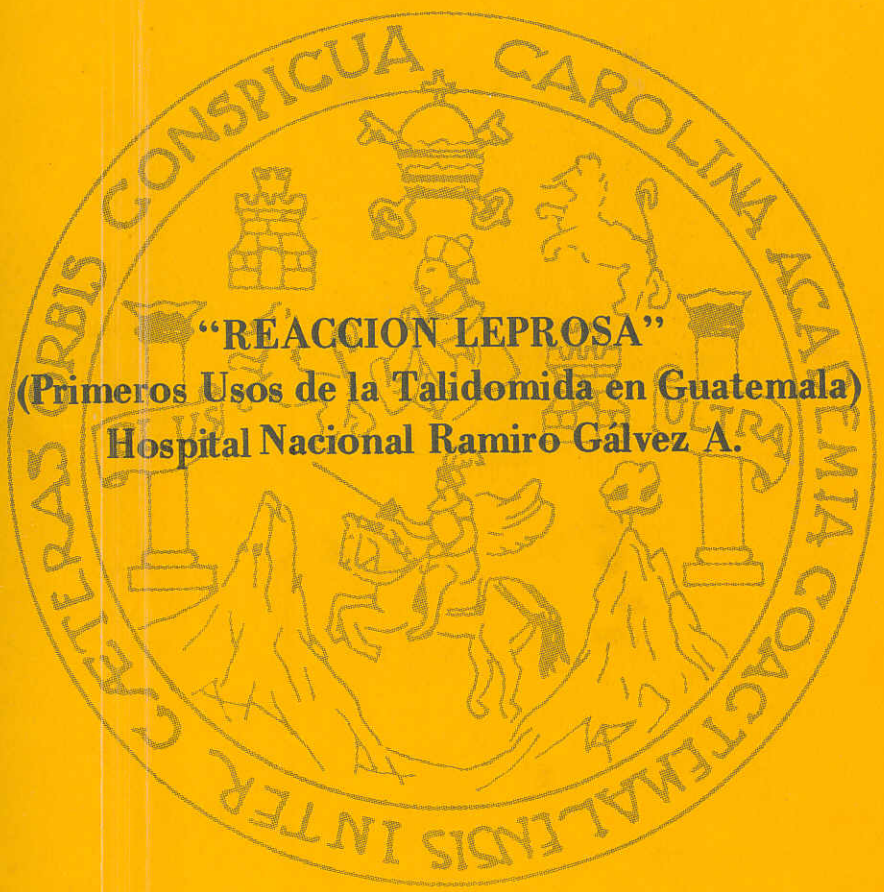
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS



"REACCION LEPROSA"
(Primeros Usos de la Talidomida en Guatemala)
Hospital Nacional Ramiro Gálvez A.

CARMEN DELFINA CACERES DE MANSILLA

Guatemala, Noviembre de 1973.

PLAN DE TRABAJO

INTRODUCCION

CONCEPTOS GENERALES

Lepra
Reacción Leprosa

TRATAMIENTO DE LA REACCION LEPROSA

A través de la Historia

PRESENTACION DE CASOS

Diez pacientes tratados con Talidomida en el Hospital Nac. Ramiro Gálvez por primera vez en Guatemala, bajo la supervisión del Dr. Fernando A. Cordero, Director del Centro.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

INTRODUCCION

El presente trabajo tiene por objeto hacer una revisión de la Reacción Leprosa y su tratamiento a través de la Historia incluyendo el más reciente: La Talidomida, así como presentar diez casos tratados en el Hospital Ramiro Galvez con dicho medicamento

La Talidomida fué usada por primera vez por el Dr. Jacobo Sheskin en el Hospital Hansen en Noviembre de 1964, Jerusalem. Se inició dicho tratamiento en dos pacientes que estaban en reacción y se quejaban de dolor y falta de sueño, en vista de las propiedades hipnóticas y analgésicas de la Talidomida, dispuso administrarles 100 mgs cada 8 horas y para su sorpresa actuó la medicación mejorando todos los síntomas, basado en esto comenzó a ensayar el fármaco en todos los enfermos de Lepra que entraban en reacción obteniendo magníficos resultados. Publica sus obervaciones en 6 pacientes inicialmente, luego uno con 11 enfermos otro con 13 enfermos en el año de 1965 (16). Posteriormente Terencio de las Aguas y Félix Contreras en 1966 presentan 6 casos (17). Opromolla, Lima y Márques, publican en el Hospital de Río de Janeiro en el mismo año el tratamiento de 43 pacientes (14). En 1967 (Julio–Agosto) en el Congeso de Dermatología de Barcelona y en el mundial de Munich, queda demostrada su eficacia con un trabajo de doble ciego sobre 173 pacientes presentado por el Prof. Jacinto Convit, J. Sheskin y F. Sagher (13).

Actualmente existen aproximadamente veintiocho trabajos sobre el tratamiento que incluyen informes de resultados obtenidos por otros autores, de los cuales solamente uno es tesis profesional (9). Para la elaboración de mi trabajo revisé veinte de los mismos.

En Guatemala, no hay antecedentes de dicho estudio.

Quiero en esta oportunidad hacer mención que nuestro Leproconio cumple el año entrante cien años de estar funcionando y que aprovecho por ello manifestar mi deseo de que continuemos interesándonos por el progreso y adelanto sobre Lepra ya que beneficiaríamos a enfermos que por muchos siglos han sido objeto de poco o casi ningún interés. Al mismo tiempo nos ocuparíamos de una enfermedad que en la actualidad ha entrado en el dominio de la medicina científica como una entidad clínica bien definida y de un interés fascinante, ya que su investigación puede muy bien contribuir a dilucidar muchos procesos patológicos fundamentales.

CONCEPTOS GENERALES

LEPRA

La Lepra, infección crónica y contagiosa causada por el Mycobacterium leprae, (18) enfermedad con siglos de Historia que le pesan aún en la actualidad, pues aunque las recientes investigaciones arrojan sobre ella la tan esperada luz que la saque de la especie de segregación científica en que se ha mantenido, muchos problemas continúan sin solución.

En el mundo occidental no se conocen descripciones clínicas que permitan identificar la Lepra antes del año 300 a. de J.C. aproximadamente. Hiócrates no la nombra. Las primeras descripciones completas y precisas de las distintas formas de lepra provienen de la India (600 a. antes de J.C.). Las siguientes provienende China y luego del Japón. Fue objeto ya de una descripción precisa en 1847. (4)

Es evidente que la historia de la lepra en el mundo deja entre ver que en la mayoría de paises las personas afectadas por ella han sido objeto de un abandono desde todo punto de vista. Así, encontramos que en nuestro país inicialmente, los elefanciacos, nombre asignado a los leprosos, estuvieron en el Hospital San Lázaro, fundado por el Marqués de Lorenzana hasta el año de 1773 en que el Terremoto de Santa Marta arruinó el Reino de Guatemala. Luego les dieron asilo en el Hospital General en octubre del mismo año y no fue sino hasta 101 años después del 31 de Marzo de 1874 que el General Justo Rufino Barrios dictó un acuerdo disponiendo que los enfermos ocuparan un local especial localizado en la aldea Jocotales o las Piedrecitas situado a 7 Km. de la ciudad. La copia textual del acuerdo dice: "Palacio de Gobierno: Guatemala, febrero 21 de 1874. Considerando: que enfermedad de la elefantiasis, conocida

generalmente con el nombre de Lazarino, está tomando proporciones en esta capital, y que es un deber imperioso del Gobierno el prevenir el incremento de ese mal, en beneficio público: el General Presidente de la República, acuerda: 1o. Que para el 31 de marzo del año en curso, todas las personas que se hallen atacadas de aquella dolencia, pasen a ocupar el local que la autoridad designe para su asistencia; y 2o. Que, al efecto, será nombrada una comisión que tenga por encargo averiguar quienes son las personas que sufren la enfermedad antes dicha para reclusión en el lugar a que se alude– Comuníquese– Rubricado por el General Presidente–" (10). En esta situación los elefansiacos (leprososo) pasaron a ocupar viviendas humildes techadas con paja. Ocho años después (1882) Don Rafael Angulo y Urruela inspirado por sus nobles sentimientos construyó el edificio en el que aún se hallan. Como podemos ver la historia de los enfermos de Hansen revela que más que tratamiento adecuado a la enfermedad, la atención se concretaba a recluirlos y apartarlos de la sociedad y esto podemos generalizarlo al resto de los otros países.

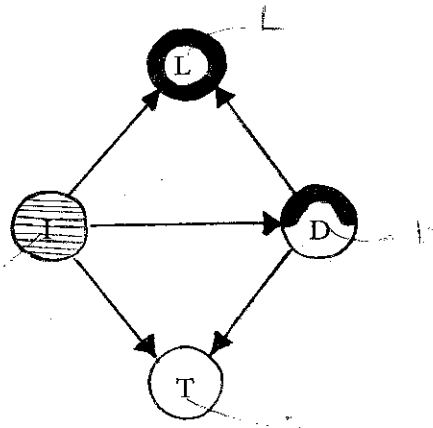
Evolución Clínica

Los diferentes tipos y forma de Lepra son el producto de la evolución de la enfermedad. Así tenemos que después de la penetración del bacilo al organismo ocurre un período de incubación cuya duración es variable (cinco días a cinco años) al cabo del cual se presenta la primera forma conocida como Lepra Indeterminada, Transicional o incaracterística, la cual puede evolucionar según la respuesta del huésped a un tipo de Lepra Maligna o conocida como Lepromatosa, progresiva, anérgica o sin resistencia si el organismo no se defiende; o progresar a un tipo de Lepra benigna o Lepra Tuberculoide, Regresiva, alérgica o resistente, no trasmisible si se desarrolla en sujetos resistentes que

se defienden. Por último tenemos los casos Dimorfos los cuales presentan una sintomatología ambigua, es decir que tienen lesiones clínicas mezcladas entre sí de los tipos polares lepromatoso y tuberculoide. (6)

Diagrama

Clasificación Internacional de la Lepra (6)
(Aceptada en el VI congreso de Lepra
de Madrid en 1953)



REACCION LEPROSA

Se le conoce también con el nombre de Brotes agudos de la lepra, fiebre leprosa (6).

Es una fase de exacerbación aguda por la que pasa cualquier tipo y forma de lepra exceptuando la INDETERMINADA (4). Aparece bruscamente (su origen será tratado más adelante) y puede instalarse en forma transitoria o permanente interfiriendo así el curso tranquilo de la enfermedad, bajo la forma de un cuadro complejo tanto en su sintomatología

como en su etiopatogenia, pronóstico y tratamiento. Sin embargo podemos resumir que los síntomas generales pueden ser:

Malestar general,
escalofríos,
fiebre (pirexia hasta de 40 C),
astenia,
mialgias y artralgias,
insomnio,
anorexia,
cefalalgia,
vómitos,
dolores abdominales,
edema de miembros y de la glotis,
nefritis,
hepatoesplenomegalia,
orquitis,
rinitis,
iritis,
iridociclitis,
neuritis o polineuritis,
tumoración de las glándulas linfáticas.

El cuadro clínico cutáneo observado es el siguiente:

En la **lepra Tuberculoide:** cuando hay una o algunas pocas lesiones aparece en el borde de las mismas un anillo de pequeñas pápulas sobre un fondo hiperémico que desaparece a las

pocas semanas. En otros tipos de lepra tuberculoide en las que hay más variedad de lesiones, éstas pueden irritarse y aún ulcerarse. Los nervios periféricos se engrosan y duelen. Existen parálisis de Bell aguda o pie péndulo de aparición repentina. (4)

En la **lepra Lepromatosa:** se observan más graves consecuencias, habitualmente el primer indicio consiste en:

a) Una crisis de eritema nudoso leproso, caracterizado por máculas y pápulas desiguales en número y tamaño, aisladas o coalescentes, con bordes activos y de color rojo claro en periferia y rojo violáceo en el centro. Hay dolor y ardor local (6). Las lesiones aparecen en brotes que persisten durante algunos días predominantemente en antebrazos, muslos, cara y tronco.

b) También son frecuentes las ulceraciones múltiples del tipo SHWARTZMAN*SANARELLI (eritema nudoso necrotizante) (4).

c) Otra variedad es una paniculitis ulcerativa difusa: que da lugar a una piel engrosada, acartonada e hiperpigmentada. (4)

d) El Fenómeno de Lucio: es una vasculitis aguda de capilares y ocasionalmente pequeñas arteriolas que pueden producir isquemia (5).

Origen

Su origen exacto sigue siendo oscuro. Puede sobrevenir sin causa aparente, espontáneamente o estar precipitado por diversos factores: el tratamiento mismo (por ser muy intensivo, inadecuados, abuso de ciertas drogas), una enfermedad intercurrente, una vacunación antivariolica, un stress psíquico, un

embarazo, un parto. Otros factores presdisponentes asociados son: desnutrición, cansancio o fatiga, cambios climatéricos y mala higiene.

La explicación actualmente aceptada postula: una reacción antígeno–anticuerpo (4) es decir ruptura del equilibrio huésped–bacilo por destrucciones de gérmenes ante la acción de quimioterápicos, (5) produciendo así la circulación sanguínea de metabolitos bacilares ocasionando el síndrome tóxico–infecciosos en distintos tejidos; particularmente en la epidermis, la dermis y los nervios. Estos antígenos serían los provenientes de la destrucción de micobacterias que al reaccionar con anticuerpos producen complejos inmunes que dan lugar a las lesiones ya mencionadas: eritema nudoso, etc.

Otros autores opinan que podría atribuirse a un déficit enzimático que determinado talvez genéticamente se intensificase por la acción específica de drogas anti–leprosas e indiscriminada medicación corticosteroidea (5).

Patología

En la lepra lepromatosa se observa el cuadro histológico siguiente: "en la dermis se observan pequeñas agrupaciones de leucocitos polimorfonucleares que constituyen microabscesos y que se hallan asociadas con endarteritis de los pequeños vasos sanguíneos. Estos microabscesos pueden confluir para formar una capa prácticamente ininterrumpida de tejido inflamatorio crónico, es decir, una paniculitis. Si sobreviene la fibrosis, este tejido se adhiere en ciertos lugares a la epidermis y a la fascia profunda" (4).*

* Este granuloma es altamente bacilífero.

En las personas de piel clara, se desarrolla un estado de extrema sensibilidad que provocan destrucción tisular difusa. Antaño el resultado era la muerte por septicemia, piemia o toxemia después de un período de considerable sufrimiento, con la aparición de amiloidosis generalizada en aquéllos que sobrevivían por algún tiempo.

En la lepra tuberculoide se observan masas bien demarcadas de células redondas que invaden los nervios afectados en la zona reticular, en la vecindad de los folículos pilosos y de las glándulas sudoríparas y en los haces neurovasculares de las capas más profundas de la dermis (4). Los folículos tuberculoides típicos completos con células gigantes de LANGHANS, células epiteliodes, histiocitos y algunas células plasmáticas, durante la inflamación aguda, se extiende en todas direcciones atravezando la epidermis y pueden aún ulcerarse, rara vez se ven bacilos (3).

Frecuencia y grados de reacción leprosa

Afecta en forma leve a la mayoría de los enfermos y en forma seria a un diez por ciento de la población hanseniana (16).

Respecto de la duración suele estar por períodos que varían desde unas semanas hasta algunos años, con recidivas a intervalos.

En cuanto a los grados de reacción no hay una clasificación internacional aceptada. Sin embargo se observan todos los grados posibles: desde unas pocas lesiones transitorias de eritema nudoso leproso sin alteración del estado general hasta un estado de hipersensibilidad tisular generalizada y persistente, que resiste al tratamiento y convierte al paciente en un lamentable despojo humano.

TRATAMIENTO DE LA REACCION LEPROSA

Me referiré solamente a los casos de reacción leprosa grave pues la forma leve no requiere ningún tratamiento especial, ya que cursa sin producir sufrimientos ni trastornos al paciente y termina resolviéndose.

Antiguamente no había tratamiento específico, es más, hace solamente unos veintiocho años que se dió el primer gran paso con el uso de la Sulfona para la Lepra, pero no así para la reacción leprosa, la cual seguía abandonada y siendo el problema más grave para el paciente hanseniano, pues era lo que lo llevaba a la tumba.

Era explicable la falta de luz en el tratamiento pues el origen de la misma era ignorado y no había sido objeto de una investigación.

Podemos enumerar que se han usado empíricamente los siguientes medicamentos:

Antibióticos
Analgésicos
Sedantes
Anti–inflamatorios
Anti–histamínicos.

Posteriormente el tratamiento corriente empezó a consistir en preparados de antimonio (Glucantim), antimalarios (Cloroquina) y transfusiones sanguíneas, obteniéndose con ellos resultados variables.

Con el advenimiento de los esteroides (1927) (11) se mejoró la situación, pues constituían la medicación más efectiva y rápida, pero se iniciaron los ya conocidos inconvenientes:

- corticodependencia,
- estado reaccional continuo,
- recidivas,
- disminución de la dosis eficaz,
- intolerancia,
- disminución de las defensas inmunológicas del enfermo,
- extensión de la enfermedad.

Sin embargo era el único camino a seguir y es el que se sigue en su mayoría en los lugares donde no cuentan con los más recientes.

En la actualidad el tratamiento de la reacción leprosa se ha iniciado con los avances de la inmunología y terapéutica y contamos con:

a) La Clofacimina (4): –un derivado riminofenacínico– cuyo nombre comercial es Lamprén, tiene una acción micobactericida y anti–inflamatoria. Ha dado excelentes resultados, dando como efecto secundario rubicundez e hiperpigmentación gris apizarrada de la piel. La dosis habitual es 100 mgs. diarios aunque puede aumentarse a 300 mgs. y aún a 400 mgs.

b) La Talidomida: –N–ftalilglutarimida– cuya historia se incluye en la Introducción, es la que ocupa todo nuestro interés debido a que es una droga teratogénica y que como un azar, para nuestra sorpresa, resultó ser un camino de ayuda para los

leprosos. La droga, es según eminentes leprólogos, el medicamento de elección para el tratamiento de la leprorreacción y la contribución más importante en la leprología después de las sulfonas.

Mecanismo de acción:

Podría basarse en su efecto inmunosupresor pues Turk y colaboradores prolongan la sobrevida de injertos homólogos en ratones tratados intraperitonealmente con inyecciones de carboximetilcelulosa sola o asociada a Talidomida. Los que recibían Talidomida presentaban caída de inmunoblastos en 75o/o de los ratones observados. Estos efectos explicarían el éxito del homo–injerto (7).

Dosificación:

No hay una dosificación exactamente establecida. Inicialmente J. Sheskin la administró a dosis de 300 a 400 mgs. (16). Terencio de las Aguas y Félix Contreras la emplearon a dosis de 100 mgs. iniciales máximas, descendiendo paulatinamente a 50 y 25 mgs. (17). Marques y Opromolla la utilizaron en su mayoría a dosis de 100 mgs. diarios y en casos excepcionales 200 y hasta 300 mgs. (14). W. Ollage reportó en una paciente dosis de 600 mgs. (13). Lo que nos indica que se ha usado en un intervalo de 100 a 600 mgs. y en todos reportan efectividad, dependiendo de los grados y recidivas de reacciones en los pacientes tratados.

La casa Chemie Grünenthal recomienda dosis inicial diaria de 400–500 mgs y que al presentarse mejoría la dosis puede disminuirse a 100 mgs y que como dosis de mantenimiento para evitar nuevas reacciones son suficientes 50 a 100 mgs diarios.

Contraindicaciones: es absoluta en el embarazo, o la posibilidad del mismo, por sus ya conocidos efectos teratogénicos. En Guatemala no se emitió ninguna ley, decreto ni acuerdo respecto de su uso, pero fué automáticamente abolida de la terapéutica por los obstetras.

Como efectos secundarios se han descrito ocasionalmente: estreñimiento, somnolencia, eritema de la cara y del pecho, edema de extremidades, sequedad de la mucosa oral y nasal y exantemas vesiculosos y eczematosos (17). En general la tolerancia es buena, J. C. Gatti reportó suspensión del medicamento por reacción alérgica, en un solo caso.

PRESENTACION DE CASOS

Material y Métodos:

En un período de nueve meses (febrero–octubre de 1973) fueron tratados en el Hospital Nac. Ramiro Gálvez diez pacientes en estado de reacción leprosa con Talidomida. De los cuales, tres fueron mujeres de 60, 58 y 31 años, siete hombres de 58, 51, 48, 45, 36 y 28 años. Solamente tres no habían recibido tratamientos con esteroides anteriormente (casos No. 4, 5 y 9).

La mayor dosis total inicial empleada fue de 300 mgs. y la menor de 50 mgs. para continuar bajando dosis progresivamente de acuerdo a la mejoría.

En todos los casos se pudo instituir la terapéutica con Sulfona iniciándose a dosis pequeñas de 25 mgs dos veces por semana y progresando hasta 50 mgs diarios.

A la paciente de sexo femenino más joven (edad fértil) se le efectuó gravindex de control y fué negativo, la mejoría se obtuvo en un mes y actualmente está tomando solamente Sulfona y Rifampicina.

Resultados:

De los diez casos observados 80o/o presentaban Eritema Nudoso, 60o/o artralgias, 30o/o intolerancia a DDS y 30o/o fiebre (hasta de 40 C).

La mejoría precoz (24 H.) se observó en aquellos que no habían tenido más que 1 ó 2 reacciones anteriores. La fiebre fue el síntoma que primero desapareció, (caso No. 1 y 5).

Caso	Sexo	Edad	Dx.	Síntomas	Cortico terapia ant.	Talido fecha d.i.	Mejoría	Inicio DDS	Recurrencia R L	Efectos Colaterales
1	M	36	LT	Mal estado gral.Fiebre. Artralgias E. Nudoso	Seis días con ACTH	15-II-73 200mg.stat y 100 a las 12 horas.	24 horas	28-II-73 50mg. diarios	NO	Edema de Miembros Inferiores
2	F	60	LLN	E. Nudoso	Sí	15-II-73 100 mgs diarios	1 mes 7 días	19-III-73 25 mgs diarios	Mayo 73 Octubre 73	Edema de Miembros Inferiores
3	M	28	LLN	E. Nudoso Artralgias	Sí	15-II-73 200mg.stat y 100 a las 12 horas	5 días	14-III-73 50 mgs 2 x semana.	NO	Edema de Miembros Inferiores
4	M	48	LLN	E. Nudoso Intolerancia a DDS	No	17-II-73 200mgs.stat y 100 c/24h	48 horas	12-III-73 25 mgs 2 x sem.	NO	Edema de Miembros Inferiores
5	M	41	LT	E. Nudoso Fiebre	No	21-II-73 100 mgs. diarios	24 horas	24-II-73 25 mgs diarios	Sept-73	NINGUNO
6	M	58	LLI	Fiebre Artralgias E. Nudoso.Intolerancia DDS	Si	7-III-73 100 mgs. diarios.	12 días	19-III-73 50 mgs diarios	Julio-73 Sept -73	Edema de Miembros Inferiores
7	F	56	LLN	Artralgias E. Nudoso	Si	30-IV-73 50 mgs diarios	1 mes	Nunca se Omitió	NO	Edema de Miembros Inferiores
8	M	51	LT	Intolerancia a DDS. Artralgias.	Si	2-IV-73 50 mgs diarios	1 mes 21 días	23-V-73 50 mgs diarios	NO	NINGUNO
9	M	45	LLN	E. Nudoso	No	6-VIII-73 50 mgs c/48 horas	1 mes	Nunca se Omitió	NO	Edema de Miembros Inferiores
10	F	31	LLN	Artralgias E. Nudoso	Si	6-IX-73 200mgs. stat. y 100 c/24h	1 mes	Nunca se Omitió	NO	Edema de Miembros Inferiores

Los pacientes que han recibido corticoterapia anteriormente han retardado más la resolución de la reacción, me refiero solamente a varios tratamientos anteriores.

Recurrencia de reacción se observaron en tres casos: No. 2 y 6 al disminuir la dosis de Talidomida a 50mgs c/48h. y el caso No. 5 después de siete meses de suprimida la droga; éste se controló al iniciar de nuevo la dosis de 50 mgs. diarios. Hay que hacer notar que en este caso la reacción que se presentó no fué tan severa como la anterior y se resolvió a los cuatro días.

De los cinco pacientes que en febrero empezaron tratamiento con talidomida están actualmente con tratamiento ambulatorio tres (No. 1, 3 y 4); se encuentran asintomáticos, reciben 50 mgs de DDS y 50 mgs de Talidomida diarios. Los otros dos: No. 6 se encuentra hospitalizado con 50 mgs de talidomida c/48 h. y 50 mgs. de Sulfona; No. 5 se le dió egreso con reacción leprosa resuelta sin mantener Talidomida; reingresa en Sept. con inicio de recurrencia: fiebre, cefaleas, no hay Eritema Nudoso.

El período más corto de reanudación de Sulfona fué de cuatro días y el más largo de cincuentiun días.

Como efecto colateral solamente se observó edema de miembros inferiores en el 80o/o de los casos.

A continuación se inserta un cuadro con un resumen de los resultados.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1.— La Talidomida se empleó en diez pacientes de ambos sexos —tres femeninos— con reacción leprosa.

2.— La mayor dosis inicial empleada fue de 300 mgs. y la menor de 50 mgs.

3.— La fiebre fue el primer síntoma que desapareció (a las 24h).

4.— Los pacientes con mayor número de reacciones anteriores responden más tardíamente al tratamiento.

5.— En todos los pacientes en que se omitió la Sulfona se reanudó y fue tolerada muy bien.

6.— En tres pacientes que reciben dosis de mantenimiento, 50 mgs, diarios, no se han vuelto a presentar reacciones. Esto vendría a encaminarnos a la hipótesis de una posible talidodependencia, sin embargo para confirmarla recomendaría un mayor tiempo de observación.

7.— Ningún paciente presentó intolerancia al medicamento.

8.— Con la supresión completa del medicamento se presentaron nuevos brotes reaccionales.

9.— En cinco de los casos (50o/o) la droga actuó rápidamente sobre los síntomas, oscilando la mejoría entre uno y doce días.

10.– Como efecto colateral sólo se observó edema de miembros inferiores.

11.– En vista de los resultados obtenidos en nuestra pequeña experiencia y de carecer de otra droga más específica en nuestro medio, creo conveniente que su uso no solamente está indicado sino que se hace necesario para sacar a los pacientes hansenianos lo más rápido posible de sus exacerbaciones que son las que mayor daño les causan.

12.– El embarazo o la posibilidad del mismo siguen siendo contraindicación absoluta.

BIBLIOGRAFIA

(1) Barbosa A., Almeida R. A Talidomida no tratamento da lepro–reaccao. Revista Portuguesa da Doenca de Hansen. pp. 25–33 s.f.* Original no consultado, solamente en fotocopia.

(2) Bogaert Diaz, H., Herrera, G., Fernández Henriquez, Mario. Tratamiento de la reacción leprosa con Talidomida; primeras observaciones en la República Dominicana. Rev. Dominicana de Dermatología. 2(1): 36–42. Enero 1968.

(3) Boyd, William. Tratado de Patología. Traducción al castellano por el Depto. de Ediciones Médicas de Librería El Ateneo. 3a. ed. Buenos Aires. El Ateneo. 1965. pp. 305–306.

(4) Browne, Stanley G. La Lepra. Basle, Swizerland, Ciba–Geigy. Limited, 1971. 82 p. (Documenta Geigy. Acta Clínica).

(5) Cardama, J.E., et al. Reacción leprosa–alteraciones vasculares y terapéutica. s.n.t.**

(6) Cordero C., Fernando A. Dermatología Médico–Quirúrgica. 3a. ed. Guatemala, Litografía Imp–color, 1972. pp. 169–186.

* sin fecha

** sin notas tipográficas.

(7) Gatti, J.C., et al. Talidomida y Lepra reacción. Leprología 13(32): 32–34. 1968.

(8) Gay Prieto, José. Tratamiento de las reacciones leprosas con Talidomida. Medicina Cutánea. (Barcelona) 2(1): 117–118. Julio 1967.

(9) Gómez Calvillo, José de Jesús. La N–ftalilglutarimida en el tratamiento de la reacción leprosa. Tesis. México. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina. 1968. pp. 64–69.

(10) Guatemala. Recopilación de leyes emitidas por el Gobierno de Guatemala. Guatemala, Tip. El Progreso, 1881. P. 257 (Tomo 1).

(11) Litter, Manuel. Farmacología. 3a. ed. Buenos Aires, El Ateneo. 1966. p. 885.

(12) Londoño, F. La Thalidomida en la reacción leprótica. Bogotá, Colombia, Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta. s.f.*

(13) Ollague Loaiza, Wenceslao. Talidomida en Reacción Leprótica. s.n.t.** (fotocopia).

(14) Opromolla, D. V. A., Lima, L.S. y Marques, M.B. A talidomida nos surtos agudos da lepra. "O Hospital" 69(4): 191–208. Abril 1966.

* sin fecha

** sin notas tipográficas

(15) Saúl, Amado. Talidomida en el tratamiento de la reacción leprosa. Medicina (México) 48(1016): 348–353. Julio 25, 1967.

(16) Sheskin, Jacobo. Influencia de la Talidomida en la reacción leprosa. Revista Dermatología Venezolana. 4(3–4): 210–221. Mayo 1965.

(17) Terencio de las Aguas, J. y Contreras Dueñas, Félix. Primeros resultados del tratamiento de las leprorreacciones con Talidomida. (Fontilles (España) 6(5): 449–455. 1966.

(18) Tratado de Medicina interna de Cecil–Loeb. Editado por Paul B. Beeson y Walsh McDermott. Traducido por Alberto Folch y Pi. 12a. ed. México, Ed. Interamericana. 1968. p. 885.

Vo. Bo.

Sra. Ruth Ramírez de Amaya

Bibliotecaria

BR. Carmen Cáceres de Mansilla

Asesor.
rnando A. Cordero C.

Revisor.
Dr. Leonel Linares

Director de Fase III.
. Julio De León Méndez

Secretario.
Dr. Carlos Alberto Bernhard

Vo. Bo.

Decano.
Dr. César Augusto Vargas M.