PRIMER DECENIO DE LA PENICILINA EN EL TRATAMIENTO DE LA SIFILIS *

OSWALDO ARIAS

Académico de número

Hace exactamente diez años — junio de 1943 — que Mahoney, Arnold y Harris, trabajando en el Centro de Investigación de Enfermedades Venéreas del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos de Norteamérica — Hospital de la Marina, Staten Island—, descubrieron la eficacia de la penicilina en el tratamiento de la sífilis.

Aunque estaban empleando esta sustancia — llevada dos años antes a los Estados Unidos por Florey y Heatly, de Inglaterra — para estudiar su acción en contra de la *Neisseria gonorrhoeae*, un día, “sólo por diversión”, como posteriormente narró Mahoney, inyectaron penicilina a conejos infectados con *Treponema pallidum*, y vieron, con gran sorpresa, que dicho microorganismo desaparecía de las lesiones sífilíticas en unas cuantas horas.

En un informe preliminar — ya histórico — publicado en el mes de diciembre de 1943, en la revista *Venereal Disease Information*, y basándose en estudios llevados a cabo en animales de experimentación, que indicaban que la penicilina poseía propiedades treponemicidas, Mahoney, Arnold y Harris dieron a conocer al mundo científico los resultados obtenidos en el tratamiento de un pequeño grupo de cuatro marineros con sífilis incipiente.

Fueron escogidos cuatro enfermos con sífilis primaria seropositiva. La fecha de aparición de la lesión no pasaba de ocho días. Tratábase de chancros genitales únicos del pene. El campo oscuro demostró presencia de *Treponema pallidum*, de 2 a 10 por campo. Ninguna terapéutica local o general fué empleada, con excepción de la penicilina. Cada enfermo fué tratado, en junio de 1943 — inyecciones intramusculares, región glútea —, con 25,000 unidades de penicilina amorfa, cada cuatro horas, noche y

* Trabajo reglamentario leído en la sesión del 24 de junio de 1953.

día, durante ocho días. Total de inyecciones: 48. Dosis total de penicilina: 1,200,000 unidades.

Observaciones repetidas cada cuatro horas demostraron que ya a las dieciséis horas no se observaban treponemas en ninguno de los cuatro enfermos. La epitelización de la lesión primaria se obtuvo rápidamente. Los cuatro casos presentaron ligeras reacciones de Jarisch-Herxheimer en las primeras ocho horas iniciales del tratamiento. Las reacciones serológicas (reacción de exclusión de Kline; reacciones de floculación: Kline diagnóstica, Kahn standard, Eagle, Hinton, Mazzini; como reacción de fijación: reacción de Kolmer; más reacciones cuantitativas hechas con las técnicas de Kolmer; Kahn y Mazzini) se hicieron negativas al tercer mes de observación. La disminución de las reaginas, y el tiempo transcurrido hasta alcanzar la negatividad, fué comparable a los que se obtenían con los tratamientos empleados hasta entonces. En forma visionaria, en este trabajo publicado en diciembre de 1943, los autores señalaron la posibilidad de una revolución o reedificación de la terapéutica contra la sífilis.

Tres de los pacientes permanecieron clínica y serológicamente negativos. (Seis años después, en diciembre de 1949, los investigadores de Staten Island así lo informaban.) El cuarto caso, a quien Mahoney clasificó como recaída, y volvió a tratar 318 días después con 2,400,000 unidades, tuvo, a la luz de nuestra experiencia actual, indiscutiblemente una reinfección sífilítica.

En la sesión anual de la American Medical Association, verificada en Chicago en junio de 1944, Mahoney, Arnold, Sterner, Harris y Zwally presentaron, en la sesión de Dermatología y Sifilología, un estudio clínico y serológico de cien enfermos tratados con penicilina. Aunque el período de observación post-tratamiento se consideraba de antemano insuficiente, ciertas consideraciones fundamentales fueron hechas en este trabajo. Mahoney y sus colaboradores modificaron las dosis. Fueron empleadas, en el tratamiento de los cien casos, 20,000 unidades de penicilina cada tres horas, noche y día, hasta completar sesenta inyecciones (1,200,000 unidades). Todos los pacientes presentaban lesiones características de la primera y segunda fase de la sífilis temprana — lesión primaria; sífilis florida.

Entre otras conclusiones ya exponían las siguientes: debe ser escogida la vía intramuscular, por ser la absorción y excreción ligeramente más retardada que si se usa la vía intravenosa. Los intervalos entre las inyecciones deben ser de tres horas, día y noche, basándose en datos conocidos de tasas de absorción y excreción. La sífilis reciente, en su fase inicial, muy precoz, responde favorablemente. El porciento de fracasos en la sífilis temprana en

fase florida implica la necesidad de una terapéutica más vigorosa que la empleada.

La noticia del descubrimiento de Mahoney causó revuelo en el cercano país del Norte. Toda una investigación organizada fué puesta en marcha. Intervinieron el Ejército, la Marina, el Servicio de Salud Pública: el Comité de Investigaciones Médicas de la Oficina de Investigación y Progreso Científicos ya había nombrado, en septiembre-octubre de 1943, un grupo integrado por Mahoney, Moore, Wood; Sternberg; Schwartz y Heller, al que luego se agregaron Stokes y Solomon como clínicos, Eagle y Turner como investigadores de laboratorio, y Reed como bioestadista. Veinticinco clínicas civiles fueron invitadas a participar en este estudio, a más de incontables laboratorios.

Así surgieron tres informes — ya clásicos — en el tratamiento de la sífilis temprana, de la sífilis tardía y de la sífilis natal.

Veintitrés clínicas cooperativas estudiaron, en 1,418 enfermos de sífilis temprana, cuatro esquemas de tratamiento, con dosis totales de 60,000; 300,000; 600,000 y 1,200,000 unidades. Fueron estudiadas principalmente: la ruta de administración; el intervalo entre las inyecciones; la duración del tratamiento; la dosis total; la posible combinación de la penicilina con otros medicamentos, con arsenóxido principalmente. (Moore; Mahoney; Schwartz; St Sternberg y Wood).

A principios de 1944, y bajo la jefatura de Stokes, ocho clínicas estudiaron 182 casos de sífilis tardía. Fueron considerados dos tipos de tratamiento: el tipo A, en el que se emplearon 600,000 a 1,200,000 unidades de penicilina, sal sódica, inyectando de 10,000 a 25,000 unidades cada tres a cuatro horas por vía intramuscular; y el tipo B, en el que se emplearon 2,400,000 unidades a 4,000,000 de unidades, inyectando de 25,000 a 50,000 unidades cada dos a cuatro horas por vía intramuscular (Stokes; Sternberg; Schwartz; Sternberg y Wood.)

En octubre de 1944, Lentz y colaboradores publicaron su informe sobre la prevención y el tratamiento de la sífilis materna y de la sífilis natal. Las conclusiones sugerían, para la embarazada sifilítica, 2,400,000 unidades de penicilina; para los niños con sífilis natal: un mínimo de 18,000 unidades por kilo de peso. (Lentz; Ingraham; Becrman; Stokes).

El primero de noviembre de 1944, la escuela norteamericana informaba que 4,000 enfermos de sífilis temprana habían sido tratados con penicilina, y estudiados estadísticamente. En agosto de 1945, ya existía un informe sobre 10,000 casos de sífilis temprana tratados con penicilina; las conclusiones de ese estudio fueron presentadas en febrero de 1946 en la Confe-

rencia de Washington. En mayo de 1946, el Comité de Investigación Médica de la Oficina de Investigación Científica y Desarrollo, y el Servicio de Salud Pública, presentaban conjuntamente los resultados de un amplio estudio de 11,589 enfermos de sífilis temprana, llevado a cabo en 41 clínicas cooperativas.

Heller, en 1948, citó 43,000 casos tratados exclusivamente con penicilina, sin un sólo caso de muerte por el tratamiento y con sólo 240 casos con efectos tóxicos de importancia. En ese mismo año, en el J.A.M.A. se informaba sobre ; 500,000 casos tratados con dicho medicamento! De entonces a la fecha, los enfermos tratados con penicilina, y exclusivamente con ella, suman millones en todo el mundo. Los inusitados éxitos terapéuticos no fueron más que la resultante del estudio — también inusitado en la historia de la medicina — que se hizo de este medicamento, que marcó la aurora prodigiosa de aquellos que posteriormente fueron denominados antibióticos.

La clasificación del hongo, el conocimiento de sus medios de cultivo; de su actividad; de las sustancias que lo inactivaban; especies y potencia de acción; sales de penicilina; difusión; niveles de penicilina en tejidos; nivel óptimo terapéutico; vías de administración; retardo de la excreción; de la absorción; efectos sobre los microorganismos, y en especial, sobre *Treponema pallidum*; mecanismo de acción; el estudio de esquemas terapéuticos, con penicilina exclusivamente, o combinada con otros antisifilíticos; de la reacción de Harisch-Herxheimer; de las llamadas reacciones "específicas" a la penicilina; del "choque placentario"; de la "paradoja terapéutica"; de la penicilino-resistencia, etc., más toda una estela de conocimientos derivados de estos estudios, fueron progresos realizados en esta época.

No hay un medicamento, ni una enfermedad, que en sólo un decenio haya provocado tanto trabajo: la bibliografía es desconcertante, agotadora. Ha suscitado conferencias, reuniones incontables: entre ellas destacan la de San Luis Missouri, en 1944; lo de Washington en 1948; la de la Unión Internacional contra las Enfermedades Venéreas, en Roma en 1949, y el Coloquio Internacional sobre la Sífilis, en París, en 1950. En estos estudios han tomado la parte de trabajo más fecunda los sifilógrafos de nuestro Continente.

El descubrimiento de Mahoney abrió horizontes terapéuticos insospechados. En sólo diez años — y esta medicación sí cumplió con las reglas de Stokes — la penicilina abatió en todos los países la morbilidad de la sífilis "esa pandemia permanente desde hacía 400 años"; y a tal grado,

que hoy en nuestros días — al terminar el decenio — ya es difícil encontrar casos de "sífilis florida" para enseñanza médica. Entre los notables estudios realizados que permitieron lograr tal triunfo, aquellos sobre el retardo en la absorción de la penicilina obtuvieron, en 1944, con aceite-cera, un retardo de 10-12 horas (Romansky y Rittman); en 1945-48 una penicilina de concentración óptima de 0.03 — nivel de eficacia terapéutica — con procaína y monoestearato de aluminio, retardable 96 horas; y en 1952 un retardo de 15 días. ¡El ciclo biológico de *Treponema pallidum* podía ser afectado, por lo tanto, con un solo piquete de penicilina de 2,400,000 unidades!

No sólo la sífilis fué cercada y condenada, en unos cuantos lustros más, a muerte inexorable, por agotamiento de sus fuentes de contagio. En 1945, y en 1948-49 se demostró, a través de los trabajos de Zozaya y Varela, y de los de Rein, Kitchen, Márquez y Varela, que el mal del pinto — esa treponemiasis estigmatizante — cedía a un solo piquete de 1,200,000 unidades de penicilina procaína. En 1944, Lofgre, y en 1945 Nery Guimaraes, demostraban que el pian era fácilmente curable, con dosis mínimas, irrisorias, de penicilina.

El fin de este decenio es, por lo tanto, digno de ser mencionado, dada su fuerza histórica. Estos 10 años, por lo demás, están cerrando brillantemente un cincuentenario, el más notable en la historia de la sifilografía, en el que Schaudinn y Hoffmann (1905) descubrieron el agente causal; Landsteiner y Mucha (1906) emplearon por vez primera el campo oscuro para la identificación del treponema; Wassermann, Neiser y Bruck (1906) iniciaron las pruebas serológicas para el diagnóstico de la sífilis; Ehrlich (1909-1910) dió a conocer los mejores arsenicales; dos médicos militares franceses, discípulos de Levaditi, la acción del bismuto en la sífilis (1918-1921). Son, sin embargo, las escuelas americanas de Dermatología y Sifilografía las que, a través de conceptos de grupo, y del estudio — no emprendido anteriormente — de grandes masas de enfermos, marcan las mejores reglas clínicas, inmunológicas y de eficacia terapéutica.

Los trabajos del Grupo Clínico Cooperativo, en 1934, estudiando 300,000 enfermos de sífilis temprana y tardía; el empleo del arsenóxido por el grupo de Wisconsin (1932-1934); de la arsenoterapia masiva, en 1942 (grupos de Nueva York; de Sudamérica; de México); empleo de la penicilina en contra de la sífilis, el pian y el mal del pinto (1943-1953) por los grupos de E.U. de Norteamérica, de las Antillas, del Brasil y de México.

Sí las grandes treponemiasis — la sífilis, el mal del pinto, el pian — son,

de acuerdo con la teoría más aceptada, de origen americano, y nacen a la vida médica occidental hace 460 años, estas enfermedades mueren gracias a estudios realizados principalmente por investigadores de nuestro Continente. Si ello era una deuda de origen americano, es indudable que la estamos liquidando.

El inmenso, singular, inusitado estudio del último decenio, de repercusiones médico sociales apenas entrevistas, es sólo comparable, en nuestro concepto — por el espacio de tiempo en que fué realizado y por su trascendencia en todos los campos de la medicina — a los hallazgos microbianos de la época de Luis Pasteur y de Roberto Koch.

RESUMEN

El autor hace una vívida reseña de una de las etapas más fructíferas en la historia de la medicina: la aplicación de la penicilina a la lucha contra la sífilis.

En un decenio, y gracias al estudio más concentrado y coordinado desde Mahoney, Arnold y Harris hasta el Grupo Clínico Cooperativo, se ha condenado a muerte a la sífilis en un plazo breve y se ha librado a la humanidad de un azote milenario.

SUMMARY

The author draws a lively chronicle of one of the most fruitful decades in the history of medicine: the usage of penicillin in the struggle against syphilis.

From June 1943 to June 1953, syphilis, this millenium-old whip of Humankind, has been sentenced to death through the most coordinated effort, which started with the pioneer work of Mahoney, Arnold and Harris and led to the Clinical Cooperative Group.