INFLUENCIA DE LA TALIDOMIDA EN LA REACCION LEPROSA

Por el Dr. Jacobo Sheskin

Del Departamento Dermatológico del Hospital Universitario "Hadassah"
y su filial el Hospital "Hansen", de Jerusalén, Israel.
Director: Prof. F. Sagher

*Al Prof. A. Dostrovsky, en ocasión de
cumplir 45 años de labor científica.*

Veinte años atrás se dio un gran paso adelante en el tratamiento del Mal de Hansen, al iniciarse el uso de la sulfona. Aun cuando esta terapia no ha resultado eficaz en todos los casos por igual, ha sido desde entonces la medicación más corrientemente empleada. Quedaba, empero, el problema de cómo combatir la leproreacción (LR) que afecta en forma leve a la mayoría de los enfermos, y en forma seria a un 10 por ciento de enfermos del Mal de Hansen en el mundo, que suman como diez millones de personas.

La LR suele durar períodos que varían desde varias semanas hasta algunos años, con intervalos y recidivas. Estas manifestaciones pueden conducir al enfermo al estado de caquexia; antes de la era de los esteroides eran capaces de causar la muerte del paciente.

La sintomatología de la LR es como sigue: Pirexia (hasta 40°) ; escalofríos; insomnio; anorexia; vómitos ; artralgia ; mialgia ; dolores óseos; cefalalgia ; dolores abdominales; edema de los miembros y de la glotis; nefritis y/o hepatoesplenomegalia ; orquitis ; rinitis y/o epistaxis ; iritis y/o iridociclitis; neuritis o polineuritis; tumoración de las glándulas linfáticas; lesiones cutáneas en forma de reactivación de lesiones preexistentes y presentación de lesiones semejantes al eritema nodoso y/o eritema multiforme, acompañadas a veces de vesículas y/o necrosis y/o ulceración.

El tratamiento corriente contra la LR solía consistir en preparados de antimonio y esteroides. Esta última medicación se administraba en forma similar a la empleada en el pénfigo, con todas las complicaciones inherentes a esta terapia.

En el curso de los últimos años hemos venido ensayando un número de específicos como paliativos de la LR.

Concedores de las propiedades analgésicas e hipnóticas de la talidomida * (fórmula química: N-phtalimido glutarimide), hemos Adm.-

* Nombre comercial: "Thalin", Taro Pharmaceutical Industries, Ltd. Haifa, Israel
"Thalidomide", Grünenthal Stolberg, Alemania Occidental.

nistrado este preparado a dos enfermos que sufrían de LR, esperando por lo menos combatir los dolores y el insomnio. Para nuestra gran sorpresa actuó la medicación no sólo en estas dos esferas, sino también sobre los demás síntomas de la LR. Esto fue un aliciente para seguir investigando el efecto de la talidomida con más enfermos.

Desde mediados de noviembre último y hasta la presentación de este trabajo, es decir por espacio de un período de seis meses, hemos aplicado con éxito el tratamiento con talidomida a once enfermos que sufrían de LR **.

Sabiendo de antemano que sólo dispondríamos para nuestras investigaciones sobre el efecto de la talidomida en la LR de un pequeño número de pacientes (puesto que en Israel el número total de enfermos de Hansen es reducido), trazamos un plan de trabajo que se propuso la realización, en lo posible, de estudios múltiples sobre cada paciente.

Descartamos, en esta serie de investigaciones, la aplicación del sistema de "double blind" para no fraccionar el de por sí pequeño grupo, recurriendo en cambio al uso de placebo.

Lo antedicho, sumado al hecho de que cada uno de estos once pacientes representa una línea de investigación, nos justifica en la presentación de todos los once enfermos sobre los cuales realizamos 29 estudios durante los últimos seis meses.

Paciente N° 1. Enfermo de 44 años, hospitalizado en mayo de 1963. Sufre de lepra lepromatosa (LL) con nódulos y placas lepróticas y las manifestaciones típicas de una fuerte LR. Durante 19 meses recibió tratamiento específico con sulfona y difenil-tiurea, así como esteroides para reducir la frecuencia de la LR. Al comienzo administramos los esteroides en dosis de 50 mg. de prednisona en las 24 horas, disminuyendo más adelante, pero nunca menos de los 20 mg. de prednisona al día, combinados con 20 unidades de ACTH, tres veces a la semana. En esta época padecía el enfermo de los efectos secundarios característicos de los esteroides.

En noviembre último, mientras el paciente recibía, como se acaba de decir, sulfona y esteroides y estaba una vez más en estado de fuerte LR, administramos por primera vez talidomida, sin suspender el tratamiento anterior.

Por espacio de tres días consecutivos recibió el enfermo cada 8 horas 100 mg. de talidomida por boca. La primera noche disminuyeron los dolores y el enfermo durmió bien. A las 48 horas estaba con temperatura normal, los dolores desaparecieron por completo y las manifestaciones cutáneas semejantes al eritema nodoso perdieron su aspecto de agudez y se aplanaron. Al sexto día de comenzado el tratamiento con la talidomida, se reabsorbieron prácticamente.

** Un trabajo preliminar, que se refiere a las investigaciones llevadas a cabo durante dos meses y medio sobre los seis primeros enfermos, verá luz en el número de Mayo-Junio de la revista "Clinical Pharmacology and Therapeutics", de Nueva York. Estos enfermos también se incluyen en el trabajo presente por haberse acumulado entre tanto observación clínica de un período de tiempo más prolongado.

Deseosos de verificar si la talidomida sería eficaz sin el agregado de otras medicaciones, disminuimos gradualmente los esteroides y suspendimos la sulfona. En diciembre tuvo el enfermo una recidiva de LR. A las 48 horas, al no ocurrir una regresión espontánea, volvimos a administrar la talidomida, 300 mg. diarios, esta vez sin medicación adicional. El paciente reaccionó rápidamente, como la primera vez, y además pareció que los nódulos y las placas, que no se habían modificado en 19 meses de tratamiento con sulfona y difenil-tiurea, comenzaban a entrar en regresión.

Concedores del hecho de que en este paciente se producían LR cuando tomaba sulfona sin esteroides, quisimos probar si la talidomida sería eficaz en estas condiciones. Suspendimos el tratamiento por espacio de siete días y luego administramos sulfona solamente. Nueve días más tarde volvió a presentarse la sintomatología de la LR, además de lepromas nuevos.

Durante 48 horas, administramos placebo, sin que se presentara mejoría. Así, pues, recurrimos por tercera vez a la talidomida, pero esta vez proseguidos con la sulfona, sin reanudar los esteroides. Ya a las 12 horas notamos una mejoría similar a la de la primera y segunda vez. Seguimos un mes más el tratamiento con sulfona y talidomida. Durante todo este período no se presentaron lesiones nuevas y prosiguió la regresión de los lepromas antiguos.

Hace dos meses y medio suspendimos la sulfona y el enfermo toma sólo talidomida, con el objeto de estudiar el efecto del preparado sobre la enfermedad misma, a largo plazo.

Resumiendo: un caso de lepra lepromatosa (LL) con LR agudas. Estas últimas respondieron dramáticamente al tratamiento con la talidomida cuando esta medicación se dio: a) combinada con sulfona y esteroides; b) combinada con sulfona solamente; c) sola.

Paciente N° 2. Enferma de 50 años, viuda, post-menopáusica, afectada de LL difusa y nodular, internada en junio de 1964, en estado de LR. Anteriormente había recibido difenil-tiurea y esteroides.

Pasamos a tratarla con sulfona (en lugar de difenil-tiurea) y suspendimos los esteroides porque la enferma tenía manifestaciones de demencia (anteriores al tratamiento específico). Las LR respondían al antimonio, pero solían recurrir a los diez o quince días después de suspendida esta medicación, que no debe administrarse por largos períodos, debido a su toxicidad.

En noviembre de ese mismo año volvió a presentarse una LR con temperatura de 39°5, dolores de tronco y lesiones cutáneas semejantes al eritema nodoso. Administramos la talidomida, 300 mg diarios, y seguimos con sulfona. 50 mg diarios. A las 24 horas desaparecieron los dolores corporales y las lesiones cutáneas semejantes al eritema nodoso estaban menos infiltradas y perdieron su aspecto de agudez ; al cuarto día se reabsorbieron. Al quinto día también los lepromas aparecieron menos infiltrados y menos elevados.

Nos vimos obligados a suspender el tratamiento con talidomida por carecer de material, prosiguiendo con sulfona. Durante 5 semanas no se presentaron LR nuevas.

A fines de diciembre ocurrió una recidiva de la LR. El tratamiento con placebo, durante 48 horas, no dio resultados. Volvimos a administrar la talidomida, 300 mg diarios, y ya a las 24 horas se vio una notable mejoría, como la vez anterior, qué duró 4 semanas.

En el deseo de proseguir la investigación, suspendimos la talidomida y seguimos administrando sulfona solamente. En febrero se repitió la LR, que por tercera vez respondió al tratamiento con talidomida. Cuando las manifestaciones "reaccionales" se reabsorbieron, suspendimos tanto la sulfona como la talidomida, y esperamos la posibilidad de una nueva recidiva.

A principios de marzo volvió a presentar la LR, y por cuarta vez iniciamos el tratamiento con talidomida, esta vez sin sulfona, y nuevamente la LR respondió rápidamente. Estamos prosiguiendo con talidomida solamente (al comienzo 300 mg diarios; más adelante 200 mg diarios) a fin de estudiar el efecto del preparado, tanto sobre la LR como sobre la enfermedad misma, a largo plazo.

Hasta ahora -a los dos meses de iniciada la cuarta prueba- no se presentaron nuevas manifestaciones reaccionales y los lepromas siguen reabsorbiéndose.

En resumen : en seis meses de observación se dominó experimentalmente 4 veces la LR. Los lepromas antiguos se hallan en proceso de reabsorción y no aparecieron nuevos.

Paciente N° 3. Enfermo de 44 años, internado en junio de 1964. Padece de LL con nódulos y placas difusas que al mes de iniciado el tratamiento con sulfona comenzaron a entrar en regresión. Pero al cabo de seis meses hubo que suspender dicho tratamiento por presentarse un cuadro anémico.

A los pocos días de suspendida la sulfona aparecieron, por primera vez en este enfermo, las manifestaciones típicas de la LR, que lo condujeron a una brusca pérdida de peso. La estreptomycin, el ACTH y el meticortén durante 5 días no produjeron mejoría.

Resolvimos no aumentar los esteroides (que habíamos dado en dosis de 20 a 40 mg diarios), sino por el contrario reducirlos paulatinamente, hasta la completa suspensión. La LR se agudizó, aparecieron vesículas, erosiones y ulceraciones.

Comenzamos el tratamiento con 300 mg diarios de talidomida, sin medicación adicional, y la mejoría fue rápida y evidente. Las lesiones cutáneas semejantes al eritema nodoso estaban menos agudas a las 24 horas y se reabsorbieron casi completamente al tercer día.

La epitelización de las úlceras comenzó al tercer día del tratamiento y a comienzos de la tercer semana las úlceras estaban cerradas. El apetito, el sueño y el estado general mejoraron ya en las primeras 24 horas, desapareciendo casi por completo los dolores.

Al final de la primer semana comenzó, aparentemente, la involución de los lepromas antiguos.

En cuatro meses de observación -período en el cual el paciente sólo recibe talidomida, 300 mg diarios- no se han presentado nunca manifestaciones nuevas, sean "reaccionales" o lepromas.

Paciente N° 4. Enferma de 25 años, casada desde hace tres años con un enfermo del Mal de Hansen, afectado de azoospermia. La paciente sufre desde hace 12 años casi sin interrupción de la forma lepromatosareaccional. En distintas épocas recibió sulfona, difeniltiurea, TB1, antimonio y esteroides.

En diciembre del año pasado se presentaron dolores agudos unilaterales en la extremidad súpero-izquierda a lo largo del nervio ulnar, insomnio, anorexia y fuerte malestar general. En la piel, lesiones semejantes al eritema nodoso. El nervio ulnar estaba engrosado, duro y muy dolorido.

Sin suspender la sulfona, dimos placebo por espacio de 48 horas; esta medicación no dio resultado. Entonces comenzamos con la talidomida, 300 mg diarios, prosiguiendo con la sulfona. La enferma respondió con una mejoría dramática. A las 14 horas habían disminuido los dolores y la paciente pudo dormir. A las 24 horas los dolores habían casi desaparecido por completo. Volvió el apetito. En las lesiones cutáneas comenzó la regresión. El nervio ulnar estaba menos grueso al cuarto día, y al noveno estaba en su diámetro normal, aunque aún dolía a la presión.

El tratamiento con talidomida se suspendió a las dos semanas (prosiguiendo con la sulfona) y cuatro días más tarde volvieron a aparecer los dolores en el miembro superior; el nervio ulnar estaba nuevamente duro y dolorido, aunque no tanto como la vez anterior. Por segunda vez dimos talidomida, esta vez 200 mg diarios sin sulfona, por espacio de tres días, y nuevamente se presentó una mejoría espectacular. Dentro de las 24 horas desaparecieron los dolores. A la semana siguiente reanudamos la administración de sulfona y por espacio de seis semanas estaba la enferma libre de todas las manifestaciones de la LR.

A principios de marzo volvió al hospital con dolores, no muy fuertes, en el nervio, el cual estaba algo engrosado, y esta vez sin manifestaciones cutáneas. Sin suspender el tratamiento específico suministramos placebo por espacio de tres días, pero no hubo mejoría. Al cuarto día administramos 400 mg. de talidomida y por tercera vez la mejoría se presentó a las pocas horas. Al día siguiente estaba la paciente completamente libre de dolores. Al sexto día de tomar talidomida el nervio no dolía ni a la presión.

Aprovechamos los tres días en que la enferma recibió placebo para realizar exámenes ginecológicos y el test de Ashheim-Zondek. Los resultados fueron negativos. No seguimos administrando la talidomida como tratamiento experimental contra las manifestaciones propias del Mal de Hansen puesto que la enferma no está internada constantemente, y aun cuando el marido padece de azoospermia, no se debe descartar la posibilidad de que la mujer geste por relaciones extramatrimoniales.

Nos satisfacemos con el resultado incontrovertible de que en esta paciente por tres veces tuvo la talidomida un efecto decisivo y rápido. Por primera vez en 12 años la enferma está libre de LR durante 10 semanas consecutivas (hasta la fecha), a pesar de recibir sulfona casi ininterrumpidamente.

Paciente N° 5. Enfermo de 28 años (marido de la paciente N° 4) afectado desde hace 22 años de LL. Lesiones nodulares y LR recurrentes. Recibió en distintas épocas tratamiento con Chaulmoogra, sulfona, difenil-tiurea, TB1, esteroides y antimonio.

Años atrás las LR eran muy agudas, tratándose las con esteroides (meticortén 30 a 40 mg al día). Con el tiempo se fue reduciendo la intensidad de las LR, las que se presentaban término medio cada mes y medio o dos meses. Respondían al antimonio. Desde hace cuatro años se le dio de alta, el hombre trabaja y sigue con tratamiento en forma ambulatoria.

A principios de enero del corriente año volvió al hospital en estado de LR aguda: pirexia ($40^{\circ}2$), fuertes artralgias, insomnio, vómitos y lesiones cutáneas semejantes al eritema nodoso. Sin suspender el tratamiento corriente, le dimos placebo que no produjo mejoría.

Entonces administramos talidomida, 400 mg diarios, siguiendo con sulfona. Ya en la primer noche el paciente pudo conciliar el sueño. A la mañana siguiente la temperatura fue de $37^{\circ}6$, volvió el apetito y las lesiones cutáneas semejantes al eritema nodoso entraron en regresión pasadas 24 horas. A las 48 horas perdieron su aspecto agudo y se aplanaron. A las 96 horas de iniciado el tratamiento desaparecieron casi por completo.

Después de cinco días de tratamiento con talidomida, el enfermo volvió a la vida normal y hasta la fecha (31/2 meses) no se presentaron manifestaciones nuevas de ninguna índole.

En todo este tiempo el enfermo sigue tomando sulfona.

Paciente N° 6. Enfermo de 23 años, afectado de LL, con lesiones nodulares y difusas. Tres años estuvo en tratamiento en el extranjero. Internado en nuestro hospital desde julio de 1963, en el curso de una LR aguda que no se redujo ni con antimonio ni con aralena.

Iniciamos un tratamiento combinado de sulfonas (50 a 100 mg) y difenil-tiurea (3 gramos) alternados, 3 veces por semana cada uno. Desde noviembre de 1963 hasta enero de 1965 recibió esteroides, siendo necesaria una dosis de 20 mg diarios de prednisona, combinados con 20 unidades de ACTH, dos veces a la semana, a fin de paliar la LR (sufriendo los consiguientes efectos secundarios característicos de los esteroides).

En noviembre último, estando el enfermo en su hogar en forma temporaria, y deprimido al no haber logrado mejoría alguna en todos los años de tratamiento, decidió poner fin a su vida, ingiriendo dos gramos de sulfona de una vez. Fue traído al hospital en estado de hemólisis grave, mejorando luego de varias transfusiones de sangre y esteroides en dosis de hasta un gramo al día. Cuando el cuadro sanguíneo se normalizó suspendimos las transfusiones y, redujimos paulatinamente los esteroides.

En enero del corriente año el enfermo se hallaba con una fuerte LR temperatura $40^{\circ}3$, intensas mialgias y artralgias, anorexia, vómitos, orquitis y lesiones cutáneas semejantes al eritema nodoso. Dimos placebo por espacio de dos días, sin ver mejoría.

Comenzamos con talidomida, 300 mg, sin reanudar el tratamiento anterior. La mejoría no fue del todo satisfactoria. Considerando que la dosis no era suficiente, aumentamos a 500 mg diarios, y ya en las primeras 24 horas los dolores perdieron intensidad, el estado general mejoró y la temperatura descendió a 37°8. Las lesiones cutáneas de la LR se hicieron menos pronunciadas y perdieron su aspecto de agudez. En los días siguientes todas las manifestaciones de LR fueron desapareciendo gradualmente. Al mismo tiempo principiaron a desinfiltrarse los lepromas.

Desde entonces, por espacio de cuatro meses, recibe el enfermo 500 mg diarios de talidomida solamente, ininterrumpidamente. En todo este tiempo no se han presentado lesiones cutáneas reaccionales (situación sin precedentes en el curso de su enfermedad) y los lepromas siguen en regresión.

Estamos dando pasos para rehabilitarlo en el trabajo y la sociedad.

Paciente N° 7. Enfermo de 54 años, internado hace 4 años, afectado de LL nodular y difusa, y casi toda la gama de las manifestaciones reaccionales.

Durante todo este tiempo recibió, en distintas épocas : sulfona, difeniltiurea, TB1, fantorina y esteroides. En los tres primeros años no se vio ningún progreso. En los últimos 11-12 meses, mientras el enfermo recibía sulfona y esteroides, comenzaron las lesiones lepromatosas a entrar en regresión y las manifestaciones reaccionales eran menos agudas : dos a tres veces al mes aparecían lesiones cutáneas semejantes al eritema nodoso, temperatura hasta 38°, los dolores eran más leves y se concentraban en la cintura y los miembros inferiores.

En enero último se le suspendió ex-profeso todo tratamiento específico, reduciendo paulatinamente los esteroides. Por espacio de dos semanas estuvo el paciente sin tratamiento alguno. En ese lapso se hicieron presentes las manifestaciones reaccionales ordinarias, que no mejoraron con placebo.

A principios de febrero comenzamos con talidomida, 400 mg. diarios, sin medicación adicional. Desde entonces (14 semanas) no se presentó ninguna LR, tampoco ningún leproma nuevo, cosa que no ha ocurrido en los cuatro años que lo tratamos.

Paciente N° 8. Enferma de 24 años, internada desde hace 13 años, ininterrumpidamente, a causa de manifestaciones nodulares y LR. Recibió en distintas épocas el tratamiento corriente y se le practicaron tres neurólisis. A pesar de haber estado durante 8 años bajo el efecto de los esteroides, en dosis de 20 a 50 mg. diarios, no lograba verse libre de LR por períodos mayores de tres a cuatro semanas.

El examen ginecológico reveló que la paciente es virgen y resolvimos administrarle talidomida solamente (no había respondido a placebo).

En las 14 semanas transcurridas, durante las cuales la enferma recibe 200 mg. diarios de talidomida, sin medicación adicional, no se presentaron ningunas manifestaciones específicas nuevas, ni tampoco manifestación reaccional alguna, cosa que sucede por primera vez en los 13 años de su constante internación y tratamiento.

Paciente N° 9. Enfermo de 25 años, afectado de LL difusa y nodular, internado a fines de enero del corriente año en estado de LR, la primera en manifestársele desde que había iniciado el tratamiento, año y medio antes.

El paciente se quejaba principalmente de dolores agudos en los nervios de las extremidades superiores e inferiores y del cuello, insomnio y anorexia.

Durante 4 días le administramos placebo, sin ver mejoría. Al día siguiente comenzamos con talidomida, sin medicación adicional, en este caso en inyección intramuscular de 400 mg. el primer día y 500 el día siguiente. El efecto no fue tan satisfactorio como por la vía oral en otros pacientes. Entonces pasamos a 500 mg. diarios por boca y a las 48 horas ya no se quejaba el enfermo de dolores neurales.

A los 15 días desde la iniciación del tratamiento con talidomida volvieron los nervios a su diámetro normal, aun cuando seguían doliendo a la presión. Las manifestaciones nodulares y difusas comenzaban a regresar.

El enfermo recibe desde hace tres meses y medio talidomida solamente, 400 mg. diarios, y no se ha presentado manifestación nueva alguna.

Paciente N° 10. Enfermo de 26 años, afectado de LL nodular, internado en la segunda mitad de febrero del corriente año, en estado de fuerte LR.

Por la anamnesis nos enteramos de que el enfermo sufre del Mal de Hansen desde hace seis años, pero sólo cinco meses antes de su internación en nuestro hospital se le inició tratamiento con sulfona. A pesar del tratamiento no mejoró, las lesiones cutáneas aumentaron de tamaño y de número y el paciente perdió peso.

En el mes anterior a la internación habían aparecido, en la parte inferior del tronco, lesiones hemorrágicas que se identificaron como toxicodermia.

Durante cuatro días administramos placebo, sin resultados. Comenzamos con talidomida, por vía intramuscular, 400 mg. el primer día y 500 mg. al día siguiente, sin otra medicación. A las 24 horas comenzó la regresión de todas las manifestaciones reaccionales, pero al igual que en el caso del paciente N° 9 el efecto no era tan satisfactorio ; para lograr efectos más pronunciados pasamos a la vía oral (400 mg. diarios).

Al final de la primera semana comenzó la desinfiltración de los lepromas, proceso que sigue hasta hoy (11 semanas). Todo este tiempo no se presentaron nuevas manifestaciones reaccionales, ni tampoco lepromas nuevos.

Paciente N° 11. Enfermo de 24 años, internado a principios de 1964, a causa de una fuerte LR, en estado casi caquético y grave anemia, y con lesiones lepromatosas difusas y nodulares.

Por la anamnesis nos enteramos de que dos meses después de iniciado el tratamiento con sulfona, en dosis de 100 mg. diarios, aparecieron manifestaciones reaccionales, principalmente: artralgias, anorexia y dermalgia en las lesiones cutáneas semejantes al eritema nodoso.

Después de hospitalizado le suspendimos toda medicación específica, practicando transfusiones de sangre y tratamiento antianémico con régimen alimenticio rico en proteínas e hidratos de carbono. Contra las manifestaciones reaccionales administramos antimonio con buenos resultados, pero a los diez días de suspendido el antimonio recurrían.

Al mejorar el estado general, y vuelto el enfermo a su peso normal, comenzamos un tratamiento combinado de sulfona (50 mg. diarios) y difenil-tiurea (3 gramos diarios), tres veces por semana cada uno, alternativamente.

Las manifestaciones nódulo-difusas entraron en regresión, pero las manifestaciones reaccionales se repitieron periódicamente, y siempre se tuvo que volver a administrar antimonio.

En enero del corriente año administramos por primera vez talidomida, 400 mg. diarios por boca, sin medicación adicional. Desde entonces (cuatro meses) no han vuelto a presentarse las manifestaciones reaccionales, ni tampoco aparecieron lepromas nuevos.

DISCUSION

Un grupo de enfermos del Mal de Hansen, que venimos tratando durante períodos que varían desde 10 semanas hasta 22 años, presentaron cuadros de leproreacción (LR).

En cierto número de enfermos el antimonio fue capaz de contrarrestar la LR pero la mejoría solía comenzar sólo al cuarto o quinto día y era pasajera. Cuando el antimonio resultaba ineficaz, recurríamos a los esteroides, medicación que se debía dar por largo tiempo y cuya acción venía acompañada de los efectos secundarios conocidos. En cinco enfermos (Nos. 1, 5, 6, 7, 8) incluso ocurrió la LR al tiempo que estaban siendo tratados con esteroides : 10 a 40 mg. de meticorten al día.

A partir de noviembre de 1964 iniciamos la administración de talidomida para combatir los síntomas de la LR, que se presentó en los once enfermos a que se refiere el presente trabajo, 19 veces. De los síntomas mencionados en la Introducción se observaron, en este período de seis meses, varios síntomas simultáneamente en cada enfermo, salvo la iritis y la iridociclitis, que no vimos en ninguno.

Ocho pacientes recibieron la medicación talidomida en 16 LR recurrentes ; los tres pacientes restantes (Nos. 3, 9, 10), la recibieron en su primera LR. En los 19 brotes reaccionales se aplicaron 29 tratamientos

a) Diez tratamientos con Placebo por espacio de 24 a 48 horas cinco veces en combinación con sulfonas, en los pacientes Nos. 1, 2, 4 (dos veces) y 5, y cinco veces sin sulfona en los pacientes 6, 7, 8, 9, 10. En todas las diez aplicaciones el placebo fue ineficaz.

b) Diecinueve aplicaciones de talidomida: I) una vez combinada con sulfona y esteroides (enf. N° 1) ; II) siete veces en combinación con sulfona, enfermos Nos. 1, 2 (tres veces), 4 (dos veces), 5; III) once veces sin medicación adicional.

En todas las diecinueve aplicaciones de talidomida en los 11 enfermos (en 9 pacientes por la vía oral y en 2 por la intramuscular), la mejoría objetiva y subjetiva comenzó dentro de las primeras 24 horas.

En el caso del paciente N° 3 (primera LR) logró la talidomida reducirla íntegramente dentro de las 24 horas, luego que los esteroides (30 mg. al día) durante cinco días no fueron eficaces. (Cabe mencionar que hicimos una pausa de dos días entre los esteroides y la talidomida).

En dos pacientes que sufrían de fuertes neuritis (N° 4) y polineuritis (N° 9), logró la talidomida calmar los dolores ya en las primeras 24 horas. Los nervios afectados volvieron a su diámetro normal en la enferma N° 4 en el noveno día y en el enfermo N° 9 al decimoquinto día, cosa que por lo general exige varios meses. (Como es sabido el antimonio, los esteroides, la morfina y la novocaína son poco eficaces en las neuritis).

Los pacientes Nos. 4, 5, 8, que estaban bajo nuestra supervisión desde hace 12, 22, 13 años, respectivamente, por primera vez están libres de LR por espacio de dos meses y medio, cuatro meses, dos meses y medio (hasta ahora).

Queremos señalar la reabsorción de los lepromas. En los enfermos, en los que este proceso ya se había iniciado por efecto de la sulfona, el mismo prosigue bajo la administración de la talidomida. En aquellos que anteriormente no habían respondido a ningún tratamiento (Nos. 1, 6, 10) se marca el principio de la reabsorción de los lepromas. En este punto de tanta importancia, es decir: el efecto de la preparación sobre la enfermedad misma * no tenemos aún suficientes pruebas histo-patológicas, bacteriológicas e inmuno-alérgicas, que exigen mayor número de enfermos y más largos períodos de observación. Estos aspectos son motivo de nuestra presente preocupación.

La dosis del preparado de referencia fue por lo general de 400 mg. al día, por vía oral. Hacen falta más investigaciones a fin de establecer la dosis óptima y la duración del tratamiento que garanticen la no reaparición de recidivas.

En algunos enfermos observamos efectos secundarios a raíz del empleo de la talidomida, pero ellos no justificaron la suspensión del tratamiento. Este aspecto exige aún observación.

Los peligros de la administración de este preparado en caso de embarazo, son conocidos. Nosotros hemos administrado esta droga a tres mujeres, una de las cuales es virgen, la segunda ya ha pasado el climaterio y la tercera está casada con un enfermo de Hansen que sufre además de azoospermia. Ello no obstante, practicamos repetidamente exámenes ginecológicos y la prueba de Ashheim-Zondek.

Visto que: a) el placebo administrado a 9 de los 11 enfermos no dio resultado en ninguna de las diez pruebas realizadas; b) la talidomida, repetida en ocasiones en un mismo enfermo varias veces (19 pruebas en los 11 enfermos), dio resultados favorables en todos los casos sin-

* Caben tres posibilidades: que se haya reabsorbido el leproma; que se haya reabsorbido la infiltración circundante; que se hayan reabsorbido ambos factores.

excepción ; c) el relativamente pequeño número de enfermos de que disponíamos -se justifica nuestro propósito de no practicar la experiencia controlada doble ciego, cosa que consideramos imprescindible realizar en nuestros futuros trabajos.

RESUMEN

1. Once pacientes afectados de leproreacción (LR) han sido tratados con talidomida desde que comenzamos el empleo de esta droga, seis meses atrás. Todos los enfermos padecían de lepra lepromatosa (LL) y habían estado bajo observación por espacio de períodos que varían de tres meses a veintidós años.

2. En total se realizaron en los once enfermos 29 estudios: 19 con talidomida y 10 con placebo. En todos los casos la LR respondió rápidamente al tratamiento con la talidomida, con efectos objetivos y subjetivos benéficos dentro de las 8 a 48 horas; en cambio, la administración de placebo resultó ineficaz en todos los casos.

3. Siete de estos once enfermos tenían lesiones lepromatosas activas que parecen haber mejorado durante el tratamiento con talidomida. En uno de éstos no se había observado mejoría alguna en 19 meses de tratamiento con sulfona.

4. El importante hecho de que los lepromas parecen haber comenzado a desinfiltrarse exige estudios histo-patológicos, bacteriológicos e inmuno-alérgicos que estamos practicando en un número mayor de enfermos. Los resultados conclusivos podrán ser estimados mejor después de un período de tiempo de observación más largo.

5. No podemos aún explicar el modo de acción de la droga.

6. La dosis de talidomida fue, por lo general, de 400 mg. diarios. La duración del tratamiento, así como la dosis mínima efectiva, podrán establecerse después de investigaciones sobre un número mayor de enfermos.

7. En algunos enfermos se observaron efectos secundarios al tratamiento, pero no fueron tales que justificaran la interrupción de la terapia en el medio año de nuestra observación.

8. La talidomida ofrece peligros conocidos en el embarazo. De las tres mujeres tratadas ninguna estuvo embarazada durante la administración de la talidomida. Eso se comprobó realizando repetidas veces exámenes ginecológicos y la prueba de Ashheim-Zóndek.

9. Tenemos entendido que hasta el presente no se ha empleado la talidomida en el tratamiento del Mal de Hansen.

10. Recomendamos el empleo de la talidomida en el tratamiento de la leproreacción.

Jerusalén, Israel, mayo de 1965.

THALIDOMIDE IN LEPROSIS-REACTION

1. Eleven patients with leprosy-reactions have received treatment with Thalidomide since we first started using this drug 6 months ago. They all suffered from lepromatous leprosy and have been under observation for periods ranging from 3 months to 22 years.

2. Treatment was administered on 29 occasions to these 11 patients. On 19 occasions Thalidomide was given and on 10 occasions placebo treatment only. In all cases the leprosy reactions responded rapidly, both subjectively and objectively, within 8 to 48 hours of commencing Thalidomide treatment. By contrast, treatment with placebo was ineffective.

3. Seven of the patients had active lepromatous lesions which also appear to have improved during Thalidomide treatment. In one of these cases no improvement had previously been observed after 19 months of treatment with sulphones.

4. The important observation that the lepromata appeared to undergo resorption will be evaluated by bacteriological, histological and immuno-allergic studies in a larger number of patients followed up for a longer period of time.

5. No explanation can be offered as to the mode of action of Thalidomide in leprosy-reactions.

6. The dose of Th. given was usually 400 mg. daily. The duration of treatment and the minimum effective dosage will have to be evaluated after a longer follow up of a larger number of patients.

7. During a 6 months observation period, secondary effects were noted in a few patients as a result of the drug, but in no case did these necessitate cessation of treatment.

8. The dangers of Th. in pregnancy are well known. In the 3 female patients treated care was taken to exclude pregnancy by regular gynecological examinations and Ashheim-Zondek tests.

9. As far as we are aware Th. has not previously been used in the treatment of leprosy.

10. The use of Th. in the treatment of leprosy reactions is recommended.