



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
APLICACIÓN DE LA TALIDOMIDA EN
MIELOMA MÚLTIPLE**

Autores:

María del Carmen García-Moreno Fernández de Santos

Sonia Rodríguez Dorrego

Tutor: Pedro Gutiérrez Ríos

Convocatoria: 30 de Junio de 2015

ÍNDICE

RESUMEN	- 2 -
ABSTRACT	- 2 -
PALABRAS CLAVE	- 2 -
KEYWORDS	- 3 -
INTRODUCCIÓN	- 3 -
Antecedentes	- 3 -
Situación actual.	- 4 -
HIPÓTESIS.....	- 5 -
OBJETIVOS	- 5 -
MATERIALES Y MÉTODOS.	- 5 -
RESULTADOS.....	- 6 -
Indicaciones.....	- 6 -
¿Qué es el mieloma múltiple?	- 6 -
Mecanismo de acción de la talidomida	- 7 -
¿Cómo se administra la talidomida?	- 8 -
Protocolos.....	- 9 -
Reacciones adversas.....	- 15 -
DISCUSIÓN	- 16 -
CONCLUSIÓN.....	- 16 -
BIBLIOGRAFÍA	- 17 -

1. RESUMEN

La talidomida es un medicamento vinculado a una de las mayores catástrofes de la farmacología a causa de su poder teratógeno y que significó el punto de partida de la farmacovigilancia. Presenta numerosas indicaciones; pero la recogida en ficha técnica, y en la que nos centramos, es su empleo en mieloma múltiple. Este fármaco es inhibidor de la angiogénesis, aunque en esta neoplasia su acción se debe a su efecto como antiinflamatorio, inmunomodulador y antineoplásico. Muestra beneficios en combinación con prednisona, bortezomib y melfalán, aunque también es empleado en distintas combinaciones con estos.

La talidomida continúa teniendo el efecto teratógeno que causó tal desastre, a pesar de que se han conseguido aislar los dos enantiómeros que forman la muestra racémica, en el organismo se metaboliza generando los dos enantiómeros. Sin embargo, debido al seguimiento exhaustivo de protocolos indicados desde la EMA y el laboratorio que la comercializa, Celgene, la teratogenicidad se encuentra minimizada al máximo. Estos protocolos son muy rigurosos y cuentan con un plan de prevención de embarazo y distintas medidas ajustadas a las condiciones de cualquier persona que pudiera necesitar la talidomida como tratamiento.

ABSTRACT

Thalidomide is a foreign drug linked to one of the greatest disasters of the pharmacology because of its teratogenic power, which marked the beginning of pharmacovigilance. It presents numerous indications, but the the only one which is recognized in the summary of product characteristics and in which we focus is in multiple myeloma. This drug is inhibitor of angiogenesis, but in multiple myeloma the action is due to its effects as antiinflammatory, immunomodulatory and antineoplastic. Thalidomide shows benefits in combination with prednisone, bortezomib and melphalan, though it is also used in different combinations.

The teratogenic effect that caused such a disaster continues existing, because it has not modified its structure and although it has been possible to isolate the two enantiomers which form the racemic mixture, it is metabolized in the body generating the two enantiomers. However, due to the strict monitoring protocols indicated from the EMA and the laboratory that marketed, Celgene, teratogenicity is minimized to the maximum. These protocols are rigorous and have a pregnancy prevention plan and other measures adjusted to the conditions of anyone who might need thalidomide as a treatment.

2. PALABRAS CLAVE

Talidomida, mieloma múltiple.

KEYWORDS

Thalidomide, multiple myeloma.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. Antecedentes

Durante el final de la década de los 50 y el comienzo de los 60, se fragua a nivel mundial un acontecimiento dramático que marcaría para siempre “la historia farmacéutica”. En los cinco continentes, cada uno en diferente medida, se empleó un fármaco bajo el nombre comercial de “Contergan®” cuyo principio activo era la talidomida. Era fabricado por Grünenthal GMBH en Alemania.

Este fármaco estaba indicado como sedante, y se afirmaba más seguro que los barbitúricos, con la ventaja adicional de su nulo poder adictógeno. Además, se empleó como tratamiento de los síntomas que aparecen en el primer trimestre del embarazo como son la ansiedad, náuseas y vómitos.

La primera reacción adversa que presentaban los pacientes era un daño en los nervios de manos y pies, polineuropatía, entre otros. Este acontecimiento hizo que el fármaco, que en principio se adquiría sin receta médica, pasara a ser un medicamento que precisaba la misma para su dispensación. Posteriormente, surgió una alarma calificable de pandemia. Tal hecho causó, en miles de recién nacidos, diferentes malformaciones como: aplasia radial, ausencia de pulgar y del hueso adyacente en la parte inferior del brazo, cardiopatías congénitas, estenosis del tubo digestivo, microcefalia, malformaciones renales, de los órganos de los sentidos y la cara entre otras, pero lo que más llamó la atención fue la focomelia. Entre 1949 y 1959 no se había dado ningún caso de un niño focomélico, pero desde este último año hasta 1961 se registraron cifras escalofriantes, no solo por alto número de casos, sino también por su gravedad y heterogeneidad, provocando una gran alerta. Esto generó que, en 1961, dos pediatras alemanes comenzaran una investigación remitiendo cuestionarios a cincuenta clínicas pediátricas y obstétricas de Europa, Estados Unidos, Canadá y Filipinas. Partiendo de esta situación, Widukind Lenz procedió a la realización de un proceso de investigación basado en una serie de entrevistas a las madres de niños focomélicos; de este estudio obtuvo una serie de resultados, entre los que destacaba la coincidencia en la toma de Contergan®.

Este grave suceso incitó otra investigación sobre las posibles causas del mismo. Se analizó la estructura química de la talidomida, observándose que se trataba de una mezcla racémica, es decir, existen dos enantiómeros, la (S)-talidomida, responsable de los efectos, y la (R)-talidomida, causante del efecto sedante buscado. Se demostró cómo el propio organismo transforma una en otra, por lo que, aun administrando sólo el enantiómero R aislado en sangre, estarían presentes ambos [1].

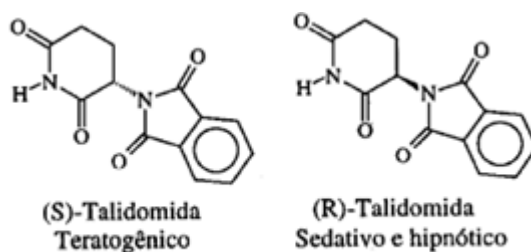


Ilustración 1. Estructura química de los enantiómeros de la talidomida.

En esta época, las condiciones previas a la comercialización de un fármaco eran muy distintas a las actuales. En este caso, únicamente se hicieron cinco trabajos en animales de laboratorio “in vivo” e “in Vitro”, donde se avaluó el efecto hipnótico o sedante, y no se determinó la acción antiemética. Se calculó la DL50K; pero no se refirieron datos de embriotoxicidad.

Este desastre supuso el nacimiento de la farmacovigilancia, como medida de prevención para evitar que volviesen a suceder acontecimientos de este alcance. Cabe destacar que ya existían algunas normativas de registros de fármacos más rigurosas como por ejemplo, la *Food and Drug Administration* (en adelante FDA) en Estados Unidos, que hizo que la repercusión en este país fuera de menor magnitud. Destacó la labor de una empleada de la misma, Frances Kelsey, quién negó la aprobación de la talidomida, por parte de la FDA, ya que al no estar conforme con los resultados de las pruebas existentes, solicitó más evidencias de seguridad en relación con el efecto adverso que se producía en el sistema nervioso. Mientras, a pesar de las presiones, luchaba por su no aprobación, comenzaron a aparecer los casos de malformaciones en numerosos países por lo que no llegó a comercializarse en EE.UU.

3.2. Situación actual

En 1998, la FDA aprobó la comercialización de talidomida (Thalidomide®) para el tratamiento del eritema nudoso leproso; posteriormente, en 2006 se aprobó para el tratamiento del mieloma múltiple en combinación con dexametasona°. [2] Sin embargo, no fue hasta el 4 de marzo de 2013 cuando fue autorizado su uso por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) con el número de registro: 8443001. [3]

En la actualidad, la talidomida es un fármaco de uso hospitalario, de especial control médico ya que puede producir reacciones adversas graves y requiere medidas específicas de seguimiento por motivos de seguridad. Aunque no está comercializado en España, se puede adquirir como medicamento extranjero. Señalamos también que actualmente se conocen múltiples enfermedades en las que la talidomida podría ser un tratamiento eficaz, algunas de ellas son Mieloma Múltiple, Lepra, Enfermedad de Crohn, Enfermedad injerto contra huésped, Síndrome de Inmunodeficiencia

Adquirida. [4] Sin embargo, estas enfermedades son de baja prevalencia, por lo que para estas indicaciones se considera a la talidomida como un medicamento huérfano.

4. HIPÓTESIS

Consideramos que la talidomida, a pesar de su pasado, sigue siendo válida para el tratamiento de diversas enfermedades siempre que sea administrada en condiciones rigurosas para prevención de reacciones adversas.

5. OBJETIVOS

- Demostrar que la relación beneficio/riesgo es positiva.
- Revisar los protocolos de actuación en función de las características de los pacientes.
- Acceso y cumplimiento de los protocolos por parte de los centros hospitalarios.

6. MATERIALES Y MÉTODOS.

La metodología se basó en realizar una búsqueda bibliográfica en bases de datos contrastadas, obtener información en los hospitales en los que hemos realizado las prácticas tuteladas y buscar legislación Española y Europea sobre este medicamento. Asimismo hemos estudiado las indicaciones recogidas en ficha técnica.

Las bases de datos, artículos científicos o metaanálisis consultados son: *PubMed*, base de datos de la *National Library of Medicine*; *Embase.com*, información biomédica y farmacológica de *Elsevier*. Muchos de los artículos y ensayos de los que hemos obtenido datos, los hemos podido consultar gracias a un libro recopilatorio del laboratorio Janssen de trabajos presentados en congresos como: *American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting*, *European Hematology Association (EHA) Annual Meeting* o *International Myeloma Workshop (IMW)*.

Hemos obtenido información de páginas web de instituciones oficiales como el Ministerio de Sanidad; se han consultado las agencias reguladoras para consultar la información legal actual como la EMA (Agencia Europea del Medicamento), AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios). Además se han consultado otros sitios web como son el Portal de Información de Enfermedades raras y Medicamentos Huérfanos (Orphanet).

La literatura referente a los programas de prevención del embarazo, y los protocolos a seguir en caso de administración del medicamento nos fueron facilitados por el laboratorio que lo comercializa, Celgene®.

7. RESULTADOS

7.1. Indicaciones

Como ya hemos indicado previamente, la talidomida es una opción terapéutica considerable en el tratamiento de múltiples enfermedades. Esta revisión se va a centrar especialmente en su única indicación descrita en la ficha técnica de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), es decir, como tratamiento del Mieloma Múltiple no tratado en pacientes mayores de 65 años o no aptos para recibir quimioterapia a altas dosis. [5]

Sin embargo, son abundantes las indicaciones no incluidas en su ficha técnica pero con evidencias científicas y numerosos estudios que avalan su eficacia, lo que se conoce en la literatura científica anglosajona como uso *off-label*, como son enfermedades ulcerativas crónicas, aftas, Enfermedad de Behcet, Lupus nudoso en lepra (autorizado por la FDA, pero no por la EMA), artritis reumatoide, Enfermedad crónica de injerto contra el huésped, Prurito nodular, etc. [4] [6] [7]

7.2. ¿Qué es el mieloma múltiple?

El mieloma múltiple es un tipo de cáncer hematológico catalogado dentro de las gammopatías monoclonales, un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por una producción anormal de inmunoglobulinas y la aparición de tumores de células plasmáticas, debido a la proliferación clonal de células plasmáticas que producen un único tipo de cadena ligera y/o pesada (componente monoclonal), produciendo un mismo tipo de anticuerpo. [8]

Estas células plasmáticas, cuyo precursor son los linfocitos B, son un componente importante del sistema inmunológico que se localizan principalmente en la médula ósea. Las células plasmáticas producen inmunoglobulinas (Ig) o anticuerpos (Ac), sustancias que circulan por la sangre con el objetivo de defender al individuo. [7] [8]

Estas cantidades en exceso de inmunoglobulinas monoclonales interfieren en diversas propiedades de la sangre, en el normal funcionamiento de los riñones y favorecen el desarrollo de infecciones al impedir la correcta producción del resto de Ig. Además, el exceso de células plasmáticas puede lesionar los huesos que contienen médula ósea, hecho que comporta dolores óseos y posibles fracturas e, incluso, puede llegar a desplazar a las células normales de la médula ósea, lo cual dificulta la producción normal de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. [8] [9]

En España, su incidencia anual en adultos es de 40 nuevos casos por millón de habitantes y año, cifra que representa el 1% de todos los cánceres y el 10% de los cánceres de la sangre. La edad al diagnóstico suele ser entre los 65 y 70 años, siendo más frecuente en la raza negra y varones, sin embargo, se puede ver en pacientes más jóvenes y en muy ancianos [9]

7.3. Mecanismo de acción de la talidomida

El mecanismo de acción de la talidomida ha sido ampliamente estudiado durante más de 50 años, durante los cuales habían sido propuestas más de 30 hipótesis. Inicialmente, los estudios se centraron principalmente en su actividad antiangiogénica. En 1994, Folkman y colaboradores observaron que la talidomida inhibe la inducción de la formación de nuevos vasos sanguíneos al inhibir los efectos de factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGF2) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), moléculas esenciales para la angiogénesis. [10] La inhibición de la angiogénesis se considera desde los años 90 como uno de los mecanismos de acción más relevantes de las terapias para pacientes con tumores, [11] pues, impidiendo una mayor irrigación sanguínea al tumor es lógico pensar que se consiga frenar el crecimiento de las células malignas, al cesar el aporte con oxígeno y con nutrientes, aunque no se consiga erradicarlas. Sin embargo, aunque su efecto antiangiogénesis se ha observado in vitro e in vivo, los efectos antitumorales de la talidomida en pacientes no siempre se correlacionan con la reducción de los microvasos en los pacientes. Neben y colaboradores encontraron que la respuesta a la talidomida en el mieloma múltiple progresiva no está mediada por la inhibición específica de la secreción de citoquina angiogénica en pacientes. [10]

La tendencia actual es otorgar a la talidomida una actividad inmunomoduladora, antiinflamatoria y potencialmente anti-neoplásica. Los datos de estudios in vitro y pruebas clínicas sugieren que los efectos inmunomoduladores, antiinflamatorios y anti-neoplásicos de talidomida pueden estar relacionados con la supresión de la producción excesiva del factor de necrosis tumoral (TNF- α) y la regulación negativa de la expresión de determinadas moléculas de adhesión intercelular, involucradas en la migración de leucocitos y en la actividad anti-angiogénica. [12]

Sampaio y col. lograron demostrar la inhibición selectiva de la síntesis del TNF- α por los monocitos, al reducir la vida media del RNA mensajero de esta citoquina, cuyo papel es de suma importancia en la respuesta del huésped a procesos infecciosos de etiología viral, parasitaria, micótica o bacteriana, así como también en patologías autoinmunes. [7] También, altera la densidad de las moléculas de adhesión en los leucocitos inducidas por el TNF- α . Tiene propiedades coestimuladoras con las células T, con aumento de la producción IL-2 e IL-12. IL-2, a su vez aumenta la proliferación de células T, mientras que la IL-12 e IFN- α activan las células asesinas naturales (NK) para eliminar las células cancerosas. [7] [10]

Por otra parte, la talidomida también aumenta la susceptibilidad de las células cancerosas a la apoptosis bajo la regulación de la proteína anti-apoptótica Bcl-2 y la mejora de la sensibilidad a la apoptosis inducida por Fas, y regula a la baja la actividad de NF-kappa B. [10] [11]

La talidomida no es un agente quimioterapéutico en sentido estricto. Por este motivo, es posible la superación de la llamada “resistencia a la quimioterapia” y, de este modo, pacientes que no responden a otras terapias podrían beneficiarse de la talidomida.

7.4. ¿Cómo se administra la talidomida?

La dosis oral recomendada de talidomida en su ficha técnica es de 200 mg al día, durante un máximo de 12 ciclos de 6 semanas y un mínimo de 2 ciclos de 6 semanas, en función de la evolución de la enfermedad. Debe tomarse en una sola dosis al acostarse, para reducir así el impacto de la somnolencia. Este medicamento puede tomarse con o sin alimentos. [5] Sin embargo, existen numerosos estudios y ensayos clínicos que defienden la administración de menores dosis, pues los efectos adversos a partir de 100 mg pueden ser una barrera para un tratamiento eficaz de los pacientes. [12]

La talidomida no se usa como monoterapia, sino que forma parte de terapias combinadas o politerapias normalizadas. Una de ellas es la combinación de talidomida con melfalán y prednisona (MPT). El melfalán es un agente alquilante (quimioterápico), análogo de las mostazas nitrogenadas. La prednisona es un glucocorticoide, por lo que tiene actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora. Los mecanismos de acción de la talidomida hacen que la combinación triple MPT actúe de manera más efectiva en los pacientes que padecen mieloma múltiple y reciben un tratamiento por primera vez, que la combinación doble MP sin talidomida.[5] [11] Existen, también, evidencias de la efectividad de este tratamiento en el caso de pacientes con mieloma múltiple refractario o tras la recaída. [13]

Sin embargo, en los últimos años se ha desarrollado esta línea de tratamiento, demostrándose en numerosos estudios cómo la incorporación de un cuarto agente, el bortezomib, un inhibidor selectivo y reversible del proteosoma, a esta politerapia como tratamiento inicial y una terapia de mantenimiento con talidomida y bortezomib (VMPT-VT), prolongó la supervivencia libre de progresión a 3 años en un 51%. [14] El régimen (VMPT-VT) mostró mayor tasa de respuesta completa, supervivencia libre de progresión y tiempo hasta el siguiente tratamiento más prolongado en comparación con bortezomib, melfalán y prednisona. (VMP). Además, una mayor intensidad de dosis resultó ser menos efectiva en pacientes con más de 75 años y aquellos con enfermedad de alto riesgo. [15]

Sin embargo, el régimen más extendido en la actualidad es la terapia triple de bortezomib-talidomida-dexametasona (VTD) como terapia de consolidación tras un trasplante autólogo de células madre. [16] Es necesario señalar que, la talidomida, además de ser utilizada como tal en el tratamiento del mieloma múltiple y otras muchas enfermedades, ha servido también como punto de partida para el diseño de nuevas moléculas con similar utilidad terapéutica como la lenalidomida y pomalidomida, más efectivas y con un perfil de toxicidad más favorable que talidomida. [17] [18]

La talidomida en Europa está considerada como un medicamento huérfano. Dentro del marco de la Unión Europea, se entiende por Medicamento Huérfano “aquel producto destinado al diagnóstico, prevención o tratamiento de una afección que ponga en peligro la vida o conlleve una

incapacidad grave y crónica que no afecte a más de 5 personas por cada 10.000 habitantes, que resulte improbable que, sin incentivos, la comercialización de dicho medicamento en la comunidad genere suficientes beneficios para justificar la inversión necesaria y que los beneficios sean significativos para las personas afectadas por la enfermedad de que se trate”. [19] Es por ello por lo que una enfermedad rara no sólo se define por su baja prevalencia, sino también por su relevancia clínica.

La normativa específica de la Unión Europea por la que se rigen es el Reglamento (CE) n° 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos. [20]

7.5. Protocolos.

Después de lo acontecido, el uso de la talidomida es posible gracias al seguimiento riguroso de unos protocolos de actuación. Existen unas **condiciones y requisitos de la autorización de comercialización**. El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe presentar los informes periódicos de seguridad para este medicamento de acuerdo con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos. [5]

Condiciones y restricciones con la utilización segura del medicamento.

Existe un Plan de Gestión de Riesgos (PGR). El TAC realiza las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente. Se debe presentar un PGR actualizado a petición de la EMA o cuando se modifique el ya existente, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hecho importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Medidas adicionales de minimización de riesgos.

1. El TAC acuerda las características de un sistema de distribución controlado con las Autoridades nacionales competentes y deberá implementar dicho programa a nivel nacional para asegurar que, antes del lanzamiento, todos los médicos y farmacéuticos con intención de prescribir o dispensar Thalidomide Celgene® reciban la Información para Profesionales Sanitarios que contenga lo siguiente: folleto para el profesional sanitario, folletos para el paciente, tarjetas de paciente, ficha técnica o resumen de las características del producto, prospecto y etiquetado

2. El TAC implementará un Programa de prevención de Embarazo (PPE). Debe acordarse con las Autoridades nacionales competentes en cada uno de ellos y debe ponerse en marcha el programa antes de la comercialización del medicamento.

3. El TAC debe acordar el texto final de la información para profesionales sanitarios y el contenido del material educativo con la autoridad nacional competente antes de la comercialización del producto.

4. El TAC debe acordar la implementación del sistema de tarjeta del paciente en cada uno de los Estados Miembros.

5. El TAC debe acordar también con cada uno de los estados miembro, antes del lanzamiento del producto:

- Las estrategias más adecuadas para monitorizar el uso en indicaciones distintas a las que figuran en la ficha técnica dentro de los territorios nacionales.
- La recopilación de datos detallados que incluyan al menos los datos demográficos de los pacientes y el llamamiento a monitorizar rigurosamente el uso fuera de indicación (*off-label*) dentro del territorio nacional.
- La implementación a nivel nacional de medidas para asegurarse la eficacia y el cumplimiento del PPE.

6. El TAC notificará a la EMA y a los representantes de víctimas y pacientes nacionales correspondientes la fecha propuesta para el lanzamiento en cada uno de los Estados Miembros.

7. El TAC debe distribuir en los estados miembro en los que se utilice Thalidomide Celgene una comunicación para profesionales sanitarios informándoles sobre el riesgo de segundas neoplasias malignas primarias en pacientes tratados, de acuerdo con el plan de comunicación.

Para el uso de Thalidomide Celgene® el médico prescriptor recibe por parte del laboratorio un texto central acordado por el CHMP (Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos) y los requisitos nacionales específicos acordados con las Autoridades nacionales competentes relacionados con la distribución del producto y los procedimientos para garantizar que se han tomado todas las medidas adecuadas antes de dispensar talidomida. [5]

El sanitario presenta una serie de obligaciones, entre las que se recoge:

1. Asegurarse de que el paciente está totalmente informado sobre los riesgos que puedan acontecer y los beneficios del tratamiento. Garantizar que van a ser capaces de cumplir los requisitos y que les van a ser notificados cualquier embarazo, neuropatía u otras reacciones adversas, así como a Thalidomide Celgene® y a las Autoridades Sanitarias locales siguiendo los protocolos que el laboratorio proporciona.

2. Rellenar el “formulario de inicio del tratamiento” junto con el paciente antes de extender la primera receta. Esto sólo se hace una vez al inicio del tratamiento. Se guarda una copia en su historia clínica y otra copia se le facilita al paciente. Los formularios para el inicio del tratamiento son tres distintos en función de las características del paciente:

- Formulario de inicio de tratamiento para mujeres con riesgo de quedarse embarazada: todas aquellas que o bien tienen la menstruación, o bien son perimenopáusicas (en este grupo incluimos las que se abstienen de mantener relaciones sexuales).
- Formulario de inicio de tratamiento para mujeres sin posibilidad de quedarse embarazadas: mujeres con ≥ 50 años y amenorrea fisiológica (menopausia) de duración ≥ 1 año no inducida por tratamientos para el cáncer o que presentan insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista; salpingo-oforectomía bilateral o histerectomía previas o genotipo XY, síndrome de Turner o agenesia uterina.
- Formulario de inicio de tratamiento para varones.

En estos formularios debe recogerse: las advertencias sobre teratogenicidad, que el paciente conoce los riesgos de la talidomida y las medidas del PPE. El objetivo del formulario de inicio de tratamiento es proteger a los pacientes y a los posibles fetos asegurándoles que los pacientes están perfectamente informados y entiendan el riesgo de teratogenia y otras reacciones adversas asociadas al uso de talidomida. En el caso de formulario de inicio de tratamiento para pacientes femeninas con capacidad de gestación debe incluir además de lo anterior una confirmación de que se ha discutido la necesidad de evitar la exposición fetal, que si se queda embarazada o lo tiene previsto, no debe tomar Thalidomide Celgene®, así como la necesidad de usar anticonceptivos eficaces, sin interrupción, desde 4 semanas antes de iniciar el tratamiento hasta las 4 semanas después de finalizar el tratamiento. Si necesitara cambiar o dejar de utilizar su método anticonceptivo, debe informar al médico que le prescribe el anticonceptivo de que está tomando talidomida y al médico que le prescribe talidomida de que ha suspendido o cambiado su método anticonceptivo. Las pruebas de embarazo que se entreguen deberán tener una sensibilidad mínima de 25mUI/ml. Debe ser realizada por un profesional sanitario y el resultado tiene que ser negativo antes de iniciar el tratamiento. Una prueba de orina no concluyente se deberá confirmar con una prueba de embarazo en suero. Hay que llevar a cabo pruebas cada 4 semanas en el tratamiento y una última al menos 4 semanas después de que finalice el tratamiento. Es preciso realizar una prueba de embarazo inmediatamente si una paciente deja de menstruar, si presenta sangrado menstrual anormal, si ha mantenido relaciones heterosexuales sin utilizar un método anticonceptivo, o si sospecha que está embarazada. Ante la sospecha de un embarazo deberá ponerse inmediatamente en contacto con el médico y se interrumpirá el tratamiento con Thalidomide Celgene®.

3. Tiene que emitirse la “tarjeta para el paciente” que debe ser proporcionada a los pacientes y ser actualizada en cada nueva dispensación. Esta contiene la siguiente información:

- Datos personales del paciente y médico.
- Confirmación de que el paciente ha sido asesorado sobre el uso de Thalidomide Celgene®.

- Categoría del paciente (mujer con capacidad de gestación, mujer sin capacidad de gestación o varón).
- En el caso de las mujeres con capacidad de gestación, la fecha y el resultado de las pruebas de embarazo.
- Advertencias.

Consultas de seguimiento:

El farmacéutico tiene que estar seguro de aspectos como son la comprobación y validación de la “tarjeta para el paciente” antes de dispensar Thalidomide Celgene®, y dispensar según las medidas en el folleto facilitado y la ficha Técnica. Siempre es fundamental recordar a los pacientes el uso seguro cada vez que se dispense.

Los procedimientos de elaboración de receta por parte del médico prescriptor y la dispensación por parte del farmacéutico varían en función de si se trata de mujer con capacidad de gestación o no. Para las mujeres con capacidad de gestación, las recetas de Thalidomide Celgene® se deben limitar a cuatro semanas de tratamiento y para continuar con el mismo será necesaria una nueva prescripción. Lo ideal es que la prueba de embarazo, la prescripción y la dispensación tengan lugar el mismo día. El plazo máximo para la dispensación es de siete días después de la prescripción. Para todos los demás pacientes, las recetas de Thalidomide Celgene® pueden establecerse para doce semanas y, al igual que en el caso anterior, para continuar con el tratamiento será necesaria una nueva prescripción.

Los consejos específicos para las pacientes de sexo femenino, se basan en que éstas tienen que ser asesoradas sobre las precauciones importantes que deben de llevar a cabo y los beneficios y riesgos del tratamiento. Deben ser advertidas de que la lactancia debe ser interrumpida durante el tratamiento. Si la paciente es una niña o una adolescente, tiene que tenerse en cuenta que el uso de Thalidomide Celgene® no está indicado en menores de 18 años, ya que su seguridad y eficacia no se han establecido, y dicho uso quedaría fuera de la indicación aprobada. Se considerará que existe posibilidad de embarazo a partir de los 8 años de edad (edad más baja aceptada de la menarquia).

Prevención del embarazo.

Del mismo modo que para la prescripción y dispensación hacemos una clasificación según la capacidad de gestación, también la realizamos para estructurar el “Programa de Prevención del Embarazo”, fundamental para que se mantenga la talidomida en indicación. Si la paciente no sigue ningún método anticonceptivo eficaz, deberá ser derivada a un profesional sanitario debidamente capacitado para recibir asesoramiento sobre métodos anticonceptivos a fin de poder iniciar su uso. Los siguientes métodos son eficaces para la prevención del embarazo: implante subcutáneo hormonal; sistema de liberación intrauterino de levonorgestrel; sistemas “depot” de liberación de acetato de medroxiprogesterona; ligadura de trompas; relaciones sexuales sólo con hombres

vasectomizado (la eficacia de la vasectomía debe confirmarse mediante dos análisis negativos de semen), píldoras inhibitoras de la ovulación que sólo contienen progesterona (por ejemplo desogestrel). Debido al mayor riesgo de tromboembolismo venoso que subyace en los pacientes con mieloma múltiple, no se permite el uso de anticonceptivos orales combinados. El riesgo de tromboembolismo venoso se mantiene durante un período de 4 a 6 semanas después de suspender el tratamiento con anticonceptivos orales combinados. Si el paciente tiene que cambiar el método anticonceptivo o dejar de usarlo durante el tratamiento con Thalidomide Celgene®, debe entender que es necesario consultarlo primero con el médico que le ha asesorado acerca del método anticonceptivo y el médico que le receta Thalidomide Celgene®. Si una mujer se queda embarazada debe ponerse en contacto de inmediato con un médico especialista en teratología, para asesoramiento y evaluación.

Monitorización del programa de prevención de embarazo (PPE) de Thalidomide Celgene® (Thalidomide)	
Categoría de capacidad de gestación atribuida a la paciente/pareja al principio del tratamiento:	
Sin capacidad de gestación <input type="checkbox"/> especificar: _____ Con capacidad de gestación <input type="checkbox"/> especificar: _____	
<input type="checkbox"/> Edad > 50 años y amenorrea fisiológica (menopausia) durante > 1 año <input type="checkbox"/> Insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista <input type="checkbox"/> Salpingo-ovariectomía bilateral o histerectomía previas <input type="checkbox"/> Genotipo XX, síndrome de Turner, agenesia uterina <input type="checkbox"/> Esterilidad del varón (especificar): _____ <input type="checkbox"/> Otras razones (especificar): _____	Pruebas de embarazo: - ¿Realizadas antes del inicio del tratamiento? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> - ¿Realizadas cada 4 semanas durante el tratamiento? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Uso de anticonceptivos: <input type="checkbox"/> Ningún anticonceptivo <input type="checkbox"/> Anticonceptivo hormonal: <input type="checkbox"/> Píldoras anticonceptivas orales combinadas (especificar marca): _____ <input type="checkbox"/> Píldoras con progesterona solamente (especificar la marca): _____ <input type="checkbox"/> Implantes subcutáneos (especificar la marca): _____ <input type="checkbox"/> Otro (indicar y especificar la marca): _____ <input type="checkbox"/> Dispositivo intrauterino (DIU) (especificar el tipo): _____ <input type="checkbox"/> Esterilización: <input type="checkbox"/> masculina (especificar el tipo, p. ej.: vasectomía): _____ <input type="checkbox"/> femenina (especificar el tipo, p. ej.: ligadura de trompas de Falopio): _____ <input type="checkbox"/> Anticonceptivo local de barrera (especificar el tipo): _____ <input type="checkbox"/> Otro (especificar): _____ Motivo del fracaso del anticonceptivo: <input type="checkbox"/> Omitido el anticonceptivo <input type="checkbox"/> Método anticonceptivo no recomendado (p. ej.: método de barrera), especificar el tipo: _____ <input type="checkbox"/> Otras razones (especificar): _____ Si no se ha usado ningún anticonceptivo, especificar la razón (p. ej.: abstinencia): _____

Se ha de rellenar el formulario de informe de embarazo que se proporciona en el “Material informativo para el Profesional Sanitario” proporcionado por el laboratorio y enviárselo al departamento de Farmacovigilancia de Celgene S.L. además de notificar el embarazo a las autoridades sanitarias y a Celgene.

El laboratorio facilita dos formularios que se deben rellenar si hay exposición durante el embarazo: antecedentes e inicio y otro en el que se recoja la información del desenlace del mismo.

Ilustración 2. Formulario de exposición durante el embarazo del PPE. Antecedentes e inicio.

En el formulario de exposición durante el embarazo, antecedentes e inicio recoge la siguiente información: datos del paciente, medidas tomadas en el embarazo, información adicional (clínica e historial obstétrico), posología, medicamentos concomitantes y una parte más concreta sobre el embarazo que se puede revisar a continuación.

Información sobre el embarazo	
Pruebas de embarazo: fechas y resultados de las tres últimas pruebas de embarazo, incluyendo la prueba que confirme el emt	
Nº 1: ____/____/____ resultados: _____	Nº 2: ____/____/____ resultados: _____
Nº 3: ____/____/____ resultados: _____	
Fecha de la última menstruación: ____/____/____	Fecha del inicio del embarazo: ____/____/____
Ecografía: fecha: ____/____/____ edad ecográfica: _____ resultados: _____	
Fecha prevista del parto: ____/____/____	

Ilustración 3. Formulario de exposición sobre el embarazo del PPE. Antecedentes e inicio.

El formulario de exposición durante el embarazo sobre el desenlace consta de los datos básicos y de unos exclusivos como podemos observar en la siguiente ilustración.

Desenlace del embarazo	
¿Está vivo el recién nacido?: No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/>	
Si la respuesta es no, especificar: _____	
Aborto espontáneo: No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/>	Fecha: ___/___/___ Término: _____ Se
Histopatología: No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Malformación: No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/>	
Detalles: _____	
Aborto electivo: No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/>	Fecha: ___/___/___ Término: _____ Se
Histopatología: No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Malformación: No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/>	
Detalles: _____	
Motivo del aborto (es decir, personal, médico, diagnóstico de malformación en el feto...): _____	
Muerte intraútero: No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/>	Fecha: ___/___/___ Término: _____ Se
Histopatología: No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Malformación: No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/>	
Detalles: _____	
Explicación posible (especificar): _____	
Embarazo ectópico: No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/>	

Ilustración 4. Formulario de exposición durante el embarazo del PPE. Desenlace

PARTO (rellenar solamente si el recién nacido está vivo)	
Fecha: ___/___/___	Término: _____ Semanas de amenorrea
Tipo de parto: Normal <input type="checkbox"/> Provocado <input type="checkbox"/> Cesárea <input type="checkbox"/>	
Sufrimiento fetal: No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Crónico <input type="checkbox"/> Agudo <input type="checkbox"/>	
Placenta normal: No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/>	

Ilustración 5. Formulario de exposición durante el embarazo. Parto.

Consejos específicos para pacientes varones.

Los pacientes de sexo masculino tienen que ser asesorados sobre los riesgos y beneficios del tratamiento con Thalidomide Celgene®, lo que incluye el riesgo de que se produzcan defectos congénitos, otros efectos adversos y las precauciones importantes relacionadas con el tratamiento con Thalidomide Celgene®. Como vimos, la talidomida está presente en el semen, por lo que han de usar preservativo cada vez que mantengan relaciones sexuales si su pareja tiene capacidad de gestación y no está usando un método eficaz de prevención del embarazo. Durante el tratamiento y una semana después de que éste haya finalizado.

Si es la pareja del paciente varón la que se queda embarazada, ésta tiene que informar de ellos a su médico inmediatamente.

7.6. Reacciones adversas

Independiente del Programa de Prevención de Embarazo también cuentan con unos protocolos de actuación para comunicar al laboratorio las reacciones adversas.[24] Los efectos no deseados o “efectos adversos” pueden ser producto de todos los medicamentos. Con Thalidomide Celgene® el efecto adverso más importante es que puede provocar malformaciones graves o la muerte del feto.

Otros efectos adversos graves y que necesitan tratamiento médico urgente son:

- Reacciones adversas en la piel y/o mucosas, con erupciones y ampollas.
- Dolor en el pecho que se extiende a los brazos, cuello, mandíbula, espalda o estómago, sensación de sudor y sin aliento, náuseas y vómitos. Esto puede ser debido a tromboembolismo arterial y venoso (trombosis venosa profunda, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular...).

Debe administrarse trombopprofilaxis, como mínimo, durante los cinco primeros meses de tratamiento, especialmente en aquellos pacientes que presenten factores de riesgo trombóticos adicionales. Se recomienda el uso de medicamentos como heparinas de bajo peso molecular.[23]

- Neuropatía periférica: es una reacción adversa muy frecuente y potencialmente grave del tratamiento con talidomida, que puede causar daños irreversibles. Aparece después de su uso crónico durante meses. Sin embargo, existen casos de neuropatías tras el uso del medicamento a corto plazo.

Gravedad de la neuropatía	Ajuste de dosis y posología
Grado 1 (parestesia, debilidad y/o pérdida de reflejos) sin pérdida de función	Continúe monitorizando al paciente mediante un examen clínico. Considere la reducción de la dosis, si los síntomas empeoran. Sin embargo, la reducción de la dosis no implica necesariamente una mejoría de los síntomas.
Grado 2 (interfiere en la función, pero no en las actividades diarias)	Reduzca la dosis o interrumpa el tratamiento y continúe monitorizando al paciente con un examen clínico y neurológico. Si la neuropatía no mejora o sigue empeorando, interrumpa el tratamiento. Si la neuropatía pasa a ser de Grado 1 o menor, puede reiniciarse el tratamiento, si la valoración beneficio/riesgo es favorable.
Grado 3 (interfiere en las actividades diarias)	Interrumpa el tratamiento
Grado 4 (neuropatía incapacitante)	Interrumpa el tratamiento

Tabla 1. Ajustes de dosis recomendadas en neuropatía

Se recomienda someter a los pacientes a reconocimientos clínicos y neurológicos antes de iniciar el tratamiento con talidomida, además de realizar una monitorización periódica durante el tratamiento. Si el paciente experimenta neuropatía periférica, se deben introducir los siguientes ajustes de dosis y posología.

En la neuropatía también se deben rellenar formularios específicos y en ellos se recoge: datos del paciente, descripción de la neuropatía, detalles de la posología de Thalidomide Celgene®, desenlace y gravedad de la reacción, medidas tomadas, si ha existido exposición a fármacos neurotóxicos, medicamentos concomitantes, exploración electrofisiológica, clínica, signos subjetivos (sensibilidad profunda, sensibilidad superficial, fuerza y reflejos musculares).

- Síncope y bradicardia: monitorización de los pacientes para comprobar si existe síncope o bradicardia y determinar la necesidad de reducción de la dosis o de interrupción del tratamiento. [23]
- Amenorrea: el uso de talidomida puede asociarse a trastornos de la menstruación, incluida amenorrea. En algunos casos de pacientes tratados con talidomida fuera de indicación con el comienzo del tratamiento sufrieron amenorrea y remitió al suspenderse el tratamiento. [5]

Otros efectos adversos son:

- Estreñimiento
- Mareos: tomar la medicación por la noche puede ayudar a reducir la sensación de mareo.
- Somnolencia: tomar la medicación por la noche puede ayudar a reducir la somnolencia. [23]
- Descenso en el número de glóbulos blancos: puede traducirse en una mayor probabilidad de sufrir infecciones. Se eleva el riesgo de sufrir trombocitopenia y neutropenia. [5]

En el caso de la sospecha de reacciones adversas distintas de neuropatías el formulario cuenta con 4 hojas donde se recogen algunos datos como: datos del paciente, acontecimiento adverso (duración y descripción), desenlace, gravedad, toma de otros medicamentos de forma simultánea... Tanto los formularios de neuropatía y reacciones adversas de notificación al laboratorio no excluyen de rellenar la correspondiente carta amarilla.

8. DISCUSIÓN

La talidomida nos muestra múltiples efectos beneficiosos en numerosas indicaciones con un correcto uso; no obstante, son de relevante importancia los análogos que se han obtenido a partir de ella, como es el caso de la lenalidomida, que se obtiene de una serie de modificaciones químicas de la estructura, aportando cuantiosos beneficios y destacando por tener una menor toxicidad que la talidomida, por lo que actualmente está cobrando mayor importancia en la terapéutica.

Como hemos podido comprobar a lo largo del planteamiento, la información recogida en este trabajo cumple con los objetivos planteados previamente para ser comprobados a través del análisis documental; éstos han hecho referencia a beneficios, seguridad y protocolos estandarizados.

9. CONCLUSIÓN

Tras todo lo expuesto anteriormente podemos concluir que la talidomida, tras los desastrosos acontecimientos ocurridos a mediados del siglo XX, no fue retirada completamente del mercado pues existen evidencias que avalan su eficacia como tratamiento de numerosas enfermedades.

En cuanto al mieloma múltiple, indicación en la que nos hemos centrado pues es la única recogida en la ficha técnica de la EMA, es la talidomida asociada a diferentes fármacos el tratamiento de elección en mayores de 65 años que aún no han recibido quimioterapia. También existen estudios que demuestran su utilidad en mieloma múltiple refractario.

A lo largo de los años se ha variado la combinación de fármacos asociados a la talidomida, continuando esta hasta el momento como un pilar importante de la politerapia. En la actualidad, la combinación más extendida y con mejores expectativas es la triple terapia de bortezomib, talidomida y dexametasona (VTD), cuyos resultados de diversos estudios avalan que aumenta en un 51% 3 años de supervivencia libre de progresión.

Por otro lado es considerada como punto de partida para el desarrollo de nuevos fármacos como lenalidomida y pomalidomida las cuales presentan múltiples beneficios en dicha neoplasia y otras indicaciones en estudio.

En cuanto a reacciones adversas, las de mayor importancia son las neuropatías y la teratogenicidad. Estas no suponen mayor riesgo si se siguen las pautas marcadas por los especialistas. En el caso de las neuropatías, se puede hacer una corrección de la dosis en los casos más leves aunque no siempre conduzca a la mejoría de los síntomas. Ésta reducción no tiene por qué afectar al tratamiento de mieloma múltiple pues en su posología se indican 200mg pero se habla de que dosis de 100mg resultarían suficientes. La teratogenicidad es el punto más crítico, pero dado a su aplicación en personas de edad avanzada y que los sistemas de prevención son de obligado cumplimiento, el riesgo de que se produzca es mínimo. Estos sistemas de prevención del embarazo son controlados por el laboratorio, EMA y los propios hospitales.

La posible conclusión respecto a la “catástrofe de la talidomida” es la concienciación de la sociedad en cuanto a seguridad y uso racional del medicamento, que hace que esté estrictamente regulado y que se hayan desarrollado normativas a nivel mundial.

10. LISTADO DE REFERENCIAS

- [1] T. Eriksson, S. Björkman, B. Roth, Å. Fyge, P. Höglund. Stereospecific determination, chiral inversion in vitro, and pharmacokinetics in humans of the enantiomers of thalidomide. Chir [Internet]. 1995 [citado 09/05/2015]; 7(1): 44-52. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7702998>
- [2] E. Papaseita, O. García-Algarb, M. Farré. Thalidomide: an unfinished history. An Pediatr. [Internet]. 2013 [citado 08/05/2015]; 78(5): 283-287. Disponible en: <http://analesdepediatria.org/es/talidomida-una-historia-inacabada/articulo/S1695403312005383/>
- [3] AEMPS [internet] España: AEMPS [05/11/2014; 08/05/2015]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verPresentaciones&codigo=8443001>
- [4] C. Romaguera. Estudio sobre la utilización de la talidomida desde los trágicos años sesenta hasta la actualidad. Análisis desde la perspectiva legal y ética. [Internet] Dipòsit Digital de la UB 2012 [citado 09/05/2015]. Disponible en: http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/32366/1/Romaguera_TFG_2012.pdf

- [5] Ficha técnica Thalidomide Celgene 50mg cápsulas duras. EMA http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000823/WC500037050.pdf
- [6] Josep Ordi-Ros, y Francisco Javier Cosiglio. Indicaciones terapéuticas actuales de la talidomida y la lenalidomida. Medicina clínica. [Internet] 2013 [citado 06/05/2015]; 2592: 2-5. Disponible en: [http://www.elsevier.es/eop/S0025-7753\(13\)00329-1.pdf](http://www.elsevier.es/eop/S0025-7753(13)00329-1.pdf)
- [7] C. Sigala, H. Nelle, J.Halabe. El resurgimiento de la talidomida. Rev Fac Med UNAM [Internet]. 2001 [citado 07/05/2015]; 44(5): 36-37. Disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/publicaciones/revista/Un15-resur.htm>
- [8] American Cancer Society. [Internet]. Massachusetts. [Actualizado 09/03/2015; citado 9/05/2015]. Disponible en: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/mielomamultiple/guiadetallada/mieloma-multiple-what-is-what-is-multiple-myeloma>
- [9] SEOM. Sociedad Española de Oncología Médica. [Internet]. Madrid. [Actualizado 20/03/2013; citado 09/05/2015]. Disponible en <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/linfomas-y-mieloma/mieloma?start=1#content>
- [10] Shuang Zhou, Fengfei Wang, Tze-Chen Hsieh, Joseph M. Wu, y Erxi Wu1. Thalidomide—A Notorious Sedative to a Wonder Anticancer Drug. Curr. Med. Chem. [internet] 2013 [citado 09/05/15]. 20 (33): 4102-4108. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=23931282>
- [11] Myeloma Euronet. Talidomida (Thalomid®). Información útil para los pacientes y sus familiares. Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC). <http://www.gepac.es/docs/Talidomida-LR.pdf>
- [12] H. Jung Chang, J. Hoon Lee, Y. Rok Do, S-H. Bae, J-L. Lee, S. Hyun Nam, S-S. Yoon. A Combination of Melphalan, Prednisone, and 50 mg Thalidomide Treatment in Non-Transplant-Candidate Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. Korean J Intern Med. 2011; [citado 25/05/2015] 26(4): 403–409. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3245388/>
- [13] A. Palumbo, A. Larocca, M. Genuardi, K. Kotwica, F. Gay. Melphalan, prednisone, thalidomide and defibrotide in relapsed/refractory multiple myeloma: results of a multicenter phase I/II trial. Hematológica. 2010; [Citado 23/05/2015] 95(7): 1144–1149. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2895039/>
- [14] A. Palumb, s. Bringen, d. Rossi. Bortezomib, melphalan, prednisone and thalidomide followed by bortezomib and thalidomide (VMPT-VT) as initial treatment of Multiple myeloma (MM) patients

older than 65 years: updated follow-up and prognostic factors. 13 the International Myeloma Workshop, 2011 3-6 May Paris

[15] Palumbo A, Bringhen S, Rossi. Prognostic factors in elderly myeloma patients receiving bortezomib, melphalan, prednisone and thalidomide followed by bortezomib and thalidomide (VMPT-VT) as first line treatment. European Hematology Association Annual Meeting, 9-12 June 2011 London, United Kingdom

[16] Terragna C, Durante S, Zamagni E. Molecular remission after bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD) compared with thalidomide-dexamethasone (TD) as consolidation therapy following double autologous transplantation (ASCT) for multiple myeloma (MM): results of a qualitative and quantitative analysis. 13 the International Myeloma Workshop, 2011 3-6 May Paris

[17] I. Jiménez Lozano y J. C. Juárez Jiménez. Revisión de la evidencia de talidomida y lenalidomida en diferentes enfermedades hematológicas: leucemia linfocítica crónica, amiloidosis primaria, mielofibrosis y síndrome mielodisplásico. Farm Hosp. Madrid jul.-ago. [citado 24/05/2015] 2013; 37(4):322-334 . <http://www.grupoaulamedica.com/fh/pdf/677.pdf>

[18] Richardson P, Xie W, Jagannath S. Lenalidomide (R), bortezomib (V), and dexamethasone (D) in patients (PTS) with relapsed (REL) and relapsed/refractory (REL/REF) multiple myeloma (MM): efficacy and safety data after 3 years of follow up in a multicenter phase ii trial. 13 the International Myeloma Workshop, 2011 3-6 May Paris

[19] Orpha.net [Internet]. Paris: Orphanet; 2000 [actualizado 23/05/2015; citado 24/05/2015]. Disponible en: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=ES

[20] Europa.eu [internet]. Europa. Síntesis de la legislación de la UE [Actualizado 15/11/2010; citado 24/05/2015]. Disponible en: http://europa.eu/legislation_summaries/internal_market/single_market_for_goods/pharmaceutical_and_cosmetic_products/l21167_es.htm#amendingact

[21] http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142326317886&language=es&pagename=PortalSalud%2FPPage%2FP TSA_pintarContenidoFinal&vest=1156329829805

[22] BOLETÍN OFICIAL DEL ESTADO Núm. 174 Lunes 20 de julio de 2009 Sec. I. Pág. 60911-60912 [citado 24 May 2015]

[23] Celgene Corporation. Programa de prevención de embarazo. Dossier para el tratamiento con Thalidomide Celgene®. Información para el profesional Sanitario que receta o dispensa Thalidomide Celgene®. Reino Unido: laboratorios Celgene. 2011.

[24] Celgene Corporation. Programa de prevención de embarazo. Dossier para el tratamiento con Thalidomide Celgene®. Información para pacientes en tratamiento con Thalidomide Celgene®. Reino Unido: laboratorios Celgene. 2011.