

# TALIDOMIDA EN EL TRATAMIENTO DE LA REACCION LEPROSA

TRES AÑOS DE EXPERIENCIA EN MEXICO<sup>1</sup>

DRES. FERNANDO LATAPÍ,<sup>2, 3</sup> AMADO SAÚL<sup>3</sup> Y MARIO GÓMEZ-VIDAL<sup>3</sup>

A raíz de las primeras publicaciones de Sheskin en 1965 sobre el extraordinario efecto de la talidomida sobre la reacción leprosa se empleó por vez primera en México el medicamento, en tres pacientes. Se exponen aquí los resultados de tres años de experiencia en 33 pacientes. Se comprobó que la talidomida tiene evidente y rápido efecto sobre todas las manifestaciones de la reacción. Sobre la fiebre y los síntomas generales actúa en las primeras 24-48 horas, las lesiones cutáneas mejoran entre tres y cuatro días y desaparecen al fin de la segunda semana; hay también mejoría de la neuritis, adenitis y orquitis. Mejora el apetito y hay aumento del peso corporal. El índice de sedimentación globular se normaliza en las primeras dos o tres semanas de tratamiento. Se considera que la dosis de 200 mg. como dosis de inicio y de 25 a 50 mg. al día como dosis de sostén es suficiente en la mayoría de los casos. Como efectos colaterales hemos constatado constipación, somnolencia, prurito y edema, manifestaciones fugaces que no requieren la suspensión de la droga. Los enfermos pueden continuar con su tratamiento específico. La talidomida puede considerarse como el medicamento más eficaz en la actualidad para el tratamiento de la reacción leprosa. (GAC. MÉD. MÉX. 99: 917, 1969).

**E**N LOS ÚLTIMOS treinta años los conocimientos sobre la lepra han progresado mucho y permitido la puesta en marcha de nuevos y efectivos sistemas de control que hacen vislumbrar la reducción de la endemia y su eventual

desaparición en los próximos decenios, si es que se aplican como debe ser.<sup>1</sup>

La lepra de antes, terrible, incurable, muy contagiosa, símbolo de todos los horrores y sufrimientos, debe ser considerada hoy como una enfermedad más, curable gracias a las sulfonas, que se adquiere en la infancia, sólo por contacto íntimo y prolongado con un pa-

<sup>1</sup> Trabajo presentado en la sesión ordinaria del 30 de abril de 1969.

<sup>2</sup> Académico numerario.

<sup>3</sup> Centro Dermatológico Pascua.

ciente bacilífero de la misma familia y que no requiere prisión perpetua en anacrónicas leproserías, sino tratamiento ambulatorio y manejo natural compatible con una vida normal. México ha sido principal paladín de estas ideas, ya aceptadas internacionalmente, pero todavía practicadas por algunos países<sup>1</sup>

Aceptada también quedó (V Congreso Internacional de Leprología, La Habana, 1948), la clasificación de los casos en dos tipos "polares" radicalmente opuestos, el *lepromatoso*, bacilífero, transmisible, progresivo, por ser no resistente y en consecuencia, regresivo, curable espontáneamente.<sup>1</sup>

Al confirmarse la acción curativa, lenta pero segura, de las sulfonas el caso lepromatoso, todo pareció resuelto en principio, pero algo se atraviesa con desesperante frecuencia en este camino

hacia la meta: la *reacción leprosa*. (R. L.).

Estos episodios agudos que interrumpen la marcha implacable pero más bien tranquila de la lepra lepromatosa (Fig. 1), fueron conocidos por leprólogos de tiempos anteriores y recibieron diferentes nombres: fiebre leprosa, eritema nudoso, "manchas rojas y dolorosas". La "reacción leprosa" no es el empeoramiento de la lepra misma (hay claras diferencias clínicas e histológicas) ni es una septicemia bacilar simple. Es una complicación nada comparable a la de otras enfermedades infecciosas crónicas, seguramente debida a mecanismos inmunológicos que se han empezado a entrever, pero que no se han determinado completamente. Ciertamente no se debe a hipersensibilidad tipo tuberculina por conflicto de anti-



FIG. 1. Lepra lepromatosa quiescente.

geno protéico bacilar con anticuerpo intracelular, como ocurre en el tipo tuberculoide cuyas manifestaciones son claramente equiparables a las de la bien conocida tuberculosis de la piel.<sup>1-2</sup>

Aquí el mecanismo ha permanecido misterioso. Se ha pensado en la hipersensibilidad tipo Sanarelli-Schwartzman por sinergia microbiana<sup>2-3</sup> y en los últimos tiempos ha cobrado fuerza la posibilidad del conflicto entre antígenos circulantes (polisacárido del *M. leprae*) y anticuerpos circulantes también. De todos modos el resultado sería la producción de una "noxa" agresora de los endotelios vasculares, dando origen a la vasculitis múltiple explosiva como substratum de la "reacción leprosa".<sup>4</sup>

Clínicamente la R.L. está constituida por episodios agudos, subagudos o subintransientes que llegan a una situación crónica, de intensidad variable, siempre manifestados por fiebre desde ligera hasta muy elevada, acompañada del cortejo de todo síndrome febril: taquicardia, malestar, dolores, cefalea, artralgias, mialgias, neuralgias, más síntomas especiales, cutáneos: eritema multiforme, eritema nudoso y eritema necrosante o fenómeno de Lucio en los casos difusos, de grado y duración también muy variables y reveladores de la vasculitis múltiple que afecte diferentes alturas de dermis e hipodermis. (Figuras 2 y 3). Anatómicamente su estructura es muy diferente del granuloma lepromatoso con histiocitos vacuolados y abundantes bacilos, pues aquí hay arteriolitis aguda y granuloma "inespecífico" en el cual predominan los polimorfonucleares y los bacilos son escasos. Puede haber o no neuritis agudas, iri-

dociclitis, y orquitis que pueden llevar a grandes errores de diagnóstico.<sup>1, 2, 4</sup>

El principio puede ser lento o brusco y la duración y evolución son variables, desde unos días hasta semanas y meses. Hay leucocitosis moderada y sedimentación globular muy acelerada. Si las recidivas son frecuentes y más intensas, el estado general se va deteriorando por falta de apetito, baja de peso, permanencia en cama y depresión psicológica. Así la R. L. puede llegar a ser un infierno en vida, cuya única liberación es la muerte. La frecuencia de esta reacción es variable, según las estadísticas y el material que se maneja. Se acepta que entre 20 y 50% de los casos lepromatosos llegan a tener R.L. de cualquier grado.<sup>4,5</sup> Parece más frecuente en la estación de lluvias y en los meses más fríos. Muchos motivos o pretextos hay para el inicio: amigdalitis, gripas, ingestión de halógenos, estados emocionales y otros.<sup>2, 4</sup>

Puede aparecer tanto en pacientes sin tratamiento sulfónico como en aquellos que sí lo han recibido, sin embargo, en los tiempos modernos el principal motivo de las reacciones han sido las sulfonas, sobre todo en dosis altas, que fueron las primeramente usadas y todavía empleadas por algunos (100 a 300 mg. y aún 600 mg. al día de D. D. S.). Esta explosión iatrogénica que vemos con cierta frecuencia, no es intoxicación ni intolerancia de tipo habitual a medicamentos, sino simplemente reacción leprosa.

El tratamiento como es natural ha sido siempre sintomático, empírico o bien intencionado, a veces con resultados desastrosos. Reposo, alimentación,



FIG. 2. Reacción leprosa, Eritema polimorfo.



FIG. 3. Eritema nudoso y eritema necrosante.

psicoterapia, analgésicos, calcio, se han usado con algún resultado. Más especial y también empírico ha sido el uso del antimonio y como recurso heroico, en casos graves, recurrimos a pequeñas transfusiones de sangre total repetidas.<sup>1, 2, 4, 5</sup>

La peor complicación de la R. L. de diez años para acá y por desgracia en todo el mundo ha sido la corticoterapia, la cual también nosotros usamos al principio pero pronto abandonamos. Por supuesto las hormonas adrenocorticales no se usaron como sustitutivas sino por su acción farmacológica antiinflamatoria supresora de síntomas, pero después de la placentera euforia inicial viene el infierno interminable de los "rebotes" cada vez más intensos, además de los daños cortisónicos propiamente dichos. Dosis cada vez mayores, empeoramiento progresivo que en no pocas ocasiones ha conducido a la muerte, y una nueva tarea de los leprólogos ha sido la difícil, ingrata, pero necesaria "descortinización" de pacientes con R.L. en esclavitud cortisónica.<sup>1, 4</sup>

#### ALGUNOS DATOS SOBRE TALIDOMIDA

La talidomida es la N. ptalimidoglutarimida, derivado de un ácido alfa aminado natural. Sintetizada en Alemania por Kuntz en 1953, fue introducida comercialmente en Europa como un magnífico sustituto de los barbitúricos, después de estudios en animales y en el hombre. Su gran efecto hipnótico y antiemético, su falta aparente de toxicidad y la carencia de acostumbriamiento, lograron pronto su aceptación por

el público que la adquiría sin recetario para narcóticos. En 1960 fue iniciada su venta en el Continente Americano.<sup>6, 7</sup> En noviembre de 1961 se asoció el uso de talidomida con la aparición de numerosos casos de focomelia y otras alteraciones congénitas debido a las sospechas de Lenz y McBride.<sup>8</sup> Fue entonces retirada del mercado y se empezó un juicio en contra del laboratorio que inició su fabricación y venta, el cual aún prosigue. Con ello y la ruidosa publicidad que se originó, este medicamento fue maldecido aparentemente para siempre.

Sin embargo, continuaron otros estudios. En 1965, Hellman y cols.<sup>9</sup> observaron que con el uso de talidomida aumentaba el tiempo de sobrevida de homoinjertos de piel en ratas y se evitaba el "rechazo" a órganos transplantados, aplicación aún pendiente de mayores comprobaciones. Se ha empleado en el tratamiento del cáncer avanzado y de tumores de origen mesenquimatoso.<sup>10</sup> Al conocerse sus propiedades teratogénicas, se revisaron y complementaron estudios en animales. Intentos de reproducir experimentalmente las alteraciones teratogénicas en hembras gestantes de conejos y ratones y se comprobó han fallado comprobándose que la teratología experimental se enfrenta a dificultades debido a las diferentes respuestas que especies animales y el hombre mismo presentan a las drogas.<sup>11</sup>

De hecho el poder teratogénico de la talidomida es muy bajo e inconstante, ya que fue usada por millones de mujeres y el número de alteraciones no llegó ni al 1% aunque a decir verdad, un solo caso de embriopatía producida

por un medicamento justificaría que se le considerara peligrosa.<sup>12</sup>

En estudios realizados en leucocitos de la sangre periférica y en los cortes de piel de miembros malformados de niños con el "síndrome talidomida", el cariotipo fue siempre normal: 2N-46. La droga en cultivos in vitro de leucocitos no produce daño a los cromosomas y no hay error en el número, supresión, deficiencia o irregularidad. Tampoco se ha demostrado alteración alguna sobre los espermatozoides.<sup>13</sup>

#### TALIDOMIDA EN REACCIÓN LEPROSA

La historia del uso de la talidomida en R.L. es breve pero espectacular. En 1965, Skeskin en Israel, descubrió con sorpresa la benéfica acción del medicamento a las 24-48 horas sobre los síntomas generales, cutáneos y nerviosos de la R.L. en dos enfermos que tenían insomnio rebelde y para lo cual había sido usada la droga sólo por sus conocidas propiedades hipnóticas. Entusiasmado, hizo mayores estudios empleando placebos y el procedimiento de doble ciego tanto en Jerusalem como en Caracas, Venezuela y dio a conocer sus resultados en varias publicaciones.<sup>7,14-20</sup>

Pronto surgieron estudios similares en muchos países los cuales comprobaron lo observado por Sheskin. En España, Terencio de las Aguas y Contreras,<sup>21, 22</sup> Tarabini<sup>23</sup> e Isla-Carande<sup>24</sup> quienes informaron inclusive, del cierre de los pabellones para el tratamiento de la R.L. y el abandono definitivo de la perjudicial corticoterapia. En Brasil, Opromolla<sup>25</sup> y Sampaio,<sup>26</sup> en Francia, Degos,<sup>27</sup> en Malí, Languillon,<sup>28</sup> en Ar-

gentina, Gatti,<sup>29</sup> en Sto. Domingo, Bo-gaert<sup>30</sup> y muchos más.<sup>31,32</sup>

En México, Saúl en 1966 usó talidomida por vez primera en tres pacientes con intensa R.L. y comprobó sus magníficos resultados, aun a dosis mínimas de 50 a 60 mg., los que dio a conocer en el IV Congreso Mexicano de Dermatología (Tampico, 1967) y que fueron publicados el mismo año.<sup>12</sup> Al confirmarse el magnífico efecto del medicamento y al contarse con mayor cantidad disponible, se trató un mayor número de casos que sirvieron de base a la Tesis Recepcional de Gómez-Calvillo.<sup>6</sup> Por último, el 14 de septiembre de 1968, se llevó a cabo un Simposio en Londres, al cual asistieron muchos de los leprólogos que han trabajado con el medicamento en R.L., incluyendo a uno de nosotros y se llegó a una opinión unánime que se expondrá al final de esta comunicación.

#### OBSERVACIONES EN MÉXICO

*Material y método.* (Tabla 1). De 1966 a la fecha se han tratado 33 pacientes con lepra lepromatosa manejados por el Centro Dermatológico Pascua de la ciudad de México. Todos ellos presentaban brotes continuos y frecuentes de R.L. cuya intensidad y características justificaban el empleo de este medicamento.

*Sexo.* 28 hombres y 5 mujeres.

*Edad.* Entre 11 y 63 años.

*Tiempo de evolución de la lepra.* Entre 2 y 24 años.

*Aspectos clínicos.* El síndrome febril completo se presentó en 32 pacientes, 27 con eritema nudoso, cinco con eri-

TABLA 1

TALIDOMIDA EN EL TRATAMIENTO DE LA REACCION LEPROSA  
 ENSAYO EN 33 PACIENTES

Nº	L. Cutáneas	Neuritis	Otros sint.	S. Gen.	Peso	S.G.L.	Dosis	Resultado	Ef. Colat.
1	E. nudoso	++	adenitis	++	52 Kg	95-110	100 mg	bueno	—
2	E. polimor.	++	—	++	74	13-24	100	excelente	prurito
3	E. nudoso	++	adenitis	++	61.5	13-27	100	bueno	prurito
4	E. nudoso	++	orquitis	++	58.5	97-124	200	bueno	—
5	E. nudoso	++	—	++	50.5	27	200	mediano	—
6	E. nudoso	++	—	++	53	34-54	200	mediano	—
7	E. polimor.	++	adenitis	++	58	85-20	200	bueno	—
8	E. nudoso	++	—	++	67	100-115	200	excelente	—
9	E. nudoso	++	—	++	54.5	86-140	200	mediano	—
10	E. nudoso	++	—	++	49	110-119	200	excelente	—
11	E. nudoso	++	orquitis	++	56	60-107	200	excelente	—
12	E. nudoso	++	orquitis	++	63	111-122	200	mediano	—
13	E. nudoso	++	—	++	83	42	200	mediano	—
14	E. nudoso	++	—	++	48	90-108	200	excelente	—
15	E. nudoso	++	—	++	42	98-107	200	excelente	—
16	E. polimor.	++	adenitis	++	80	82-112	400	excelente	—
17	F. Lucio	++	—	++	77.5	59	200	excelente	somnolencia
18	—	++	—	—	85	33	200	excelente	—
19	E. polimor.	++	adenitis	++	53	82-111	400	excelente	—
20	E. nudoso	++	adenitis	++	59.7	52	200	excelente	—
21	E. nudoso	++	—	++	45.5	37-65	200	excelente	—
22	E. nudoso	++	adenitis	++	70	79	200	excelente	—
23	E. nudoso	++	—	++	80	80	200	excelente	—
24	E. nudoso	++	—	++	—	124-128	400	excelente	—
25	E. nudoso	++	—	++	74	70	200	bueno	—
26	E. nudoso	++	—	++	54	120-130	200	bueno	—
27	E. nudoso	++	adenitis	++	62	22-35	200	bueno	—
28	E. polimor.	++	adenitis	++	—	98-110	200	excelente	—
29	E. nudoso	++	—	++	68.5	18-40	200	excelente	—
30	E. nudoso	++	—	++	23.7	85	200	excelente	—
31	E. nudoso	++	adenitis	++	41	56	200	excelente	—
32	E. nudoso	++	adenitis	++	57	—	600	excelente	—
33	E. nudoso	++	adenitis	++	65	44-77	600	excelente	—

tema polimorfo y uno con eritema necrosante o fenómeno de Lucio, muchos de ellos con neuritis sobre todo del cubital, de intensidad variable, 13 con adenitis cervical o axilar y tres con orquitis, uno de ellos con ginecomastia.

La frecuencia de los episodios reaccionales fue muy variable, desde cada tres o cuatro meses en algunos, hasta subintrante en 26 pacientes. Seis de los casos empezaron con R.L. antes de iniciar el tratamiento sulfónico y el resto la presentó durante dicho tratamiento. Ocho enfermos fueron hospitalizados en el Servicio de Dermatología del Hospital General, S.S.A., debido a la intensidad de la R.L. y en el resto el tratamiento y el control se llevaron a cabo en forma ambulatoria.

*Estudio de cada paciente.* Historia leproológica y médica general, anotación cuidadosa de síntomas cutáneos y neurológicos, frecuencia de los episodios reaccionales, intensidad y manifestaciones en otros órganos. Curva febril antes y durante el tratamiento, baciloscopias, biometría y sedimentación globular y registro del peso corporal en forma periódica.

*Medicamento.* Se empleó talidomida en comprimidos de 100 mg. (CG 207) proporcionada para investigación clínica a la Asociación Mexicana de Acción contra la Lepra, A. C., por el Laboratorio Grünenthal, de Alemania Federal, para ser empleada sólo por médicos leprologos. Como se señaló al principio, la mayoría de los casos estuvieron bajo vigilancia directa de uno de nosotros, dermatoleprologo del Centro Dermatológico Pascua y otros en

menor número, de otros médicos del mismo Centro.

La dosis inicial fue variable: 100 mg. en 3 enfermos, 200 mg. en 25; 400 mg. en tres y 600 mg. en dos. Las dosis se repartieron en dos o tres tomas en las 24 horas. Se sostuvo la dosis inicial hasta la desaparición de los síntomas generales y cutáneos, lo que generalmente se logró en los primeros siete días. A partir de aquí, se fue descendiendo la dosis 50 mg. cada semana hasta la cantidad mínima para no producir recidiva y muchos llegaron a suspender la droga por completo. El tiempo de tratamiento ha variado de dos semanas a 17 meses.

*Vigilancia.* En la primera semana los enfermos se observaban en general diariamente o cada tercer día, y más tarde, cada siete días, para verificar la reducción de la sintomatología, la curva térmica, la sedimentación globular y el control del peso. Estos datos se correlacionaron y expresaron en forma gráfica en cada paciente.

## RESULTADOS

1. *Acción del medicamento sobre el síndrome febril.* En 30 de los pacientes se observó un rápido descenso de la fiebre en las primeras 24 ó 48 horas y se normalizó la temperatura en los primeros tres días aún en enfermos con 40°. La sintomatología general mejoró y desapareció (cefaleas, artralgias, náuseas, astenia) y se notó euforia marcada en todos.

2. *Sobre los síntomas cutáneos.* La mejoría de las lesiones del eritema nodoso o polimorfo se inició entre el 5o.

y el 7o. día y su desaparición fue completa en el curso de la segunda semana en la mayor parte de los casos.

3. *Sobre las neuritis agudas.* Desaparición del dolor durante la primera semana en 17 pacientes, en dos semanas en 14.

4. *Sobre adenitis y orquitis.* Mejoría y desaparición en la primera semana sin volver a presentarse.

5. *Sobre la curva ponderal.* Como consecuencia del aumento rápido del apetito, el aumento de peso fue variable pero constante. Como promedio fue de 500 a 800 g. por semana y en algunos llegó hasta 10 Kg. después de varias semanas.

6. *Sobre la sedimentación globular.* Hubo descenso de las altas cifras en 30 pacientes. Esto se hizo patente desde la primera semana y la normalidad se obtuvo en general después de 3 ó 4 semanas. Cifras hasta el 110 mm. en la primera hora (Westergreen) descendieron hasta 3 ó 4 mm. Sin embargo, en algunos el descenso no fue tan marcado.

7. *Efectos colaterales.* Somnolencia, prurito, constipación y edemas distales se presentaron en algunos pacientes, pero nunca fueron de importancia para suspender el tratamiento.

8. *Recidivas.* Al disminuir la dosis a 25 mg. o al suspenderla hubo discretas manifestaciones cutáneas en 12 enfermos, que no necesitaron aumento del tratamiento. En cuatro sí hubo necesidad de nuevo tratamiento por la intensidad de la reacción que reapareció, por enfermedades intercurrentes, suspensión o disminución de la droga.

9. *Tratamiento específico de la le-*

*pra.* Todos continuaron o reanudaron su tratamiento con DDS a dosis de 25 mg. cada 24 ó 48 horas y toleraron el medicamento que antes les producía intensos brotes reaccionales.

10. *Empleo de talidomida en mujeres.* Sabemos perfectamente que el único riesgo de la droga es la embriopatía teratogénica en los tres primeros meses del embarazo y no nos inclinamos en general a usarla en mujeres. Sin embargo, aquí como en todos los países, tratamos cinco mujeres, una postmenopáusica, una niña de 11 años prepuberal, una hospitalizada y bien controlada y dos ambulatorias ampliamente educadas sobre este tema, una de ellas con asociación de anovulatorios y la otra con tratamiento por tiempo limitado.

11. *Valoración de los resultados.* Consideramos resultado excelente en 20 casos en quienes hubo regresión de toda la sintomatología en los primeros 7 días; *bueno* en 9 cuando persistieron algunos síntomas en ese tiempo; *regular* en 4 en los que después de dos semanas quedaron algunas manifestaciones y *malo* en ninguno, pues siempre hubo alguna acción benéfica.

#### CASOS CLÍNICOS

*Caso No. 7.* Se trata de un hombre de 24 años con lepra lepromatosa nodular de 8 años de evolución, con intensos brotes subintrantes con eritema nudoso y polimorfo, que se iniciaron después del tratamiento sulfónico con el cual tiene 6 años. Ha sido tratado con antimoniales, antibióticos, analgésicos. El último brote tenía tres días.

Al examen dermatológico mostraba numerosas nudosidades, manchas eritematosas en la cara, tronco y extremidades. Tenía neuritis cubital bilateral y adenitis inguinal. Fiebre vespertina hasta de 39 grados con



FIG. 4. Caso Núm. 7. Lesiones de eritema polimorfo antes y después del tratamiento con talidomida.



FIG. 5. Caso Núm. 7. Aspecto general antes y después de recibir talidomida.

cefaleas, artralgias, mialgias, anorexia e insomnio. Su peso era de 58 Kg.

Los exámenes de laboratorio mostraron una leucocitosis de 16,200 y una sedimentación globular de 85 mm. a la 1a. hora y 120 mm. a la segunda hora (Westergreen). Las baciloscopias en mucosa nasal y linfa cutánea resultaron positivas.

El enfermo fue internado y se inició el tratamiento con 200 mg. de talidomida por día. A las 48 horas se notó gran mejoría de los síntomas generales, las cefaleas y dolores articulares desaparecieron, mejoró la anorexia y el insomnio, la temperatura a las 24 horas era aún de 38°C y a las 48 horas de 37.5°C. Al cuarto día el paciente estaba afebril y se observó regresión de las lesiones cutáneas que iniciaron un proceso de descamación. Al fin de la primera semana no hay síntomas generales, el paciente

está eufórico, las lesiones neurales han desaparecido y las cutáneas en franca involución. El peso es de 58,400 g y la sedimentación globular de 62-109 mm.

En la segunda semana la dosis se baja a 150 mg. por día, al final de ella ya no hay lesiones cutáneas ni neurales, el peso es de 58,750 g y la sedimentación de 62-95 mm. En la tercera semana recibe sólo 100 mg. de talidomida. No hay síntomas de R.L., peso: 59,700 g y sedimentación: 18-40 mm. La cuarta semana recibe sólo 50 mg y la quinta 25 mg. al día. Para esta fecha el paciente ha reiniciado su tratamiento específico con 25 mg. de DDS al día, medi-



FIG. 6. Caso Núm. 30. Niña prepúber con reacción leprosa antes y después del tratamiento con talidomida.

camento que antes no toleraba. El peso es de 60 Kg. y la sedimentación globular de 6-15 mm. No se constataron efectos colaterales. Se clasificó el resultado como muy satisfactorio (Figs. 4 y 5).

*Caso No. 30.* Niña de 11 años con lepra lepromatosa difusa de varios años de evolución quien presentaba intensa R.L., con eritema nudoso múltiple, ataque al estado general, fiebre continua, cefaleas, artralgias, anorexia.

Se internó y recibió talidomida a dosis de 200 mg. al día con lo cual hubo rápida desaparición de los síntomas generales en los primeros dos días, normalizándose la temperatura e iniciándose la desaparición del eritema nudoso a los cuatro días. Al fin de la primera semana, el aspecto de la niña era otro, dejó la cama, desapareció la anorexia y se inició un aumento continuo del peso corporal que de 25 Kg. cuando inició su tratamiento aumentó a 37 Kg. al fin de la cuarta semana. La sedimentación globular también descendió a cifras normales. La dosis de talidomida fue reducida hasta 25 mg al día; hubo una ligera recidiva y se aumentó a 100 mg. por algunos días y luego volvió a bajarse. Se inició tratamiento con DDS a dosis de 25 mg. cada 48 hrs. Se calificó el resultado como muy satisfactorio (Fig. 6).

#### CONCLUSIONES

1. La talidomida tiene evidente y rápido efecto sobre todas las manifestaciones de la R.L.

2. Actúa eficazmente dentro de las primeras 24-48 horas sobre los síntomas generales: fiebre, cefaleas, artralgias, anorexia e insomnio.

3. Las lesiones cutáneas mejoran a partir del cuarto día y desaparecen al final de la segunda semana.

4. Las lesiones neuríticas, ganglionares y testiculares mejoran al fin de la primera semana.

5. Hay notable aumento del peso corporal.

6. A las dos o tres semanas se normaliza la sedimentación globular.

7. Se considera la dosis de 200 mg de inicio, como suficiente en la mayoría de los casos; mayor cantidad puede ser necesaria en algunos casos tratados con corticoesteroides anteriormente. Una dosis de 25 ó 50 mg. como sostén en algunos pacientes puede ser necesaria para evitar recidivas.

8. Los efectos colaterales observados, tales como edemas, prurito, constipación, no son importantes, ni requieren la suspensión del medicamento.

9. Es posible continuar con el tratamiento específico de la lepra.

10. Consideramos a la talidomida como el medicamento más eficaz en la actualidad para el tratamiento de la reacción leprosa.

Es indudable que este medicamento no puede ser puesto en todas las manos. Su manejo y aplicación debe quedar bajo la responsabilidad y vigilancia del leprólogo competente y personal auxiliar de absoluta confianza, pero también es indudable que ahora tenemos el mejor tratamiento contra la molesta y a veces desesperante reacción leprosa.

#### SUMMARY

Sheskin, in Israel (1965) was the first to observe the extraordinary suppressive effect of thalidomide on lepra reaction. In Mexico, the first trial of this drug on three patients confirmed these good results. At present time we are able to report our three years experience in the treatment of 33 patients.

In every case there was a definite improvement after 24-48 hours especially on fever and general condition. Acute skin lesions (erythema nodosum)

began to fade away and disappeared after the first or second week and the same can be said of neuritis, adenitis and orchitis. Appetite improved and there was always an important gain of weight. Blood sedimentation rate, high in every case, decreased considerably in a few weeks.

We consider that 200 mg is a good starting daily dose and that after a few weeks it can be lowered gradually to 50 mg as a supporting dose. In some cases we observed sleepiness, constipation, pruritus and edema. These side effects were never important nor persistent enough to require stopping of treatment. As thalidomide has no action on leprosy itself, specific therapy with sulfones (DDS) can be administered at the same time.

We would like to emphasize that thalidomide is a safe, non toxic drug, and that leprologists who are aware of its teratogenic possibilities if given to pregnant women, have in their hands at present the best treatment against the annoying and even desperate lepra reaction.

REFERENCIAS

1. Latapí, F.: *Lepra. Breve información para el médico general.* En: Cortés, J. L.: *Dermatología Clínica.* México, 1962. Pág. 317.
2. Latapí, F.: *Manifestaciones agudas de la lepra.* *Medicina*, 18: 526, 1938.
3. Latapí, F.: *Lepromatosis difusa. Aspectos clínicos e histopatológicos.* *Minerva Derm.*, 34: 272, 1959.
4. Horta, B.: *Reacción leprosa. Aspectos clínicos y epidemiológicos.* Tesis, Universidad Nacional Autónoma de México, 1965.
5. Vargas, S.: *Tratamiento de los estados reaccionales de la lepra con cloroqui-*

- nas.* Tesis, Universidad Nacional Autónoma de México, 1959.
6. Gómez, J. de J.: *La N-ftalilglutarimida en el tratamiento de la reacción leprosa.* Tesis, Universidad Nacional Autónoma de México, 1968.
7. Sheskin, J. y Convit, J.: *Therapie der Lepra-Reaktion mit Thalidomid.* *Der Hautarzt*, 17: 548, 1966.
8. Lenz, W.: *Thalidomide and congenital anomalies.* *Lancet*, 1: 272, 1962.
9. Hellman, K.; Duke, D. I. y Tucker, D. F.: *Prolongation of skin homograft survival by Thalidomide.* *Brit. J. Med.* 2: 687, 1965.
10. Olson, K. B.; Hall, T. C.; Horton, J.; Khung, C. L. y Hosley, H. F.: *Thalidomide in the treatment of advanced cancer.* *Clin. Pharm. Therap.*, 6: 292, 1965.
11. Murad, J. A.: *Moléculas teratogénicas.* *O Hospital*, 72: 299, 1967.
12. Saúl, A.: *Talidomina en el Tratamiento de la Reacción Leprosa. Primeras observaciones en México.* Mem. IV Congr. Mex. Derm. Tampico, Tams., 1969. pp. 50.
13. Bohm, R. y Nitsch, K.: *Another chance for Thalidomide?* *Lancet*, 1: 92, 1966.
14. Magora, A.; Sheskin, J. y Sagher, F.: *Prueba de la velocidad de conducción del nervio cubital durante la reacción leprosa tratada con talidomida.* Resúmenes de los trabajos del IX Congreso Int. Leprología, Londres, 1968.
15. Sheskin, J.: *Unsatisfactory results with Thalidomide as a specific treatment for leprosy.* *Israel J. Medical Sc.*, 4: 901, 1968.
16. Sheskin, J. y Sagher, F.: *Estado actual del tratamiento con talidomida de la reacción leprosa y de la lepra en sí misma.* Resúmenes de los trabajos del IX Congreso Internacional Leprología, Londres, 1968.
17. Sheskin, J. y Sagher, F.: *Trials with Thalidomide derivatives in leprosy reactions.* *Leprosy Rev.*, 39: 203, 1968.
18. Sheskin, J.: *Thalidomide in the treatment of lepra reactions.* *Clin. Pharm. Therap.*, 6: 303, 1965.
19. Sheskin, J.: *Influencia de la talidomida en la reacción leprosa.* *Dermatología Venez.*, 4: 210, 1965.
20. Sheskin, J.: *Further observation with*

- Thalidomide in lepra reactions.* Leprosy Rev., 36: 183, 1965.
21. Terencio, J. y Contreras, D. F.: *Primeros resultados del tratamiento de las leproreacciones con talidomida.* Fontilles, 6: 449, 1966.
  22. Terencio, J. y Contreras, D. F.: *Tratamiento de las leproreacciones con talidomida.* Fontilles, 7: 1, 1968.
  23. Tarabini, G.: *Tratamiento de las leproreacciones con talidomida.* Fontilles, 6: 719, 1967.
  24. Isla, E.: *Lepra y talidomida.* Actas Derm. síf. (Madrid), 59: 139, 1968.
  25. Opromolla, D. V. A.; Souza-Lima, L. y Marquez, M. B.: *A talidomida nos surtos agudos da lepra.* O Hospital, 69: 827, 1966.
  26. Sampaio, S. A. y Proenca, N.: *Tratamiento da reacção leprotica pela Talidomida.* Rev. Paulista Med., 68: 301, 1966.
  27. Degos, R.; Lortat-Jacob, E.; Civatte, J. y Daniel, F.: *Action rapidement résolutive de la Thalidomide sur les poussées de la lepre.* Bull. Fr. Derm., 73: 474, 1966.
  28. Languillon, J.; Klein, J. M. y Giraudau, P.: *Traitement de la reaction lépreuse a type d'érythème noueux par la Thalidomide.* Comptes-Rendus Trimestriels de l'Institut Marchoux, 8: 3, 1967.
  29. Gatti, J.: *Comunicación personal.* Buenos Aires, 1968.
  30. Bogaert, H.: *Comunicación personal.* Sto. Domingo, 1967.
  31. Osswald, W.: *Reacção leprosa e talidomida.* Rovisco Pais Rev. Portuguesa, 7: 34, 1968.

## COMENTARIO OFICIAL

DR. PEDRO LAVALLE<sup>1</sup>

SI NOS atuviéramos al título del trabajo que acabamos de escuchar, nos parecería a primera vista que únicamente tendría interés para el dermatoleprólogo, quien naturalmente encontraría útil discutir los efectos de un nuevo medicamento en la reacción leprosa, la complicación más molesta de la enfermedad. Sin embargo, ya el Dr. Latapí ha hecho una introducción al tema que hace ver su interés general, pero creo que no está por demás subrayar algunos de los aspectos que justifican su presentación ante esta Academia.

La lepra no es una enfermedad rara en nuestro medio. Por el contrario, es una de las endemias de mayor importancia en ciertas regiones del país y suman muchos millares los mexicanos afectados por ella, y de ellos la mayor parte reviste el tipo leproma-

toso de la enfermedad, o sea el susceptible de presentar la reacción leprosa. Esta, como lo indicaron los autores del trabajo no es la exacerbación de la lepra misma, sino una complicación "sui generis", un complejo sintomático cuya explicación sigue siendo un no sólo para leprología, sino para la inmunología y la bioquímica.

Estos episodios agudos suelen ser la primera manifestación aparente de la lepra y con frecuencia no es el dermatólogo quien los atiende en primera instancia sino el médico general o por los cuadros clínicos que simula, el infectólogo, el reumatólogo, el neurólogo y aun el oftalmólogo. Si para un dermatólogo debe ser fácil reconocer la reacción leprosa en sus diversas manifestaciones, para otros puede no serlo y entonces el diagnóstico suele no hacerse, y se piensa en otros padecimientos tales como lupus eritematoso sistémico, fiebre reumática, brucelosis, paludismo y otros, y como los estudios de laboratorio mal orienta-

<sup>1</sup> Académico numerario. Centro Dermatológico Pascua.

dos no demuestran nada, se cae casi inevitablemente en la corticoterapia, que como lo asientan los autores es la peor complicación en la práctica leproológica de estos tiempos y un serio problema al que debe enfrentarse el dermatoleprólogo. A decir verdad, los casos en "esclavitud cortisonica" no sólo nos llegan de médicos que no han hecho el diagnóstico y que han empleado los corticosteroides empíricamente, sino aún de otros quienes a sabiendas de que se trata de un caso de lepra lepromatosa, han caído en la trampa pseudocientífica de la inocuidad de los "nuevos esquemas de tratamiento corticosteroideo".

Por esto, ante la importancia del problema, ha sido recibida con entusiasmo en el campo de la leprología la noticia del descubrimiento por Sheskin de los efectos supresivos de la talidomida en la reacción leprosa, y otro punto de interés en este trabajo, es que no se trata de una droga cualquiera, sino de un medicamento que tiene tras de sí un "dramático" historial. Concebida inicialmente como un hipnótico, pronto se popularizó especialmente en Europa, fue proscrita después por sus efectos teratogénicos sobre el embrión humano durante los tres primeros meses del embarazo, y ahora resurge con una nueva e interesante aplicación que bien vale la pena de ser mejor estudiada desde diferentes puntos de vista. En cuanto a la experiencia mexicana conocida hasta ahora, está basada como se dijo, en el empleo de la talidomida en 33 pacientes con reacción leprosa, controlados en el Centro Dermatológico Pascua de la ciudad de México, inicialmente por los autores del trabajo, y posteriormente además, por otros dermatoleprólogos que laboramos

en la citada institución, y todos hemos comprobado sus notables efectos.

En lo personal, además de lo señalado por los autores, me ha llamado la atención la rápida disminución de la leucocitosis generalmente presente en la reacción leprosa. He visto descender las cifras iniciales de 14 a 16 mil, a la mitad o menos en la primera semana de tratamiento en los pocos pacientes que me ha tocado tratar. Tampoco he observado efectos colaterales de importancia.

Creo necesario insistir en que el beneficio más importante de la talidomida es su empleo en aquellos casos que han sido previamente sometidos a tratamiento con corticosteroides, y que para que esta "descortinización" se lleve a cabo en forma más rápida y segura, parece que es necesario utilizar dosis iniciales diarias de 300 mg. o más, según el caso. El mayor consumo de la droga en un principio, quedaría compensado por la abreviación del tiempo de tratamiento, cumpliendo así con la necesidad práctica en nuestro medio de ahorrar el medicamento, mientras se llega a la feliz circunstancia de que los leprólogos lo podamos obtener fácilmente.

Otro aspecto que no ha sido discutido es el de la posibilidad del empleo de la talidomida en otras entidades, dermatológicas o no. En nuestro medio sólo se tiene noticia de un caso de pénfigo vulgar tratado durante dos semanas por el Dr. Saúl con resultados negativos, por lo que tuvo que recibir el tratamiento habitual.

Para terminar, quiero insistir en que este trabajo nos muestra un novedoso tema que esperamos interesará a muchos señores académicos que cultivan diversas ramas de las ciencias médicas.