

REVISTA DE LA FACULTAD DE MEDICINA

Volumen XVIII

Bogotá, Marzo de 1950

Número 9

Director, Profesor,

ALFREDO LUQUE B, Decano de la Facultad.

Secretario de la Dirección, Doctor Rafael Carrizosa Argáez.

Comité de Redacción:

Prof. Alfonso Esguerra Gómez. Prof. Manuel José Luque. Prof Agr.
Gustavo Guerrero I.

Secretario de la Redacción, Doctor Gustavo Angel Villegas.
Administrador, Benjamín Zabala Baquero.

Dirección: Calle 10 N° 13-99 — Bogotá — Apartado Nacional N° 400

Talleres Editoriales de la Universidad Nacional.

PROFILAXIS DE LA SÍFILIS POR MEDIO DE LA PENICILINA

Presentado a la Academia Nacional de Medicina, por el doctor Luis A. Blanco Gutiérrez. Ex-director técnico de la Campaña Antivenérea Nacional.

Como la prevención de la sífilis constituye uno de los grandes capítulos de la Salubridad Pública y de la Clínica Sifilográfica, que apasiona al médico y al higienista, por las enormes repercusiones científicas y médico-sociales que acarrea en el panorama nacional. Considerando que en la actualidad en la Academia Nacional de Medicina, que siempre ha estado alerta a los problemas patológicos de Colombia, se estudia y se ha planteado el debate científico de la profilaxis de la sífilis. La Academia, ha querido que yo como representante del Gobierno en la Campaña Antivenérea Nacional, exprese mi concepto sobre tan fundamental materia, traída al recinto de esta alta y científica corporación, por el académico Jorge Cavelier, quien sugiere que de acuerdo con los trabajos experimentales de Eagle en el animal

sobre profilaxis de la sífilis por medio de la penicilina, se aplique en clínica para prevenir la infección en el humano.

Durante los últimos cinco años el uso de la penicilina en la sífilis, ha sufrido tantos y tan revolucionarios cambios, que el médico se encuentra ante una confusa multiplicidad de métodos para aplicarla en esta enfermedad. Por esta razón, es necesario conocer cómo emplear la penicilina en las diferentes etapas de la infección sifilítica, bajo las bases de nuestros presentes conocimientos, desde el período de incubación hasta los estados últimos tardíos de la enfermedad.

Los expertos en sifilología están divididos en tres grupos: uno, que cree que la sifiloterapia está en tal estado de confusión, que ningún postulado puede sentarse sobre tratamientos. El segundo grupo sostiene que todos los tratamientos y aplicaciones, deben standarizarse para cada faz de la enfermedad, y el tercero, es defensor de los tratamientos nuevos e innovaciones recientes y la aplicación de cuanto método sea introducido. Creo que por la modalidad de nuestra práctica clínica, nuestro temperamento latino apasionado aún en la ciencia, nuestra inclinación a usar técnicas raras, es más ventajoso pertenecer a la segunda escuela, de aplicar las experiencias debidamente comprobadas, standarizando técnicas conocidas, aprobadas y aceptadas internacionalmente, ésto tratándose de la práctica clínica porque en lo relacionado con la investigación científica, es claro que es necesario estudiar y descubrir los fenómenos nuevos.

Para contribuir al estudio y sacar conclusiones prácticas sobre la efectividad o la peligrosidad del uso de la penicilina con fines profilácticos de la sífilis, es necesario estudiar a fondo, primero, el mecanismo de acción de la penicilina en la sífilis, segundo, resultados experimentales y tercero, resultados clínicos consecutivos a la aplicación de la penicilina en el período de incubación de la sífilis.

MECANISMO DE ACCION DE LA PENICILINA EN LA SIFILIS

Relación del tiempo-dosis en la infección sifilítica.

Contra las bacterias penicilinosensitivas, la penicilina obra de tres maneras: bactericida, bacteriolítica y bacteriostáticamente. Su acción tanto in vitro como in vivo es relativamente lenta, como lo han demostrado varios investigadores, entre ellos Mc Dermott,

Benoit, y Du Bois, quienes han sentado los siguientes postulados:

1º Cuando una mínima concentración de penicilina, que inhiba en cuarenta y ocho horas una determinada cepa de bacterias inoculadas a un animal de experimento, si es agregada esta misma concentración, a un cultivo de esta bacteria, entonces más del 95 por 100 de los organismos bacterianos son destruidos en un tiempo relativamente corto (de 5 a 8 horas).

2º Aproximadamente el 4 por 100 de las bacterias de cultivo, que no han sido destruidas en el tiempo corto de contacto con la solución de penicilina, no podrán ser completamente eliminadas, sino con un contacto de 24 a 36 horas, con la concentración penicilínica.

3º Cuando el contacto de la penicilina con el cultivo mencionado, se interrumpe a las 5 horas, las bacterias que no han sido destruidas (4 por 100), tienen un período latente de inactividad, faz negativa o de pseudo-destrucción, que se prolonga de 5 a 7 horas; después de este tiempo se reinicia la multiplicación bacteriana.

4º Esta faz negativa de latencia o inactividad, es prácticamente de la misma duración, sea que las bacterias hayan sido tratadas previamente con grandes o pequeñas cantidades de penicilina.

Estos investigadores llegaron a la evidencia clínica en infecciones bacterianas agudas, que cuando se obtiene una mínima concentración de la penicilina en la sangre y en los tejidos, por corto tiempo, puede ocurrir la recaída de la infección, y que la presencia de una mayor concentración penicilínica por unidad de tiempo, beneficia muy poco y la remisión ocurre siempre. Pero cuando la concentración mínima efectiva en la sangre, se mantiene por un largo período de tiempo, que varía con el tipo de infección, entonces la recaída no se produce. La duración del tratamiento, es por lo tanto, más importante que la dosis.

Eagle y Musselman han demostrado que la penicilina actúa muy lentamente contra las spirochetes, y demostraron que in vitro usando cepas virulentas de *Treponemas pallidum*, en contacto de concentraciones de penicilina de 550 unidades por cc., se inmoviliza el 80 por 100 de los *Treponemas* en 2 a 5 horas, pero que el resto de los organismos después del período de latencia, fueron virulentos para el conejo.

Sobre estas bases experimentales Mc Dermott, ha formulado el siguiente principio:

El factor importante en la acción de la penicilina en cualquier infección, es la prolongación de la acción aún a bajas concentraciones,

y no las múltiples e irregulares altas concentraciones. La altura de los niveles efectivos y su necesaria duración, varían con los diferentes organismos con la histopatología de la infección, y con el carácter de la reacción de inmunidad del huésped.

El mínimo y efectivo nivel de penicilina para la erradicación de la sífilis, es una concentración de 0.078 unidad por cc., en el suero sanguíneo.

El *Treponema pallidum*, expuesto a los efectos de la penicilina, cambia en su morfología.

El modo de acción de la penicilina en la sífilis, difiere de los arsenicales en varios aspectos fundamentales. Cuando se inyecta un arsénico trivalente como el Mapharsen, es retenido por el organismo en relación con los diferentes tejidos. La combinación es completa en poco tiempo y los *Treponemas*, por consecuencia, mueren o sobreviven en relación con la cantidad de arsénico así retenida y de acuerdo con las susceptibilidades individuales. Un solo contacto del arsénico en altas concentraciones mata los *Treponemas* en la misma proporción que varios contactos en pequeñas concentraciones. Ha sido demostrado en el hombre y en los animales, que la dosis curativa del Mapharsen en la sífilis, es esencialmente la misma, sea que la droga se administre en una sola inyección masiva, o en dosis fraccionadas de 10 a 20 inyecciones, con intervalos de días. Con la penicilina la eficacia terapéutica es aumentada enormemente, cuando se subdivide la dosis total y el tratamiento en gran número de inyecciones. La diferencia esencial radica en el hecho de que la penicilina no es retenida ni acumulada por el organismo y que su acción depende del tiempo y duración del contacto del nivel efectivo penicilínico, mantenido en el suero sanguíneo. En consecuencia, se observa que en clínica es necesario mantener un efectivo nivel de penicilina en la sangre, para obtener una acción espiroqueticida efectiva. La eficacia terapéutica de esta droga en la sífilis, estriba en dos factores: Período de tiempo, en que el organismo está expuesto a su acción, y su concentración en el suero sanguíneo, anotando que el tiempo es más importante que la concentración; porque a relativas concentraciones bajas de la penicilina en los tejidos, (y lo que se obtiene con varias aplicaciones), por largos períodos de tiempo, son más efectivas que las altas concentraciones en cortos períodos de tiempo. Tal como ocurre con dosis masivas inyectadas en pocas inyecciones.

Este aspecto cuantitativo y la relación entre tiempo y dosis, es de extraordinaria importancia. La penicilina tiene su nivel útil de

concentración en el suero sanguíneo que ya enuncié; pero puede obrar a relativas dosis bajas, su acción espiroquetida se aumenta con altas concentraciones, pero esa activación en su acción, no es proporcional a la cantidad de penicilina aumentada, hay un nivel efectivo de concentración sanguínea y la cantidad de droga que se pase de este umbral, se considera como inútil o desecho y es eliminada por el organismo.

En todo tratamiento curativo o profiláctico, hay que tener en cuenta las espiroquetas residuales en estado de latencia o muerte aparente, resultantes de la acción de la penicilina en las primeras dosis. Si el organismo no recibe más penicilina los Treponemas se multiplicarán después del período de latencia.

En estos resultados experimentales se basan los esquemas de tratamientos de la sífilis, administrando la penicilina de tal manera que produzca concentraciones efectivas, reduciendo las dosis muy altas, inútiles, que producen desperdicio y eliminación rápida, manteniendo por largos períodos de tiempo esas concentraciones útiles para un mayor efecto de la droga sobre los Treponemas residuales. Para los tratamientos hay que tener presente los siguientes principios fundamentales:

1º La penicilina puede administrarse por las siguientes vías: Intravenosa, intramuscular y subcutánea, para obtener un nivel efectivo terapéutico en el suero sanguíneo.

2º Se pueden evitar altas concentraciones sanguíneas, que se pasen del nivel efectivo terapéutico, especialmente cuando se administra la droga por vía intravenosa, con su consecuencial eliminación residual, administrándola en forma de sales de calcio en aceite o disolvente y vehículo de absorción lenta por vía intramuscular, por este sistema se reduce al mínimo el desgaste residual y se obtienen más regulares y efectivos niveles terapéuticos.

3º La administración de penicilina es necesario subdividirla en dosis fraccionadas a intervalos regulares, para mantener efectivas y permanentes concentraciones.

4º Prolongar el tratamiento, administrándola en inyecciones con intervalos constantes por un largo período de tiempo. Este sistema aumenta la eficacia terapéutica y disminuye la cantidad de penicilina para la curación total.

Las dosis masivas y únicas de la penicilina, aplicadas en el período de incubación de la sífilis, tienen el grave peligro de dejar los Treponemas residuales en estado de latencia o muerte aparente, que

se multiplicarán más tarde después de un lapso más o menos largo, siempre que el paciente no reciba dosis de refuerzo.

PENICILINA EN LA SIFILIS EXPERIMENTAL

Eagle ha probado experimentalmente en el conejo, las observaciones clínicas de Martín y Leifer, que expondré más adelante, y que son altamente significativas, para hacer una llamada de atención y seguir una actitud prudente ante los fracasos del uso de la penicilina en dosis únicas en el periodo de incubación de la sífilis. Estos experimentadores observan que dosis únicas de penicilina comparables en cantidad a las usadas en el tratamiento de la blenorragia, pueden prolongar el tiempo de incubación sifilítica, sin detenerla.

Eagle hace inoculaciones de *Treponema pallidum* al conejo, por vía intracutánea, mejor que por vía testicular, el mismo día de las inoculaciones, tres, siete, diez y catorce días después, antes de la aparición del chancro, los animales experimentados los trató con soluciones salinas de penicilina sódica. La droga se administró en cinco inyecciones iguales con 3 horas de intervalo, de 400 unidades por kilo de peso cada inyección, es decir, una dosis total de 2.000 unidades por kilogramo de peso. Esta dosis equivale a 120.000 unidades que corresponden a la cantidad media útil para la curación de la uretritis blenorragica anterior aguda en el hombre. Esta dosis equivale a 1/32 de la dosis curativa administrada al conejo sifilítico.

Los animales inoculados fueron controlados clínica y serológicamente durante 12 semanas.

10 de los conejos inoculados en control y no tratados, todos desarrollaron chancros de inoculación, de 10 a 56 días después de efectuada; el tiempo de aparición varió de acuerdo con el peso del animal. Este grupo tuvo un promedio de 16 días de incubación.

Entre los 47 conejos inoculados y tratados, 11 no fueron infectados, no se observaron lesiones locales ni generales, serología negativa y la siembra de los nódulos fué negativa.

36 animales de este grupo, tratados preventivamente, dieron campo oscuro positivo con *Treponemas*, tuvieron como incubación media 28 días, oscilando entre 24 y 70 días. Este lote de animales desarrolló francamente una sífilis con prolongación del tiempo de incubación y a pesar del tratamiento preventivo con la penicilina.

Estos hechos experimentales de fundamental importancia, explican muy bien las observaciones clínicas de Martín y Leifer. El

doctor Eagle concluye, que la dosis de penicilina equivalente a la usada en el tratamiento de la blenorragia, y aplicada en el tiempo de incubación de la sífilis, puede modificar el curso de la enfermedad simultáneamente adquirida con la blenorragia. En algunos pacientes, la infección sifilítica puede abortar, es decir, prevenida, pero en la mayoría de los casos, el tiempo de incubación se prolonga y el carácter de la lesión primaria, en caso de aparecer, es profundamente modificada o predispone a una infección asintomática en su período primario, y si el paciente no es sometido a un tratamiento prolongado y completo, el chancro que es decapitado con las dosis de penicilina empleadas en la incubación, la dolencia prosperará y hará posteriormente una franca infección sifilítica. En consecuencia, el paciente inoculado con estas dosis únicas en el período de incubación, es necesario observarlo clínica y serológicamente por un mínimo período de 4 meses, contados desde la fecha del contacto infeccioso. Al paciente, hay que advertirle la posibilidad de ser portador de la infección, aún sin manifestaciones primarias, en forma asintomática o de sífilis latente.

RESULTADOS CLINICOS CONSECUTIVOS A LA APLICACION DE LA PENICILINA, CON OTROS FINES DISTINTOS A LA TERAPEUTICA ANTILUETICA, DURANTE EL PERIODO DE INCUBACION DE LA SIFILIS

En la literatura médica aparecen numerosos casos, de pacientes que han adquirido la blenorragia y sífilis simultáneamente, tratados inmediatamente para la blenorragia con penicilina, estando en incubación la sífilis, declarándose posteriormente esta afección de manera clara y definida. Leifer y Martín refieren 7 casos propios y 8 de otros investigadores.

En la sífilis reciente, los diagnósticos pronto seguidos de adecuados y oportunos tratamientos, es la clave para controlar la diseminación de la enfermedad y aumentar la posibilidad de curación.

La doble efectividad de la penicilina, contra el *Treponema pallidum* y el gonococo, ha complicado el problema de los diagnósticos tempranos y claros de la sífilis. El tratamiento penicilínico de la blenorragia, en el caso de la infección mixta, puede enmascarar, retrasar y aún ocultar temporalmente la existencia de una sífilis reciente, con decapitación del chancro, y si no se continúa el tratamiento anti-

luético, las lesiones en la mayor parte de los casos reaparecen, y en otras ocasiones, producirán sífilis asintomáticas o claras erupciones secundarias.

La incubación de la uretritis gonocócica, es generalmente de 3 a 5 días y excepcionalmente, de 1 a 2 semanas. La incubación del período primario de la sífilis es de 10 a 90 días con un promedio de 3 semanas, es decir, 21 días. Consecuencialmente en infecciones simultáneas, la uretritis puede ser tratada con penicilina, mientras que el paciente está en el período de incubación de la sífilis. En las uretritis anteriores gonocócicas agudas, la dosis empleada es de 100.000 unidades internacionales, aplicada en forma de sal sódica en varias inyecciones, o de 200.000 a 300.000 unidades internacionales en aceite. Los efectos de estas dosis, no son suficientes para abortar la sífilis, estando en el período de incubación en infecciones mixtas y simultáneas.

Sternberg y Turner señalan la posibilidad de que el tratamiento penicilínico de la blenorragia, enmascare o retrase la aparición de manifestaciones sifilíticas recientes, en los casos de contagios simultáneos. Es evidente, dicen ellos, que si el *Treponema pallidum* se afecta por la acción de la penicilina en el tratamiento de la blenorragia, influirá en el desarrollo de una sífilis reciente coexistente. Para comprobarlo, citan el caso de un enfermo que sufría una pequeña ulceración del frenillo, además de un padecimiento gonocócico; se le aplicaron 100.000 unidades de penicilina sódica, antes de hacerle campo oscuro; pues no se advirtió la lesión. El campo oscuro efectuado al día siguiente de la aplicación de penicilina, dió resultado negativo y la lesión curó rápidamente. 6 semanas más tarde, reaparece el enfermo con un típico chancro duro, localizado en el mismo sitio de la lesión anterior y con campo oscuro positivo. El paciente negó exposiciones sexuales posteriores al tratamiento penicilínico. Los autores advirtieron el peligro y piensan que pueden producirse cuadros asintomáticos, como consecuencia del tratamiento penicilínico. Los pacientes deben ser observados clínica y serológicamente por espacio de 3 meses consecutivos. Trabajos publicados posteriormente, sobre el efecto de la penicilina en las condiciones anteriormente anotadas, pasan por alto este peligro, hoy confirmado.

En México el doctor Antonio Aparicio, aporta 3 documentadas historias clínicas, relacionadas con la decapitación del chancro sifilítico, en los tratamientos precoces de la blenorragia en el caso de las

infecciones mixtas y simultáneas. El análisis de los casos mencionados da como resultado:

1º En los 3 casos está confirmada la no existencia de sífilis con anterioridad del tratamiento penicilínico.

2º Lo alto de los índices serológicos, en los 3 casos, y la presencia de lesiones típicamente sifilíticas en los casos primero y tercero, confirman sin ninguna duda, la existencia de sífilis reciente adquirida.

3º Podemos tener la certeza, casi absoluta, de que en los 3 casos se efectuó un doble contagio y posiblemente, las dosis de penicilina fueron suficientes para impedir la aparición de la lesión primaria, o, lo que es también posible, que las lesiones iniciales pudieron pasar desapercibidas.

Estos 3 casos de ninguna manera constituyen una base sólida para asentar conclusiones definitivas, pero sí pueden ser tomados como una llamada de atención, sobre todo si se tiene en cuenta que la literatura de las revistas especializadas comienzan a llenarse de notas y artículos referentes a casos semejantes como los que a continuación doy a conocer: es uno de los trabajos más interesantes y documentados sobre este problema, ya que reúne entre casos propios y extraños un número de 15, en los que se presentó la doble infección, con aplicación precoz de la penicilina estando la sífilis en incubación. Me refiero a los trabajos de Leifer y Martín publicados en "The Journal of the American Medical Association" del 26 de enero de 1946. Los autores señalan el peligro de que el tratamiento penicilínico de la blenorragia en infecciones mixtas y simultáneas, pueda enmascarar, retrasar y aún ocultar temporalmente la existencia de una sífilis reciente, por la doble efectividad de la droga.

En los quince casos citados de infección simultánea, el tratamiento penicilínico precoz produjo las siguientes modificaciones en el desarrollo de la infección sifilítica:

1º En tres casos prolongó el período de incubación.

2º En un caso produjo una infección asintomática sólo revelada por las reacciones serológicas.

3º En siete casos determinó un retraso en la evolución del chancro, curándolo momentáneamente, para permitir una reaparición del mismo, en cuatro de ellos con campo oscuro positivo y en otros cuatro con pruebas serológicas positivas, no produciéndose ambas investigaciones positivas juntas si no en un solo caso de los siete.

La literatura médica nacional, ha anotado varios casos similares a los relatados anteriormente, tanto en las instituciones antivenéreas oficiales, como en la clientela particular de los médicos.

CONCLUSIONES

Las comprobaciones del modo de acción de la penicilina en la sífilis, las experimentaciones animales y los resultados clínicos obtenidos, dan base sólida para concluir sobre el uso de la penicilina como profiláctica.

Puede suponerse que una dosis de penicilina administrada durante el período de incubación de la sífilis, lograría el aborto de esta infección, pero es más fácil que sólo produzca un alargamiento del período de incubación, apareciendo tardíamente el chancro, o bien origine una infección asintomática, llamada sífilis decapitada.

En todo tratamiento profiláctico y curativo, hay que tener en cuenta las espiroquetas residuales en estado de latencia o muerte aparente, resultantes de la acción de la penicilina con las primeras dosis. Si el organismo no recibe más droga, los treponemas se multiplicarán después del período de latencia. Las dosis masivas únicas aplicadas en el período de incubación de la sífilis tienen el grave peligro de dejar treponemas residuales potencialmente reproductivos en un tiempo más o menos largo, si el paciente no recibe dosis de refuerzo.

Las dosis profilácticas pueden abortar la lesión, pero en la mayoría de los casos, el tiempo de incubación se prolonga y el carácter de la lesión primaria, en caso de aparecer, es profundamente modificado o predispone a una infección asintomática, manifestada solamente por la serología positiva.

Con estos resultados sería altamente peligroso, si un estudio más a fondo, generalizar y popularizar los tratamientos profilácticos, por las recurrencias infecciosas, la modificación de la evolución y curso de la enfermedad, sin signos ni síntomas y dando al paciente una falsa sensación de seguridad y curación, haciéndolo una víctima más del treponema.

Para la aplicación y divulgación de los tratamientos preventivos por medio de la penicilina, es necesario adelantar un poco más las investigaciones en el humano por medio de trabajos científicos debidamente planeados y repartidos, para que se hagan en las diferentes zonas del país, investigaciones reglamentadas y dirigidas, haciendo inocula-

ciones del Treponema in vivo y controlando clínica y serológicamente los resultados por largos períodos de tiempo.

A todo enfermo tratado de blenorragia con penicilina, y por la posibilidad de tener una incubación sífilítica, debe recomendársele muy seriamente que se haga reacciones serológicas por lo menos una vez al mes durante tres meses, porque las dosis utilizadas para curar la blenorragia, son suficientes para retrasar o impedir la aparición del chancro, originando sífilis decapitadas, pero no lo son para prevenir el desarrollo posterior del Treponema pallidum en el paciente.

Luis A. Blanco Gutiérrez,