMID: 20139393; PMCID: PMC2817035.

11. Zangari M, Barlogie B, Thertulien R, Jacobson J, Eddleman P, Fink L, Fassas A et al. Thalidomide and deep vein thrombosis in multiple myeloma: risk factors and effect on survival. Clin Lymphoma. 2003 Jun;4(1):32-5. doi: 10.3816/clm.2003.n.011. PMID: 12837152.

12. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B et al. International Myeloma Working Group. Prevention of Thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. Leukemia. 2008 Feb;22(2):414-23. doi: 10.1038/sj.leu.2405062. Epub 2007 Dec 20. PMID: 18094721.

13. Dimopoulos MA, Richardson PG, Bahlis NJ, Grosicki S, Cavo M, Beksaç M et al. Addition of elotuzumab to lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed, transplantation ineligible multiple myeloma (ELOQUENT-1): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2022 Jun;9(6):e403-e414. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00103-X. Epub 2022 May 9. PMID: 3555006

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguna.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Diego Eduardo Roman, Marcelo Adrian Estrin.
Curación de datos: Diego Eduardo Roman, Marcelo Adrian Estrin.
Análisis formal: Diego Eduardo Roman, Marcelo Adrian Estrin.
Redacción – borrador original: Diego Eduardo Roman, Marcelo Adrian Estrin.
Redacción – revisión y edición: Diego Eduardo Roman, Marcelo Adrian Estrin.