QUINCE AÑOS DE TRATAMIENTO DE LA SIFILIS
CON PENICILINA*

DR. OSWALDO ARIAS

HAN TRANSCURRIDO quince años desde aquella fecha --junio de 1943-- en 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.

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. La disminución de las reaginas y el tiempo transcurrido hasta alcanzar la negatividad, fue comparable a lo que se obtenía con los tratamientos empleados hasta entonces. En forma visionaria en este trabajo publicado en diciembre de 1943, los autores

* Leído en la sesión ordinaria del 6 de agosto de 1958.

señalaron la posibilidad de una revolución o reedificación de la terapéutica contra la Sífilis.

La noticia del descubrimiento de Mahoney causó revuelo en el vecino país del Norte. Toda una investigación organizada fue puesta en marcha. Intervinieron los servicios médicos del Ejército, la Marina y el Servicio de Salud Pública. Así surgieron, en el año de 1944, tres notables informes —ya clásicos— en el tratamiento de la Sífilis Temprana, de la Sífilis Tardía y de la Sífilis Natal. Una reseña de esa etapa fructífera fue dada a conocer por nosotros a esta Academia Nacional de Medicina, en junio de 1953, al cumplirse el primer decenio de la penicilina en el tratamiento de la sífilis.

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 producto, que marcó la aurora de aquellos que posteriormente serían denominados “antibióticos”.

No hay un medicamento ni una enfermedad que en sólo quince años haya provocado tantas investigaciones; la bibliografía es inmensurable, abrumadora: clasificación del hongo, conocimiento de sus medios de cultivo; de su actividad; de las sustancias que lo inactivan; especies y potencia de acción; sales de la droga; difusión; niveles de penicilina en los tejidos; nivel óptimo terapéutico; vías de administración; retardo de la excreción; de la absorción; efectos sobre los microorganismos, en especial sobre el *Treponema Pallidum*; mecanismo de acción. En la sífilis: estudio de esquemas terapéuticos con penicilina exclusivamente o conjuntamente con otros antisifilíticos; de la reacción de Harsch - Herxheimer; de las llamadas reacciones “específicas” a la penicilina; de la “paradoja terapéutica”, de la penicilino resistencia, de las reacciones serológicas a partir de la prueba de la inmovilidad del *treponema* de Nelson, etc., más la estela de conocimientos derivados de estos estudios.

Ha suscitado numerosas conferencias y reuniones: entre ellas destacan la de San Luis Missouri, en 1944; las de Washington de 1946 y 1948; la de la Unión Internacional contra las Enfermedades Venéreas en 1949, en Roma; el Coloquio Internacional sobre la sífilis en 1950; el Primer Symposium Internacional sobre Enfermedades Venéreas y *Treponematosis* en mayo-junio de 1956, Washington, D. C., etc.

Se abrieron horizontes terapéuticos insospechados. En sólo diez años, —y esta medicación sí cumplió con los postulados de Stokes— la penicilina abatió en todos los países la morbilidad de la sífilis, “esa pandemia permanente desde hacía cuatrocientos años”, a tal grado, que hoy, transcurridos quince años, ya es difícil encontrar casos tempranos para enseñanza clínica.

Entre los estudios realizados que facilitaron tan grande victoria, 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 con procaína y monoestearato de aluminio, un retardo de 96 horas (Buckwalter y Dick-

son) y en 1952, con dibenziletilendiamina dipenicilina G (Szabo) un retardo de quince días. ¡El ciclo biológico del treponema podía ser afectado, por lo tanto, de acuerdo con los trabajos experimentales de Eagle y Musselman, con una sola inyección de penicilina!

No sólo la sífilis fue cercada y condenada, lustros más, lustros menos, a muerte inexorable, por agotamiento de sus fuentes de contagio. En junio de 1944, un trabajo de los mexicanos Zozaya y Varela, dio a conocer que el mal del pinto, esa enfermedad estigmatizante, digna del medioevo, cedía a la penicilina. En 1948-49, Rein, Kitchen, Márquez y Varela demostraban la utilidad de la dosis de 1.200,000 unidades de penicilina procaína con monoestearato de aluminio y en 1952-53, Rein, Márquez y Arias, empleando dibenziletilendiamina dipenicilina anunciaban la curación de las lesiones activas del mal del pinto, con una sola dosis de 1.200,000 unidades. En 1944, un médico naval, norteamericano, Lofgre, y en 1945 Nery Guimaraes, del Instituto Oswaldo Cruz, comunicaron que el pian era fácilmente curable con dosis mínimas de penicilina.^{1 2 3}

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO EN NUESTROS DÍAS

Empleo exclusivo de penicilina de acción retardada:

- a) Penicilina procaína más monoestearato de aluminio al 2%
- b) N,N' dibenziletilendiamina dipenicilina.
- c) a y b, más penicilina potásica.

a)

SÍFILIS TEMPRANA:

(Sífilis primaria seronegativa; primaria seropositiva; secundaria; latente reciente; embarazada sífilítica).⁴

1ª inyección: 2.400,000 u de a).
1.200,000 u inyección intramuscular.
2-3 veces por semana: 3 piquetes.
DOSIS TOTAL: 6 millones.

SÍFILIS TARDÍA:

(Latente tardía; benigna: cutánea, ósea,, articular; cardiovascular.

1.200,000 u.
Inyección 2-3 por semana: 5 piquetes.
DOSIS TOTAL: 6 millones.

SÍFILIS TARDÍA:

(Neurosífilis).

1.200,000.
Inyección 2-3 por semana: 10 piquetes.
DOSIS TOTAL: 12 millones.

SÍFILIS NATAL:

Reciente (menos de dos años).

150,000 a 300,000 u según el peso.

Inyección cada tercer día: 10 piquetes.

DOSIS TOTAL: 1.500,000 a

3.000,000 u.

Tardía (más de dos años).

Ajustada al peso del niño: de 30,000 a 80,000 u por Kg. en los niños pequeños; en los mayores seguir el mismo esquema de la sífilis temprana adquirida.

b) N,N' dibenziletildiamina dipenicilina.

Dado que sus niveles de concentración sanguínea son detectables más allá de dos semanas arriba de .03, debe usarse a la mitad de las dosis señaladas para a).

c) De acuerdo con el caso clínico debe emplearse de preferencia, en nuestro criterio, la combinación c) en el afán de una mayor concentración inicial y una acción más rápida, sobre todo si se trata de paciente en el último trimestre del embarazo.

En casos en los que se considera la posibilidad de la paradoja terapéutica, iniciamos el tratamiento con calciferol, vitamina D₂, 600,000 u dos veces a la semana durante tres semanas o con Ioduro de potasio, tres gramos diarios durante dos semanas y terminado este tiempo, aplicamos el tratamiento con penicilina.

En pacientes resistentes o sensibles a la penicilina, son recomendados los siguientes productos y esquemas de tratamiento:⁵

SÍFILIS TEMPRANA: 3-4 grs. diarios de una oxitetraciclina o una clortetraciclina durante 10 días.

SÍFILIS CARDIOVASCULAR Y NEUROSÍFILIS: 3-4 grs. diarios de una oxi o una clortetraciclina durante 15 días.

CARBOMICINA: 2-3 grs. diarios por 10 días en Sífilis temprana y por 15 a 20 días en neurosífilis o sífilis cardiovascular.

Pese a los trastornos gastrointestinales que puedan producir estos antibióticos, pese a su alto costo, se considera en nuestros días que —de no emplearse penicilina— los antibióticos deben ser preferidos a los tratamientos clásicos a base de arsénico y bismuto.

CRITERIO DE CURACIÓN. CRITERIO SEROLÓGICO. REITERACIÓN
DEL TRATAMIENTO

SÍFILIS TEMPRANA. (Dos primeros años de la infección sífilítica): Observación durante los dos años posteriores al tratamiento. Estudio clínico general y reacciones cuantitativas a los tres meses, seis, doce y dos años. Estudio de líqui-

do cefalorraquídeo a los doce meses. Posibilidad, mayor en los tratamientos a base de penicilina que en los antiguos tratamientos, de nuevo contagio (reinfección) durante este período de tiempo. Instruir al enfermo sobre probabilidad de recaída y clase de lesiones, para que consulte inmediatamente (5% de probabilidad de recaída en la sífilis sintomática, del 6º al 9º mes).

SÍFILIS TARDÍA. (Más allá de los dos primeros años de la infección sífilítica). Observación durante los cinco años posteriores al tratamiento. Estudio clínico general y reacciones serológicas cuantitativas a los tres meses, seis meses, un año y cada doce meses después durante cuatro ocasiones. Practicar a los seis meses al año, a los dos años y al finalizar el 5º año, estudio de líquido cefalorraquídeo y actuar de acuerdo con la modificación de los cuatro datos fundamentales de Dattner: cuenta celular, cantidad de proteínas, reacciones de fijación del complemento, reacciones coloidales. Deben ordenarse toods aquellos estudios complementarios que la antigüedad y forma de evolución de la infección sífilítica vayan requiriendo.

Las reacciones serológicas tienden, en general, a negativizarse en la sífilis reciente tratada con penicilina dentro de los nueve primeros meses, en los casos que iniciaron el tratamiento en la fase de sífilis primaria y dentro de los dos primeros años en aquellos que lo hicieron en la fase de sífilis secundaria.

En la sífilis tardía tratada con penicilina, no es dable precisar tiempo de negativización, presentando la serología la misma singularidad que caracteriza a los cuadros clínicos. Se ha puntualizado empero, que la reversión serológica sólo se observa en el 20-30% de los casos dentro de los cinco años siguientes al tratamiento.

En la sífilis reciente sintomática (sífilis primaria y secundaria) tratada con penicilina, sólo los casos con reacciones serológicas positivas que cuantitativamente sostienen sus cifras arriba de 8 unidades Kahn o de 4 unidades dils más allá de seis a nueve meses, ameritan nuevo tratamiento y observación clínica más prolongada.

En la sífilis tardía tratada con penicilina, los casos con reacciones serológicas cuantitativas que sostienen sus cifras en meseta --abajo de 32 u Kahn, abajo de 8 unidades dils a lo largo de los meses-- carecen de la importancia que se les dio en el pasado: si el caso permanece clínicamente asintomático, hecho básico, y con líquido cefalorraquídeo normal, no necesitará retratamiento y sólo observación. Si cumplido el primer año a partir de la fecha del empleo del antibiótico, las reacciones serológicas cuantitativas rebasan las cifras mencionadas, está indicado nuevo tratamiento con penicilina.

En sífilis tardía tratada con penicilina, los casos con reacciones cuantitativas de cifras oscilantes en cada estudio serológico o con tendencia sostenida hacia el ascenso en las cantidades de reagína, indican posibilidad de persistencia de treponemas y por ende, nuevo tratamiento y mayor y más larga observación, al cuidado de un internista. Los mismos indicarán los casos tratados con peni-

cilina, que a los seis a nueve meses no inicien, en el estudio del líquido cefalorraquídeo, la regresión en el número de células y a los doce meses, en la cantidad de proteínas.

Tanto en sífilis reciente como en sífilis tardía, las reacciones serológicas cuantitativas cuyos títulos se modifiquen hacia un ascenso progresivo tras etapa en meseta, indican focos de treponemas y plantean las siguientes posibilidades: recaída serológica; recaída clínica; reinfección: el puro ascenso persistente, significativo, debe llevar al retratamiento, cualquiera que sea la posibilidad del fenómeno.

Los casos de sífilis tardía sintomática y de sífilis natal tardía sintomática, deben ser estudiados preferentemente en medio hospitalario, por los especialistas respectivos, quienes confirmarán la o no actividad, tipo lesional, pronóstico, secuelas, irreparables, etc. de la infección sifilítica e indicarán la reiteración del tratamiento o el empleo de otros métodos terapéuticos. Son aún frecuentes en nuestro país, sobre todo en el medio militar, las muertes por lesiones de sífilis tardía mal tratada, mal cuidada, o tratada tardíamente, pese a la gran revolución en la terapéutica antisifilítica. Todo caso de sífilis tardía sintomática amerita estudio especializado, asaz cuidadoso, en vista de la gravedad de los daños que origina y de los problemas de diagnóstico diferencial que plantea.

CONDUCTA A SEGUIR CON EL HIJO DE MADRE SIFILÍTICA

Debe ser puntualizado el tipo de sífilis de la madre: sífilis reciente, sífilis tardía, si fue infectada antes del embarazo del producto en estudio o durante dicho embarazo: más del 90% de las madres sifilíticas tratadas entre el 4º y el 8º mes dan hijos sanos; si fue, o no, tratada; si lo fue, qué esquemas y qué productos se utilizaron. Si en el caso en estudio se observan el nacimiento o días o semanas después lesiones clínicas o radiológicas óseas patognómicas, con serología positiva, el diagnóstico de sífilis prenatal debe ser hecho; el treponema debe ser investigado sistemáticamente en el material de raspado del endotelio venoso del cordón umbilical, en las sífilis cutáneas y mucosas, en las exulceraciones periorificiales, etc. y el tratamiento iniciado de inmediato, se demuestra o no la presencia de treponemas.

Más del 90% de casos de sífilis natal negativizan sus reacciones serológicas en el lapso de un año si el tratamiento se inicia dentro de los primeros seis meses. Si lo hacen entre los seis meses y los dos años, más de un 20% de los casos conservará la reacción positiva durante más de dos años.

En el hijo de madre sifilítica en el cual no se observen al nacimiento o en el curso de las primeras doce semanas lesiones clínicas o radiológicas evidentes, y sólo serología positiva, no se deberá plantear el tratamiento antisifilítico sino hasta pasados tres meses y eso si las reacciones cuantitativas aumentan sus valores, dada la posibilidad, en un cuarenta por ciento de los casos, de transferencia de

reaginas de la madre sífilítica al hijo no infectado, reaginas que disminuyen y desaparecen generalmente en el lapso de doce semanas.

Si las reacciones serológicas no aumentan sus valores, sino que se negativizan, el caso debe ser vigilado serológicamente durante los dos primeros años de vida.^{6 7 8 9}

FRECUENCIA DE LA SÍFILIS EN NUESTROS DÍAS

En 1936, al escribir mi tesis recepcional sobre el Problema de la Sífilis en nuestro Ejército, las cifras oficiales acusaban 10,510 casos de sífilis. Integrado en aquella época nuestro Ejército por un efectivo de 54,327 hombres, se colegía que de cada mil soldados, 193 estaban sífilíticos. Los informes de la Sección de Estadística del Departamento de Sanidad Militar, en relación con sífilis nerviosa, daban la cifra de 2,180 casos en 10 años.

De todas las formas de sífilis, la media proporcional entre los años 1931 a 1936 —seis años— era de 12,677 casos para un año y de 233 para cada 1000 hombres. Si a ello se agregaba el número de chancros mixtos que nunca se tuvieron en consideración al hacer las estadísticas finales y un alto porcentaje de los chancros clasificados, solo bajo el punto de vista clínico, como chancros blandos, estableciáse que más de 250 casos por mil o sea el 25% estaban enfermos; o hablando llanamente, hace 20 años, de cuatro elementos de nuestro Ejército, uno padecía sífilis.¹⁰

En nuestros días, los censos serológicos realizados por la Secretaría de Salubridad y Asistencia, Campaña Nacional contra las Enfermedades Venéreas, en algunos grupos de población indican que el problema, aunque de franca tendencia descendente, aún está en pie, oscilando la serología positiva entre los siguientes porcentajes: obreros del 3 al 12; campesinos del 2 al 10; empleados del 2 al 9; mozos, choferes y servidumbre del 10 al 20; soldados del 3 al 13; policías del 8 al 20; embarazadas del 2 al 8; adolescentes del 1 al 3; escolares menores de 15 años 0.5 al 1.5; en presos del 10 al 20 excepto en el D. F. que fue del 30 al 42; en meretrices del 10 al 30 excepto en el D. F. que fue del 35 al 56%.¹¹

Los datos globales de sífilis en la República señalan en 1954 26,448 casos, correspondiendo 3333 al D. F.

En 1955, 29,197 casos, correspondiendo 5215 al D. F.

En 1956, 29,874 correspondiendo 4869 al D. F.

En 1957, 29,987 casos, correspondiendo 5032 al D. F.

En los Estados Unidos de Norteamérica, en 1955, fueron señalados 122,075 casos:

En 1956, 126,219 y en 1957, 135,542 casos de sífilis. De estos últimos, 100,514 correspondían a sífilis tardía.

En 1957 hubo 6238 casos de sífilis primaria y secundaria o sea un 3.8 por 100,000 habitantes. 12'

A quince años del empleo por primera vez de la penicilina en el tratamiento de la sífilis, esta treponemiasis, aunque ya no presenta la morbilidad de hace tres lustros, no deja de expresar aún problemas clínicos y sanitarios de importancia. Los avances en el diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad, nos llenan de optimismo, pese a las cifras pre-citadas; haciéndonos considerar que en unos cuantos lustros, la sífilis habrá dejado de ser "esa pandemia permanente desde hacia cuatrocientos años".

REFERENCIAS

1. Arias O. *Primer decenio de la penicilina en el tratamiento de la sífilis*. Gaceta Médica de México. Tomo LXXXIII, núm. 2, marzo-abril de 1953.
2. Arias O. *Sífilis y Penicilina (1934-1953) "Pasteur"*. Año xxvi. N° 3, 12: 23; 1953.
3. Arias O. *Sífilis y Penicilina. Un decenio histórico*. La Prensa Médica Mexicana. Editorial. Año XVIII. N° 6, 152: 153. 30 junio de 1953.
4. Jarlight Aron. *Tratamiento moderno de sífilis*. O Hospital. Vol. 53, N° 6; p. 107-108. Río de Jan. Brasil. Junho 1958.
5. Beerman H.; Schamberg I. L.; Nicholas L.; Greenberg M. S. *Syphilis. Review of the Recent Literature*. A. M. A. Archives of Internal Medicine. Vol. 101, number 4-5. Mayo 1958.
6. Thomas E. W. *Syphilis. Its Course and Management*. The Mac Millan Co. New York. 1949.
7. Smith C. A. *Recent Advances in Repository Penicillin Preparations*. World Health Organization 22 June 1953.
8. Campos Salas A. *Esquemas aconsejables para Servicios Públicos*. VII Reunión Anual de la Sociedad Mexicana de Higiene.
9. Arias O. *Normas en el tratamiento de la Sífilis con la penicilina*. III Convención de Médicos Militares. Hospital Central Militar, 1954.
10. Arias O. *El problema de las Enfermedades Venéreas en el Ejército Mexicano*. Boletín de Sanidad Militar. Vol. 1, núm. 3; 81: 89, agosto de 1948.
11. Campos Salas A. *Las Sociedades Médicas, las personas clave en las Comunidades y la Lucha Antivenérea en México*. Secretaría de Salubridad y Asistencia. Campaña Nacional contra la Enfermedades Venéreas. 29-III-58.
12. V. D. Fact Sheet 1957. U. S. Department of Health, Education and Welfare. Public Health Service. Publication 341. Atlanta. Ga. U. S. A.

QUINCE AÑOS DE TRATAMIENTO DE LA SIFILIS CON PENICILINA*

COMENTARIO AL TRABAJO DEL DR. OSWALDO ARIAS

DR. DANIEL MÉNDEZ

LA INFLUENCIA de los antibióticos sobre la disminución de varios padecimientos infecciosos y sus consecuencias, ha sido uno de los progresos más notables de la terapéutica moderna.

El Dr. Arias nos ha presentado un interesante trabajo sobre la acción terapéutica de la penicilina en los distintos tipos de sífilis.

La reseña histórica del descubrimiento fortuito de Mahoney y colaboradores, acerca de la actividad treponemocida de esa sustancia en la sífilis experimental y poco después las observaciones realizadas en cuatro enfermos con sífilis incipiente, marcaron el principio de una serie considerable de estudios valiosos que han permitido llegar a un conocimiento más amplio sobre las indicaciones de la penicilina en el tratamiento y profilaxis de la infección sífilítica.

En realidad el descubrimiento de ese antibiótico sirvió de estímulo para que un número considerable de investigadores enfocaran su atención hacia el estudio de sustancias producidas por diversos hongos, bacterias y otros microorganismos, capaces de actuar contra una gran variedad de padecimientos infecciosos.

La obtención de preparados en los que la penicilina está mezclada con sustancias que hacen lenta su absorción, primero, y después de la N,N' dibenziletildiamina dipenicilina, vencieron uno de los principales obstáculos en el tratamiento adecuado de la sífilis y otras treponemiasis como el Pinto y el Pian, las que pueden ser curadas con dosis de penicilina bastante pequeñas, si se comparan con las que se necesitan para tratar otras enfermedades infecciosas. Además facilitaron, en determinadas circunstancias, la profilaxis de aquella enfermedad. Actualmente el criterio de la mayoría de los sifilólogos sobre la terapéutica de los distintos

* Leído en la sesión ordinaria del 6 de agosto de 1958.

tipos de sífilis, concuerda con la expuesta por el Dr. Arias. Así mismo están de acuerdo con él en la interpretación de los análisis serológicos cuantitativos, de líquido cefalorraquídeo y otras pruebas para valorar los resultados del tratamiento.

Otro aspecto importante del trabajo es el que se refiere al control y observaciones posteriores de los enfermos sometidos a la acción de la penicilina, con objeto de impedir o tratar oportunamente las recaídas del padecimiento.

Además señala la utilidad de la oxitetraciclina, de la clorotetraciclina y de la carbomicina en el tratamiento de las diversas formas de sífilis, cuando existe resistencia a la penicilina, o se trata de un enfermo sensibilizado a este último antibiótico. Aunque todavía no se registra un aumento considerable de cepas resistentes de *Treponema pallidum* a la penicilina, que obligue a recurrir con frecuencia al empleo de los otros antibióticos, si es ventajoso contar con ellos debido al número cada vez mayor de personas alérgicas a ese medicamento.

Finalmente nos presenta el Dr. Arias, datos estadísticos de los últimos años sobre la incidencia de la sífilis en México y considera que a pesar del descenso registrado, todavía existe el problema.

Entre los trabajos citados por el autor, se halla el de Beerman, Shamberg y Cols, quienes hacen un estudio sobre las condiciones actuales de la sífilis en el mundo y registran un fenómeno semejante al observado en nuestro país, respecto al curso epidémico de esa enfermedad.

Es conveniente tomar en cuenta, para explicar en parte, las variaciones en el número de personas infectadas, el hecho de que los médicos en general, se preocupan menos por la enfermedad y que las personas expuestas al contagio descuidan ciertas medidas preventivas comúnmente utilizadas antes del advenimiento de la penicilina.

Por otra parte conviene recordar que la penicilina no estuvo al alcance de la mayoría sino hasta dos o tres años después de los estudios de Mahoney y que al principio el tratamiento de la sífilis con ella era costoso e implicaba una serie de molestias para el enfermo, obstáculos que se vencieron cuando la producción del antibiótico se industrializó y cuando se dispuso de los preparados que permiten una absorción lenta.