

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE LA LEPROA CON TIOSEMICARBAZONA (*)

J. GOMEZ ORBANEJA

M. SUCH

A. GARCIA PEREZ

En el mes de diciembre de 1950 comunicamos a la Academia Española de Dermatología los primeros resultados conseguidos con tiosemicarbazona en el tratamiento de los enfermos de lepra¹. Estos resultados, obtenidos en ocho enfermos durante un plazo máximo de tratamiento de once meses y mínimo de cuatro, eran lo suficientemente brillantes para que no solo prosiguiéramos sino también ampliáramos nuestra experiencia, y así lo hemos hecho; en el momento de preparar esta comunicación (septiembre 1951) el total de enfermos en tratamiento con tiosemicarbazona se eleva a 56; los tiempos de tratamiento son los siguientes:

Un año y siete meses	1
Un año	5
Nueve meses y medio	6
Ocho meses y medio	2
Ocho meses	8
Seis meses y medio	1
Cinco meses	5
Cuatro meses y medio	2
Cuatro meses	8
Tres meses	9
Ales y medio	3
Comenzado y suspendido por diversas causas	6

La valoración de resultados ha de ser naturalmente diferente según el tiempo de tratamiento; por ello hemos reunido estos enfermos en los siguientes grupos:

Grupo I. — Enfermos que llevan más de un año de tratamiento.....	6
Grupo II. — De ochos meses a un año	16
Grupo III.— De cinco a ocho meses	6
Grupo IV.— De tres a cinco meses	19
Grupo V. — Menos de tres meses	3
Grupo VI.— Enfermos que han suspendido el tratamiento	6

(*) Hospital de San Juan de Dios (Madrid). Servicio del Prof. Gomez Orbaneja. Instituto Leprológico Nacional de Trillo (Director Dr. Such).

(1) Véase "Actas Dermosifilográficas", vol. XLII, pag. 606.

Valoremos por separado los resultados obtenidos en los grupos I, II, III y IV, es decir, un total de 47 enfermos; los otros dos grupos no los tomamos en consideración a efectos de resultados, el uno por llevar poco tiempo y el otro por haber suspendido el tratamiento; al estudiar la tolerancia lo haremos sobre los enfermos, es decir, sobre 56.

Dividiremos nuestro estudio en los siguientes apartados: I. — Valoración clínica y de datos de laboratorio de los enfermos de los cuatro primeros grupos; II. — Comentarios y discusión; III. — Valoración de la tolerancia; IV. — Resumen y conclusiones.

I

RESULTADOS OBTENIDOS CON EL TRATAMIENTO

Estudiamos las modificaciones en la baciloscopia, velocidad de sedimentación y clínica que han experimentado los enfermos después del tratamiento. Para los datos clínicos hemos establecido cuatro grados: mejoría intensa, mejoría marcada, mejoría ligera y ninguna mejoría. En el grupo I (seis enfermos) los resultados son los siguientes: La *baciloscopia* al comenzar el tratamiento es positiva en cinco de los seis enfermos (el negativo es T). En la actualidad persiste positiva solo en uno y se ha negativizado en los demás. El porcentaje de negativizaciones en moco es, pues, de 80%.

Clinicamente los resultados son los siguientes:

Mejoria intensa	3
Mejoria marcada	1
Mejoria ligera	1
Sin mejoría	1

La *velocidad de sedimentación* ha evolucionado de la siguiente manera:

Desciende claramente	3
Desciende ligeramente	1
Se mantiene igual	1
Sube	1

En el grupo II (16 enfermos, de ellos 15 L y 1 T) los resultados son: La *baciloscopia* al comienzo del tratamiento es positiva en 9, de los cuales siete se han negativizado, es decir, un 77,7%.

Clinicamente los resultados son:

Mejoria intensa	0
Mejoria marcada	2

Mejoria ligera	8
Mejoria nula	2
No valorable por presentar solo lesiones residuales	4

La *velocidade de sedimentación*, experimenta los siguientes cambios:

Desciende claramente	6
Desciende ligeramente	1
Se mantiene igual	7
Sube	2

En el grupo III (6 enfermos), la *baciloscopia* era positiva antes en 3; de ellos en uno se ha negativizado (33,3%). Los *resultados* clinicos son:

Mejoria intensa	1
Mejoria marcada	2
Mejoria ligera.....	1
Mejoria nula	2

La *velocidad de sedimentación* ha evolucionado de la siguiente manera:

Desciende claramente	0
Desciende ligeramente	1
Se mantiene igual	3
Sube	2

En el grupo IV incluimos 19 enfermos, de ellos 17 lepromatosos *y* 2 tuberculoides. Antes de comenzar el tratamiento, la *baciloscopia* era positiva en 14 de los cuales se han negativizado cuatro (28,5%).

Clinicamente observamos:

Mejoria intensa en	3
Mejoria marcada en	3
Mejoria discreta en	6
Ninguna mejoría en	1
No valorable (lesiones residuales) en	5

La *velocidad de sedimentación*:

Desciende claramente	5
Desciende ligeramente	2
Se mantiene igual	10
Sube	2

Solo los datos anteriores bastarian para acreditar an tratamiento en lepra, ya que las proporciones de negativización de moco (80% al cabo de un año, 28,5% en menos de cinco meses de tratamiento) estan por encima de lo que estamos acostumbrados a ver. Sin embargo, todo dato numerico y estadistico resulta siempre frio y poco expresivo, por lo que a continuación haremos unos comentarios, exponiendo algunas historias como ejemplo.

11

DISCUSION DE LOS RESULTADOS

A) *Baciloscopia*. — La baciloscopia en moco es un metodo cuya exactitud es solamente relativa, ya que depende de una serie de factores (existencia de lesiones abiertas en el sitio en donde se recoge el exudado, tecnica empleada, etc.). Tiene sin embargo la gran ventaja de su comodidad y sencillez, lo que permite emplearla de manera reiterada en el control de los tratamientos. Para aprovechar en lo posible la baciloscopia en moco con un máximo de garantias de su exactitud, hemos efectuado las tomas buscando aquellas zonas en que las lesiones eran o habian sido más intensas, insistiendo en el raspado hasta obtener un exudado sanguinolento, y repitiendo el examen varias vetes cuando un primer resultado ha sido negativo. Esto, unido a la repetición frecuente de las tomas, nos hace creer que obtenemos de este metodo el máximo valor que puede exigirsele.

Por otra parte tampoco puede expresarse con un signo + o - el resultado de un moco nasal, y en este sentido debemos señalar que las positividades que persisten despues del tratamiento, con escasas excepciones, son muy poco marcadas, con escaso numero de bacilos y casi siempre de aspecto granuloso. Tal sucede entre otros muchos, en el siguiente caso:

Enfermo J. M. R. H. — Forma L. Ingres a con alopecia total de cajas, infiltración difusa de la cara, y de antebrazos, epistaxis y obstrucción total de nariz. No ha hecho nunca ningun tratamiento. Pertenece al grupo IV, con tres meses de tratamiento con T.B.1. a 150 mg. diarios. Empieza a crecer vello en cejas y barba, la nariz se desobstruye. Antes de comenzar el tratamiento, una extensión moco con asa, sin raspado, daba innumerables globis de gran tamaño. En la actualidad el raspado de mucosa insistente da un exudado con un globi granuloso por cada cinco campos de pequeno tamaño.

Otro dato de gran interes es la investigación de bacilos por raspado directo de las lesiones, dato que hemos incluido en nuestra estadistica por ser de muy distinta valoración de un enfermo a otro, segun el tipo de lesiones clinicas que presenta. Le hemos practicado em. 25 casos, escogien-

do siempre aquellas lesiones de mayor actividad clinica. En once de los 25 casos ha resultado negativo, en 6 casos los bacilos se presentaban en forma granulosa, y en ocho se encontraban bacilos sueltos o en globis, pero siempre en una proporción muy inferior a lo que estamos acostumbrados a ver en las lesiones sin tratar. Tal sucede por ejemplo en el siguiente caso:

Enfermo J. M. H. — Forma L. Presenta en cara desde hace once años grandes lepromas. Se ha tratado mucho tiempo con chaulmoogra, y dos años con sulfona experimentando alguna mejoría. En la actualidad lleva un año y medio mes de tratamiento con T.B.I. Se hace un raspado profundo de uno de los grandes lepromas de la cara, que ahora aparecen blandos, desinfiltrados y en forma de bolsa vacía y solo se encuentran muy escasas agrupaciones de corto número de bacilos de aspecto granuloso,

Por último y aunque el dato no tiene más que un valor muy relativo, por depender del grado de intensidad de las lesiones de nariz, hemos recogido el tiempo de tratamiento en que se efectúa la negativización, que es el siguiente:

Al mes de comenzar el tratamiento se negativiza.....	1 enf.
A los dos meses	3 enf.
A los tres meses	2 enf.
A los cuatro meses	3 enf.
A los cinco meses	2 enf.
A los seis meses	1 enf.
A los ocho meses	3 enf.
A los nueve meses	1 enf.

A esto habría que añadir que un enfermo con un año de tratamiento y dos con nueve meses persisten positivos.

Hacemos constar también que las baciloscopias que damos como negativizadas lo han sido de manera definitiva basta la fecha, lo cual tiene gran valor en los enfermos en que la negativización fue hace varios meses (casi todos los de los grupos I y II), aunque menor en los demás.

B) *Clinica.* - Aun más difícil que la baciloscopia es valorar estadísticamente los datos clínicos, por lo que con mayor razón precisamos hacer algunos comentarios sobre las modificaciones de las lesiones en nuestros enfermos.

Las que más frecuentes y precozmente se han modificado han sido las nasales; la obstrucción y sequedad de nariz comienzan a mejorar en seguida, cicatrizando las lesiones, algunas veces en casos de gran extensión; tal sucede con el enfermo G. L. I., que ante: de comenzar a tratarse tenía una perforación de tabique con epistaxis frecuentes, que al mes de tratamiento había epitelizado por sus bordas, aunque naturalmente persis-

tiendo la pérdida de sustancia. En este enfermo, en el que antes de comenzar el tratamiento se obtenía fácilmente un exudado sanguinolento con abundantes globos, en la fecha citada presentaba una mucosa continua, que ofrecía gran resistencia al raspado, consiguiéndose difícilmente hacer sangre con la cucharilla y presentándose la extensión totalmente libre de germen.

Con gran frecuencia se han repetido hechos análogos, sorprendiéndonos al hacer una extensión a un enfermo que antes presentaba lesiones ulcerosas recubiertas de costras cuyo solo desprendimiento provocaba abundante exudado sanguinolento, y que uno o dos meses después aparecían con la mucosa lisa, brillante, limpia y resistente.

En los lepromas notamos primero un reblandecimiento que los deja depresibles, a veces pendulas, como en el enfermo J. M. H. que hemos citado en el apartado anterior. Sin embargo, en algunos casos, los lepromas antiguos, englobados en una capsula fibrosa, resisten al tratamiento probablemente por lo difícil de la llegada del medicamento hasta ellos.

Las úlceras han mejorado en muchos casos; citamos a continuación el enfermo J. V. L., forma L. En 1932 aparecen pequeños lepromas en brazos, piernas y cara. Poco después le aparecen lesiones ulcerosas con grandes edemas en las piernas, que persisten. En septiembre de 1950 comienza el tratamiento con T.B.1, después de dos años de tratamiento con sulfonas, que le han mejorado ligeramente las úlceras. A los dos meses de tomar tiosemicarbazona, el edema de las piernas ha desaparecido casi totalmente y la mayor parte de sus úlceras se han cerrado, pudiendo marchar con normalidad.

Un efecto de un interés excepcional hemos observado sobre las anestias. Algunos enfermos empiezan a notar sensaciones parestésicas en extensas zonas antes anestésicas, y la exploración de la sensibilidad demuestra que se inicia una recuperación. Otras veces es una lesión secundaria, antigua, de tipo trófico, o una quemadura, que era indolora y que empieza a causar molestias por estar situada en una zona en la que se inicia la recuperación de sensibilidad.

Otro resultado de gran interés es la reaparición del vello, incluso en las cejas, que observamos en algunos de nuestros enfermos, como en J. M. R. H., cuya historia resumimos en la parte dedicada a baciloscopia. Por último llamamos la atención sobre los resultados en tuberculoides, en los cuales las lesiones se aplanan, desinfiltran y palidecen con gran rapidez. Como ejemplo transcribimos también en resumen una de nuestras historias.

Enfermo M. G. M. — Forma T. quiescente. Las lesiones aparecieron hace nueve años en forma de grandes placas anulares con un centro limpio y sus contornos eritematosos; han ido progresando lentamente de manera centrifuga y sus contornos se han hecho muy infiltrados y en algunos sitios, recubiertos de escamas adherentes que le dan un aspecto

que recuerda al lupus plano. Comienza a tratarse en abril de 1951 con tiosemicarbazona, a dosis de 150 mgrs. (tiene 12 años), y al mes de tratamiento empieza a notarse la desinfiltración y palidecimiento de los bordes. En septiembre, después de seis meses de tratamiento, las lesiones se han aplanado en su totalidad, desapareciendo la infiltración y escamas en los sitios en que estas existían, y desapareciendo en algunas placas incluso el eritema.

Llamada la atención este resultado tan brillante, se repite en varios de nuestros enfermos, en casos con formas tuberculoides quiescentes, cuya estabilidad es conocida por todos.

C) *Velocidad de sedimentación.* - La evolución de la velocidad de sedimentación ha quedado señalada en los datos del apartado I. Queremos sin embargo recoger los datos correspondientes a los dos primeros lotes de enfermos en los que por llevar en tratamiento plazos relativamente largos, la evolución ha tenido tiempo de hacerse de una manera más estable. En estos enfermos la velocidad de sedimentación ha evolucionado de una de las siguientes formas:

1. — Desciende de una manera regular (siete casos).

2. — Desciende de manera irregular con elevaciones intercaladas sin ningún ritmo (un caso).

3. — Evolución en onda con un primer periodo de aumento y un descenso ulterior a valores más bajos que los iniciales (ocho casos).

4. — Aumenta regularmente (dos casos).

5. — Se mantiene igual (cuatro casos).

Alguno de los casos que mantiene la velocidad de sedimentación igual es por ser inicialmente baja (enfermos con lesiones activas escasas) o por la coexistencia de otro proceso (afección renal).

Queremos llamar la atención sobre estos casos en que hay aumentos iniciales para descender posteriormente. Lo observamos ocho veces en 22 enfermos, es decir en cerca del tercio de los casos. La evolución unas veces es en una sola onda y otras en dos o tres; aunque pueden intervenir factores intercurrentes que modifiquen pasajeramente la velocidad de sedimentación el día en que se hace el análisis, el fenómeno es demasiado frecuente para que pueda ser la causa única en todos los casos. Quizás este condicionado este fenómeno por una reactivation inicial de lesiones con el tratamiento.

III

TOLERANCIA

En el total de 56 enfermos en los que se inició el tratamiento la tolerancia ha sido la siguiente:

Buena	29 enfermos
Regular	12 enfermos
Mala	15 enfermos

Las causas de intolerancia que hemos encontrado han sido las siguientes:

Leprorreacción	13 veces
Gastralgias	7 veces
Anorexia	6 veces
Visión turbia	4 veces
Mareos	2 veces
Astenia.....	2 veces
Pirosis.....	2 veces
Cefaleas	1 vez
Vomitos	1 vez

La más frecuente de las formas de intolerancia es la *leprorreacción nodular* que se presenta en 13 casos de los 56, es decir, en el 24,5% del total de los tratados. Reviste la forma clínica de brote nodular, frecuentemente acompañado de reactivación de los lepromas. En algunos casos ha sido de una gran violencia, y su relación con el tratamiento, bien manifiesta en todos los casos, se ha singularmente patente en la historia que transcribimos a continuación:

D. N. N. — Forma L. Comienza a tratarse en septiembre de 1950 con 100 miligramos; a los cuatro meses se presenta una leprorreacción nodular con fiebre, durante la cual continua el tratamiento; a los diez días de reacción se le suspende, sospechando que sea la causa, y pocos días después la reacción cede quedando bien. Reanuda el tratamiento con 50 miligramos, presentándose una nueva reacción de pocos días de duración, que cesa al suspender el tratamiento. Después de algunos días de descanso se le vuelve a dar una dosis mínima (25 miligramos), desencadenándose al día siguiente una nueva reacción corta también.

La interpretación no es sencilla; desechamos la idea de que se trate de reacciones tóxicas, porque el cuadro clínico es de una leprorreacción típica; pensamos que pudiera tratarse de un fenómeno de reactivación de la enfermedad al principio del tratamiento (casi todas las reacciones aparecen después de pocas dosis), cuya equivalencia subclínica serían esas elevaciones de la velocidad de sedimentación en una primera fase del tratamiento, que señalábamos en el apartado anterior, desde luego ceden al suspender el tratamiento, y en cinco de los casos han sido tan violentas o reiteradas que nos han obligado a una suspensión definitiva.

Después de esta, la intolerancia más frecuente es la *gástrica*, en forma de gastritis con dolor de estómago sobre todo postprandial, pirosis, alguna vez vomitos, anorexia, etc. Suele ser poco intensa, y solamente en dos

enfermos uno con un ulcus previo y otro con gastritis cronica, hubo que suspender la medicación.

Un trastorno que hemos encontrado varias veces es la visión turbia, acompañada de sensación de cuerpo extraño y sin que se vea ninguna lesión clinicamente. Es también fenómeno de poca importancia que desaparece sin dejar secuelas suspendiendo el tratamiento, pero que por regla general permite su continuación.

Hay por último otro tipo de intolerancia de origen psíquico, frecuentemente con un fondo de molestia orgánica pero probablemente poco intenso; se trata de algunos enfermos que rechazan el tratamiento pretextando molestias o señalando que les va mejor otro cualquiera; este hecho tiene por causa el carácter del enfermo, refractario a ensayos de "nuevos tratamientos" mientras no espere de ellos resultados definitivos a corto plazo, además de la psicología colectiva de los enfermos ingresados en un Sanatorio, y en este sentido señalaremos que entre nuestros enfermos hospitalarios y ambulantes no se ha dado ningún caso de este tipo de "intolerancia".

En cuanto a *dosificación*, inicialmente administrábamos el medicamento a dosis de 300 miligramos; hemos comprobado que la tolerancia es peor a dosis altas, por lo que en general la hemos reducido a 200 miligramos. El comienzo del tratamiento lo hacemos con dosis más bajas (25 o 50 mgrs.) progresivamente crecientes, hasta alcanzar la dosis definitiva, a fin de tantear la tolerancia del enfermo.

IV

RESUMEN Y CONCLUSIONES

1. — Se expone el resultado actual de la experiencia terapéutica con tiosemicarbazona, que iniciamos en febrero de 1950.

2. — Se estudia por separado los resultados en cuatro lotes de enfermos con distintos plazos de tratamiento.

3. — La baciloscopia en moco se negativiza en enfermos tratados más de un año en un 80% de los casos; en los tratados de ocho meses a un año, en un 77%. En los tratados de cinco a ocho meses, en un 33%; en los tratados de tres a cinco meses, en un 28,5% de los casos. En los frotis se encuentran bacilos en formas granulosas, y en muchos de los casos que no se negativizan la cantidad de bacilos que se presenta es sensiblemente menor. También se obtienen frecuentemente resultados negativos o con escasos bacilos en los frotis de lesiones.

4. — Clinicamente se obtiene mejoría más o menos marcada en 31 enfermos de los 16 restantes, 9 no son valorables por no presentar lesiones activas, por lo que el porcentaje de mejorías es 31.38, es decir, 81.5%.

Entre los resultados obtenidos está la recuperación de sensibilidad en algunas zonas y reaparición parcial del vello, incluso en las cejas. Son particularmente interesantes los resultados obtenidos en formas tuberculoides quiescentes.

5. — La velocidad de sedimentación baja en 19 casos, se mantiene en 21 y sube en 7. En ocho de los casos que desciende se marca antes una o más onda de aumento.

6. — La tolerancia es buena en 29 enfermos (51,6%). Hay intolerancias leves en 12 (21,4%) y más importantes en 15 (26,7%). Tienen que suspender el tratamiento seis enfermos (10,7%). La forma más frecuente es la leproreacción; después los trastornos gástricos.

7. — La dosificación empleada es por término medio, 150 ó 200 miligramos diarios de manera continuada.

8. — Consideramos el medicamento como activo frente a la infección leprosa, debiendo entrar definitivamente entre los tratamientos que podemos emplear en la terapéutica de esta enfermedad.