

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE EL SALVADOR

FACULTAD DE MEDICINA.

LA TERAPEUTICA ANTISIFILITICA MODERNA.
SUS PROYECCIONES EN EL ORDEN SOCIAL.

----- -OOO- -----

TESIS DOCTORAL PRESENTADA

POR

JOSE COMANDARI D.

----- -OOO- -----

T
616.9513
C7287
1949
F.med.
EJ. 1

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE EL SALVADOR.

063181

RECTOR: DR. CARLOS A. LLERENA.

SECRETARIO: DR. SALVADOR ARAUJO.

----- oOo -----

FACULTAD DE MEDICINA

DECANO: DR. JUAN C. SEGOVIA.

SECRETARIO: DR. EDUARDO NAVARRO.

----- oOo -----

Noviembre de 1949.

----- oOo -----



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE EL SALVADOR.

PRIMER EXAMEN DE DOCTORAMIENTO PRIVADO.

CLINICA MEDICA:

Dr. Luis Edmundo Vásquez.

Dr. Eduardo Navarro.

Dr. Juan José Fernández.

SEGUNDO EXAMEN DE DOCTORAMIENTO PRIVADO.

CLINICA QUIRURGICA:

Dr. Carlos González Bonilla.

Dr. Saturnino Cortéz Martínez.

Dr. Roberto Jiménez.



TERCER EXAMEN DE DOCTORAMIENTO PRIVADO.

CLINICA OBSTETRICA:

Dr. Roberto Orellana Valdés.

Dr. José González G.

Dr. Antonio Lazo G.

JURADO DE DOCTORAMIENTO PUBLICO:

Dr. Eduardo Barrientos.

Dr. Ricardo J. Peralta.

Dr. Alberto Aguilar Rivas.

En la ciudad de San Salvador, a las diez horas del día veinte y seis de Noviembre de mil novecientos cuarenta y nueve. Reunidos en el Decanato de la Facultad de Medicina los infrascritos miembros del Tribunal designado para calificar el trabajo de Tesis del Bachiller José Comandari D., titulado: "TRATAMIENTO ANTISIFILITICO MODERNO SUS PROYECCIONES EN EL ORDEN SOCIAL", hacemos constar que hemos revisado dicho trabajo y que en vista de que reúne las condiciones exigidas por los Estatutos de la Universidad, le damos nuestra aprobación por unanimidad de votos.

Dr. Eduardo Barrientos.
Presidente.

Dr. Ricardo J. Peralta.
1er. Vocal.

Dr. Alberto Aguilar Rivas
2o. Vocal.

DEDICATORIA.

A mis padres:

Gabriel Comandari y Leonor David De Comandari.

A mis hermanos:

Julia, Magda, Doris del Carmen, Oscar, Jorge y Jaime.

A mis sobrinos:

Dolmy, Yolanda y Jorge Antonio Bahala.

A mi tío:

Julio Comandari y familia.

A la memoria de mis hermanos:

Miguel y María (Q.D.D.G.), cuyo recuerdo es estímulo mis estudios.

A mis Maestros:

Drs. Luis Edmundo Vásquez, Carlos González B. y Carlos Pérez Cotera, cuyas enseñanzas y bondadoso comportamiento para conmigo han comprometido mi eterna gratitud.

A mis estimados amigos:

Dr. Ricardo Peralta: generoso corazón.

Don Miguel El Azar, Señora e hija.

A mi fraternal compañero y amigo:

Dr. Antonio Pineda M. A su Señora e hija.

PLAN DE TRABAJO.

I

INTRODUCCION.

II

BREVE RESEÑA HISTORICA DE LA TERAPEUTICA ANTISIFILITICA.

- 1o.- Aparecimiento de la Sífilis en la Tierra,. Primeras medidas terapéuticas que se tomaron.
- 2o.- Mercurio. La introducción del Mercurio en la Terapéutica antisifilítica. Algunas de las preparaciones más usadas. Valor del Mercurio como antisifilítico. Toxicidad. Indicación y valor actual.
- 3o.- Yodo. Introducción del yoduro de Potasio en la terapéutica antisifilítica. Otras preparaciones yodadas, usadas. Toxicidad. Indicación y valor actuales.
- 4o.- Arsénico. Introducción del Arsénico en la terapéutica antisifilítica. Preparaciones de Arsénico usadas. Toxicidad. Indicación y valor actuales.
- 5o.- Bismuto. Introducción del Bismuto en la terapéutica antisifilítica. Preparaciones de Arsénico usadas. Toxicidad. Indicações y valor actuales.
- 6o.- Penicilina. Introducción de la Penicilina en la terapéutica antisifilítica. Preparaciones de Penicilina más usadas. Toxicidad. Indicações y valor actuales.

III

DE LA TERAPEUTICA ANTISIFILITICA ANTIGUA A LA MODERNA.

- 1o.- Tratamiento de tipo intermitente, a base de Arsénico, bismuto y Mercurio combinados.
- 2o.- Tratamiento de tipo continuo, a base de series de Arsénico y Bismuto.
- 3o.- Tratamiento de tipo intensivo, con Arsénico y Bismuto.
- 4o.- La terapéutica antisifilítica a base de Arsénico y Bismuto en función social.
 - a) Razón; Dosis-tiempo.

- c) Selectividad de los pacientes.
- 50.- La terapéutica antisifilítica a base de Arsénico, Bismuto más Penicilina, en función social.
- a) Razón: Dosis-tiempo.
 - b) Standarización del plan terapéutico.
 - c) Selectividad de los pacientes. (Indicación sanitaria y condiciones orgánicas.)
- 60.- La terapéutica antisifilítica a base de Penicilina sola, en función social.
- a) Razón: dosis-tiempo.
 - b) Standarización del plan terapéutico.
 - c) Selectividad de los pacientes. (Indicación sanitaria y condiciones orgánicas.)

IV

COMO LA TERAPEUTICA ANTISIFILITICA MODERNA SIMPLIFICA EL PROBLEMA SIFILIS EN EL CORDEN SOCIAL.

- 10.- Resultados obtenidos con planes de 30 semanas, a base de Arsénico más Bismuto.
- a) Revisión de 3.947 fichas de pacientes sifilíticos ingresados para tratamiento y cesados por distintas causas.
 - b) Aplicación de estos planes en la población rural.
 - c) Costo: medicamentos; administración.
- 20.- Resultados obtenidos con planes a base de Penicilina sola.
- a) Revisión de 357 fichas de pacientes sifilíticos tratados con standares de Penicilina.
 - b) Aplicación de la Población rural. Tratamientos ambulatorios.
 - c) Costo; medicamentos; administración. Hospitalizados y ambulatorios.
 - d) Penicilina-Procaína-Monostearato de Aluminio. Ultimas concepciones.

INTRODUCCION.

- o o o o o -

Quizá en ningún campo de la Medicina se ha registrado tantos cambios, en tan corto tiempo, como en este que respecta a la Sífilis y su Terapéutica. El criterio de curación, las bases del diagnóstico, las concepciones epidemiológicas, las formas de tratamiento y sus resultados etc., han sufrido una reforma en extremo radical. Esto, lógicamente, ha despertado una curiosidad científica tan grande, que ha promovido una investigación sobre cada aspecto, dando por consecuencia una profusión enorme de literatura rica y variada, como pocas veces se ha visto.

El Médico práctico se ve confundido ante una situación semejante. No ha terminado de asimilar un concepto cuando ya le ofrece otro más nuevo y acaso más revolucionario. La misma riqueza de la información que se le ofrece lo desorienta. Eso me ha movido a ensayar una revisión de lo más interesante entre lo dicho hasta hoy, a fin de establecer un criterio que facilite la comprensión de muchos hechos cuya importancia ha trascendido aún hasta el público profano.

No se me escapa que asumo una responsabilidad seria, más espero salir con buen pie de ella, si logro hacer una exposición de esta apasionante cuestión aunque sea -- suscita, que defina algo concreto capaz de servir de apoyo para una conducta acertada.

La cuestión social que atrae aparejada el problema llama poderosamente mi atención y es aquí precisamente -- donde veo lo más importante. Quiero pues recalcar sobre este aspecto y ojalá logre borrar cierto escepticismo -- que se advierte aún entre nosotros para aceptar los buenos efectos de los tratamientos antisifilíticos a base -- de Penicilina, acaso porque son tan simplificados.

Personalmente creo en que ellos nos dan muchas ventajas y que si se les combina con una acción epidemiológica y educativa adecuada, encontraremos la clave para -- conducirnos hacia una acertada solución del problema Sífilis.

Con la mejor intención y sin pretender haberlo dicho todo, emito los conceptos del presente trabajo, deseoso de aclarar con ellos un estado por demás confuso; y mucho me alegrará al saber que este pequeño fruto de mi esfuerzo ha logrado serle útil a más de algún interesado.

San Salvador, 21 de Noviembre de 1949.

JOSE COMANDARI.

----- oo O oo -----

BREVE RESEÑA HISTORICA DE LA TERAPEUTICA ANTI-SIFILITICA.

*

En 1495, durante el sitio de Nápoles por las huestes de Carlos VIII de Francia, se apareció en aquella ciudad una espantosa enfermedad desconocida hasta entonces, la cual producía erupciones y ulceraciones en toda la piel, con grandes destrucciones de tejidos, causando muchas muertes o persistiendo durante años en aquellos que sobrevivían al ataque inicial. Esto sucedió en un mundo impreparado para luchar con tan serio problema, pero sirvió a la vez de estímulo para la gradual evolución de la Medicina.

Aun está en pie la discusión sobre si la Sífilis se conocía o no antes de aquella época; subsisten aún dos teorías en pugna, que pretenden explicar el origen de la enfermedad. La primera, llamada Teoría Pre-Colombina, sostiene que el hombre ha estado sometido a ella desde los albores de su existencia. Sus defensores citan en su apoyo la Biblia y sostienen que muchos leprosos mencionados como tales, no fueron sino sifilíticos, indudablemente. También aducen que las palabras bíblicas: "Recayendo la iniquidad de los padres sobre los hijos y sobre los hijos de los hijos, sobre la tercera y sobre la cuarta generación" deben interpretarse como refiriéndose a la sífilis. Ahora bien sabemos que la sífilis produce cambios característicos en los huesos, únicos tejidos que resisten los estragos del tiempo. Por consiguiente, si tal teoría fuera cierta habríamos encontrado huesos sifilíticos en los esqueletos desenterrados por los arqueólogos, especialmente en Egipto y en Asia Menor; sin embargo, los pocos ejemplos presentados no han sido aceptados universalmente por los críticos científicos.

La segunda teoría, la del origen americano de la Sífilis, va ganando cada día mayor número de adeptos. Ella se apoya en la biografía de Cristóbal Colón escrita en 1509 por su hijo, en la cual refiere éste que dicho mal era común entre los nativos de la isla Hispañola, hoy Haití y que algunos marineros de su padre fueron contagiados en aquel lugar en su primer viaje al Nuevo Mundo, importándola seguidamente a su regreso a España, en el año 1493. La principal evidencia de su origen es el hecho de que, para los Médicos de aquel tiempo, desconocida antes de haberla observado en los marinos desembarcados en el Puerto de Palos, procedentes de las Indias. Ellos la transmitieron pronto a las mujeres españolas y éstas a los soldados, quienes jugaron importante papel en la generalización a través de toda Europa. Algunos de ellos fueron enviados a Nápoles, para proteger esta ciudad y otros se alquilaron como mercenarios a Carlos VIII, quien invadió Italia en 1494 y capturó Nápoles el año siguiente. La victoria fué corta, ya sea porque los defensores recibieran refuerzos o, más probablemente, por los estragos que la Sífilis ocasionó en las tropas del Rey de Francia, obligándole a batirse en precipitada retirada, con la consiguiente desbandada de sus espantados hombres hacia Flandes, Francia, Suiza y Alemania, países en los que diseminaron la asoladora infección. Poco tiempo después apareció en Hungría y en Rusia; los marinos portugueses la llevaron asimismo a lugares distantes, como la India, China y Japón.

Otro aspecto en favor del origen americano de la Sífilis fué el carácter epidémico que manifestó en los cincuenta años si -

fermedad infecciosa, cuando afecta a una población no acostumbrada a ella, se vuelve particularmente virulenta. Tal cosa se observó con el Sarampión, la Escarlatina, la Viruela y más recientemente con la misma Sífilis, en algunas regiones descubiertas hasta hace poco en donde ha aparecido en forma epidémica, registrándose los severos síntomas que caracterizaron la enfermedad a fines del siglo XV. Las lesiones óseas fueron la regla durante estas infecciones tempranas y fué a la destrucción de los huesos a la que debió la Sífilis el nombre de Terrible enfermedad Destructiva. También las manifestaciones cutáneas fueron de un tipo severo, rara vez visto en la actualidad y al que se debió la denominación de Muerte Negra.

La Sífilis presentó pues fuerza devastadora durante los primeros cincuenta años; después fué atenuándose gradualmente, hasta llegar a colocarse ahora entre las afecciones crónicas moderadas. Quizá no existe germen patógeno que pueda hallarse presente en tan gran cantidad en el organismo humano sin causar resultados fatales, sin siquiera manifestar su existencia, como ocurre hoy en día con el *T. pallidum*, aunque todavía se registran raros casos de Sífilis maligna.

El tercer argumento en favor del origen americano de la Sífilis lo constituye el hallazgo de huesos con indudables estigmas sífilíticos en varias partes del Nuevo Mundo, desde la parte Central del sur de los Estados Unidos de Norte-América hasta los países más sureños de la América Latina.

Los Médicos de aquel tiempo carecían de denominación para esta enfermedad, que no tenía similitud alguna con las conocidas

por ellos. El curso clínico tan alevoso de la enfermedad les producía confusión: su úlcera inicial curaba prontamente, pero luego brotaba una erupción generalizada y más tarde aparecía toda clase de trastornos en diferentes tejidos del cuerpo, muchos de ellos verdaderamente serios. Los numerosos nombres en boga en aquel tiempo aludían al supuesto lugar de origen: los españoles la llamaban "Enfermedad de Hispañola"; los franceses, habiendo sido infectados por los soldados españoles, la denominaron "Enfermedad Española"; la crisis epidémica que siguió en Francia al retorno de Nápoles de los soldados de Carlos VIII, dió motivo para denominarla "Enfermedad Napolitana"; los ingleses y los turcos la llamaron "Enfermedad Francesa" y los rusos "Enfermedad Polaca": En Fiume supusieron que la contaminación había tenido origen en una prostituta llamada Margarita, por lo cual la apellidaron "Margaritizza"; para los soldados ingleses, contagiados por las indias canadienses, era la "enfermedad de Ottawa". En aquellos días se desconocía la profilaxis y como predominaran las lesiones de tipo cutáneo infecciosas, era casi inevitable el contagio extra-genital, con mayor frecuencia en las barberías, en donde se aplicaban sanguijuelas, razón por la cual se la llamó "Plaga de las barberías" o "morbus brunogallicus". Se puso de manifiesto poco después que la enfermedad se adquiría por contacto genital, designándola por tal motivo "Lúes venérea", término que aún subsiste, particularmente empleado cuando se discute la enfermedad ante pacientes a quienes la simple palabra Sífilis les causa indebido temor.

El término Sífilis fué usado por primera vez por el filósofo, poeta y médico veronés Girolamo Fracastorius, en su "divino -

bus gallicus". La etimología es incierta, pero probablemente se derive de las voces griegas que significan "puerco" y "amor", en otras palabras, "porquerizo", porque el protagonista de dicha obra era un joven adolescente dedicado a esos menesteres, llamado Syphilus. En elegantes versos compuestos al estilo de Virgilio, Fracastorius nos habla de un mítico joven que, habiendo incurrido en el enojo de los dioses por haber maldecido el tiempo, fué castigado por una repugnante enfermedad contagiosa:

Le salieron bubones horribles de mirar,
sintió extraños dolores; no pudo conciliar
por las noches el sueño.....
Por él, la enfermedad Syphilis se llamó
Y en los otros pastores la llama se prendió....

Syphilus es simplemente el paciente sobre quien el autor traza su descripción completa de la Sífilis y del tratamiento del Mercurio y del Cuayaco o Palo Santo, remedio este último de origen americano, que acompañó a la enfermedad hacia el Viejo Continente.

Tan variadas designaciones fueron usadas hasta que la Profesión Médica adoptó la de Sífilis, a fines del siglo XVIII. En 1777 William Cullen contribuyó a su adopción final, usándola en su libro.

Una de las desgraciadas equivocaciones de los antiguos autores al respecto fué la confusión de la Sífilis con la Gonorrea y durante tres siglos persistió dura controversia respecto a si era una sola o constituían dos enfermedades distintas. John Hunter creyó que cuando el "virus" se implantaba sobre una superficie mucosa producía la Gonorrea y cuando en una superficie no mucosa, desarrollaba la Sífilis. Se inoculó sobre la piel el "virus" de la Gonorrea, desarrollándose en consecuencia mani-

blemente a la presencia de la Spirochaeta pallida en el pus uretral o mejor dicho, a la presencia de un chancro uretral tomado erróneamente como Gonorrea. No fué sino hasta el siglo XIX que Ricord separó convincentemente las dos enfermedades.

Toda manifestación clínica reconocida hoy día como dependiente de la Sífilis, la debemos a la agudeza clínica de los Médicos de 1500 a 1850. Solamente la asociación de Tabes Dorsal y Sífilis no fué completamente apreciada sino hasta que Noguchi demostró las espiroquetas en los cerebros de los pacientes tabéticos, en 1913.

En 1903, Metchnikoff y Roux pudieron inocular la enfermedad a los monos y en 1905 Schaudin y Hoffman descubrieron el organismo casual. Durante este tiempo los métodos indirectos de diagnóstico fueron perfeccionados y en 1906 Wassermann, Neisser y Brock aplicaron a la Sífilis la reacción de fijación del complemento de Bordet y Gengou. Otras reacciones encaminadas hacia el mismo fin, como las de Meinicke, Kahn, Hinton, Eagle, Mazzini, etc., fueron puestas en práctica.

Es deplorable que so pretexto de los modernos métodos de laboratorio para el diagnóstico de la Sífilis se olvide en la actualidad la vieja semiología clásica de los antiguos autores y que la mayoría de los Médicos modernos creen que basta únicamente con obtener una reacción positiva en la sangre de sus pacientes para instituirles un tratamiento exento por su parte de revisiones clínicas ulteriores y haciéndoles correr los peligros de una medicación delicada, larga y onerosa, muchas veces innecesaria.

Al hacer su primera aparición en el Viejo Continente, la Sí

filia fué tomada como un "castigo divino inflingido al hombre por su lujuria", seguramente en atención a lo súbito y por la gravedad que revistieran sus accidentes, durante su florecimiento en aquella época. Así nos explicamos cómo, en un mundo en el cual imperaba la superstición y monjes y astrólogos dirigían a su sabor la conciencia humana, la primera y única medida que se tomara fue se el oficiar una misa en honor del Santo Job, implorando su clemencia como Patrono de los variolosos. Tiempo después los Médicos, haciendo a un lado su repugnancia y temor, ante la alarmante difusión que había adquirido el flagelo, tuvieron que intervenir, instituyendo lo que se llamó el "Tratamiento Racional", consistente en dieta, purgantes, sangrías, baños de vapor y cauterios en nuca, brazos, piernas, etc., creyendo de esta manera substraer el "mal" de la sangre.

MERCURIO.— Recordando a los Médicos árabes del siglo X, quienes utilizaban unguentos a base de mercurio para ciertas enfermedades de la piel, un Médico veneciano, Marcelo Cumanus, aplicó por primera vez el método de las fricciones mercuriales en la lucha contra la Sífilis, en el curso mismo de la terrible epidemia que señaló la entrada de esta enfermedad en Europa (1495). Esta medicación externa, seguida poco tiempo después por fumigaciones, fué lo único que se empleó hasta 1538, fecha en que se inició la administración por vía digestiva, predominante hasta 1867. Este período de la terapéutica anti-sifilítica está señalado por una larga lista de píldoras, entre las cuales justo será que recordemos las de Belloste y de Sedillot en el siglo XVIII y las de Dupuytren y de Ricord en el pasado.

A fines del siglo XIX entran a figurar en la lucha anti-sifi-

del presente, las intravenosas.

El mejor método de administrar Mercurio parece ser el de inyecciones intra-musculares de cualquiera de las preparaciones solubles, que tienen la ventaja de absorción, efecto y excreción rápidas, sin tendencias a formar depósitos en las masas musculares, como ocurre con los mercuriales insolubles. Otro método eficaz consiste en introducir las sales solubles directamente en el torrente circulatorio, aunque no es recomendable por la posibilidad de trombosis en los vasos, que podrían aprovecharse mejor para inyectar arsenicales.

La rápida eliminación de las sales solubles de mercurio exige visitas diarias de los pacientes al Médico, para su administración, distrayéndoles de sus ocupaciones durante un precioso tiempo, con sensible lesión de sus intereses.

Las sales solubles más usadas son: el Biclórico, el Oxicianuro y el Cianuro de Mercurio.

Los compuestos insolubles tienen la ventaja de necesitar lapsos más largos; pero en cambio, su acción más lenta y la producción de depósitos en los músculos., llegan a producir efectos acumulativos incontrolables, motivo de una intoxicación súbita, masiva, que prácticamente las ha hecho substituir por los preparados a base de Bismuto. El aceite gris, el calomel y el salicilato de mercurio en aceite fueron los principales sales insolubles empleadas.

El método antiguo de las unguentos todavía es considerado como el más efectivo y seguro de administración del mercurio. El mercurio metálico finamente dividido, incorporado en manteca de cacao. es untado en diferentes partes del cuerpo. prefiriendo las

tórax, los flancos, la superficie interna de los muslos y las plantas de los pies. Las ventajas de este método son: saturación fácil, bajo precio y la posibilidad de aplicación en ausencia del médico, pero en cambio, la necesidad de aislamiento mientras duran las uncciones, lo sucio del procedimiento (aunque este último ha sido grandemente disimulado por el método de las uncciones limpias de Colles) y la tendencia a la foliculitis, constituyen claras desventajas.

Métodos antiguos tales como la fumigación y el uso de pulverizador, no son empleados hoy día, desde que se demostró que es imposible recibir cantidades adecuadas del medicamento por inhalación.

La vía menos adecuada para la terapia mercuriar es la oral, a causa de su variable absorción y de los frecuentes trastornos -- gastro-intestinales que provoca.

Aunque no se sabe la manera de actuar del mercurio, pues su acción germinada in vitro exige dosis mortales para el hombre y para los animales, se cree que es capaz de inhibir el desarrollo de las espiroquetas, según algunos autores o de aumentar la resistencia de los tejidos a la acción de las mismas, según otros.

La eliminación del mercurio se verifica por dos vías: la digestiva y la renal, en proporciones de 45% y 55% respectivamente lo que nos explica fácilmente la gran cantidad de trastornos digestivos y las graves lesiones que produce en los emunctorios renales.

Las complicaciones gastrointestinales fueron muy frecuentes, en tanto la vía digestiva fué la más usada. Se les atribuía a una acción irritativa local, manifestándose por diarrea severa,

hasta con perforaciones.

Las complicaciones renales pueden ir hasta una nefritis aguda, con todo su cortejo de graves manifestaciones. Los casos de muerte por intoxicación mercurial se debieron usualmente a complicaciones gastro-intestinales o renales.

Entre las complicaciones menos graves de la terapéutica mercurial se citan la salivación intensa; la estomatitis y la gingivitis, con su línea característica en los bordes de las encías.

La principal indicación para el uso del Mercurio, correspondía a los pacientes que tenían intolerancia a los preparados arsenicales, en la época de estos últimos. El tratamiento utiliza a la vez la acción germicida del Bismuto y la resistencia que da a los tejidos el Mercurio. En los casos de intolerancia al bismuto, el mercurio puede reemplazarlo asimismo y acompañar su acción a la de los arsenicales.

Los pacientes que vivían lejos de los Médicos podían hacer uso de las fricciones. Algunos pediatras todavía las emplean en el tratamiento de la Sífilis congénita. En los viejos o en los enfermos de sífilis cardíaca o hepática severas, en quienes por tales motivos están contraindicados los compuestos de Arsénico o de Bismuto, se iniciaba el tratamiento con el Mercurio por la ruta digestiva.

Desde el descubrimiento de la Penicilina y de sus maravillosos efectos contra la Sífilis, el Mercurio, despalazado ya por el Arsénico y el Bismuto a un tercer plano, ha sido relegado a puesto de menor importancia todavía en el campo de la Sifiloterapia.

YODO.- A mediados del siglo pasado, un médico de Dublin, Wallace, inició la terapéutica yodada anti-sifilítica,. Después -

rios y contribuyó a popularizar su uso. Primeramente se utilizó el Yoduro de Potasio; después el de sodio, así como las albúminas y aceites yodados, por ser menos tóxicos que el primero; pero en vista de su acción anti-sifilítica menor, pronto se abandonaron, quedando únicamente en pié el Yoduro de Potasio más tóxico, es cierto, pero más activo.

Entre las manifestaciones de intoxicación o de intolerancia más frecuentes de los yoduros contamos las siguientes: el sabor, la coriza y el acné yódicos. Otros menos comunes son: dolores neuralgiformes, edema de la cara y delirio,. Estos trastornos eran fáciles de dominar y no obligan al Médico avisado a interrumpir el tratamiento; más había también otros, felizmente excepcionales, terribles en sus consecuencias: el edema del pulmón y el laríngeo, trágico al no recurrir a la traqueotomía en tiempo oportuno. Es interesante hacer notar que en ciertos sujetos hacían estallar estos accidentes las dosis mínimas, debiendo entonces achacarlos más a una idiosincrasia individual que no a efectos de la toxicidad del medicamento, tanto más cuanto que los mismos enfermos sufrían sin novedad dosis mucho mayores.

Como ya lo dijimos, el Yoduro de Potasio es el único preparado yodado que entra actualmente en la terapéutica anti-sifilítica. Desgraciadamente obra sólo sobre las manifestaciones locales del terciarismo, en las que su acción es en verdad maravillosa. En cambio contra los accidentes primarios, secundarios de la enfermedad, su efecto es poco menos que nulo. Así, puede ser comparado y superar acaso, en ciertas ocasiones, la acción de los arsenicales o la del bismuto. En la época actual la gran mayoría de los Sifilólogos lo han abandonado. Alguno que otro solamente lo uti

El Yoduro de Potasio contiene 75% de Yodo y es administrado en solución o en píldoras queratinizadas. La primera en agua - destilada o mejor en jarabe de cortezas de naranjas amargas, pa - ra disimular su sabor desagradable, a dosis que requerían corrien - temente 10 a 20 gramos diarios.

ARSENICO.- No fué sino hasta 1910 que se logró el primer ade - lanto verdadero, después de 400 años de titánica lucha librada - contra la Sífilis. Erlich, gloria y honra de la Ciencia Médica, tras de 606 agobiadoras experiencias sobre el Atoxil, descubrió al fin el Arsenobenzol. A esta droga le dió el nombre de "Salvar - sán", pues creyó haber encontrado la salvación de la humanidad - del azote de la Sífilis. Neutralizada con hidróxido de sodio, - fué inyectado primeramente en los glúteos; pero esto produjo fuer - tes dolores y reacción local, que a menudo terminó con la forma - ción de escaras. Para evitar estas desventajas, se estableció - pronto el método endovenoso, el cual demostró inmediatamente su - mayor efectividad.

La Arsfenamina produjo tan milagrosos resultados sobre la Sí - filis temprana que despertó considerable entusiasmo aún en la -- mente de los escépticos. Algunos, no obstante achacaron a la Arg - fenamina, al igual que a las sales de Mercurio, efectos tóxicos, tales como atrofia del nervio óptico y otros trastornos nerviosos, debidos indudablemente a la misma enfermedad. La poco y difícil neutralización del medicamento indujo a Erlich a proseguir sus - experiencias, llevadas hasta encontrar el famoso "Neosalvarsán" o 914, mucho más soluble y considerablemente menos tóxico: que la - Arsfenamina.

El compuesto arsenical más efectivo es aún la Arsfenamina ori -

mento no puede ser purificado por los métodos químicos conocidos hasta la fecha y por consecuencia algunas impurezas que no pueden ser descartadas le acompañan siempre, aumentando su toxicidad.

Se ha demostrado que no todos los productos denominados "Neosalvarsán", poseen las mismas facultades terapéuticas, aun proviniendo de la misma Casa y obtenidos por idénticos procedimientos, por lo que se aconseja administrar a los pacientes series de distintas "hornadas" o mejor aún, de distintas casas, a fin de que no reciban un producto que pueda ser tóxico, sin tener propiedad terapéutica alguna.

Un compuesto arsenical al cual se le concede mucho valor en el tratamiento de la Sífilis nerviosa es la Arsfenamina Argéntica; pero tiene la desventaja de provocar frecuentemente intoxicaciones por las sales de plata. Más usada hoy en día es la Neocarsofenamina Argéntica, que representa una combinación molecular de la Arsfenamina Argéntica con la Neocarsofenamina.

Un compuesto arsenical aplicable por vía intra-muscular es la Sulfarsfenamina, conocida en Europa como Myosalvarsán. Contra la ventaja de ser bien tolerado por los niños están los accidentes que produce, como púrpura hemorrágica, hemorragias y encefalitis hemorrágicas, que restringen su uso en los adultos, mientras la administración en los niños se ha vuelto innecesaria por la eficacia del Sulfonato de Bismuto Arsfenamina (Bismarsen),.

Una de las más recientes adiciones a la familia de los arsenicales es el Trisodarsán (Sulfonato de Arsfenamina trisódico) estudiado por las vías intra-muscular e intra-venosa en los tratamientos de Sífilis adquirida de tipo temprano. Los reportes han sido favorables para el uso rutinario de esta droga, pero sus -

mismos experimentadores aconsejan ulteriores investigaciones clínicas.

Tratando de eliminar las desventajas en el tratamiento de los arsenicales, han creado los experimentadores un compuesto de Sulfonato de arsfenamina con bismuto, que puede administrarse por vía intra-muscular y es conocido en el mercado con el nombre de Bismarsén, ya lo dijimos.

Habiéndose demostrado que una parte de las arsfenaminas actúa sobre las espiroquetas en el organismo humano en forma oxidada, lógico era pensar que la inyección de un arsenóxido tendría mucho más valor y menos toxicidad, porque se podría regular la dosis exacta en el cuerpo.

Erlich había experimentado con un producto de oxidación de la arsfenamina o arsenóxido, reduciéndole grandemente su toxicidad. Actualmente la Casa Parke-Davis & Co. lo fabrica con el nombre de Mafarside o Mafarsen. Este se ha vuelto el arsenical preferido en todas las formas de la sífilis, excepto en la Neurosífilis, sin tomar en cuenta la fase de la enfermedad ni el plan de tratamiento empleado. El mafarside se ha usado clínicamente desde 1932; es un arsenical orgánico trivalente (conocido químicamente como Clorhidrato del Óxido de meta-amino-para-hidróxifenilarsina) que contiene 31% de Arsénico. En la actualidad se llama oficialmente Clorhidrato de Oxofenarsina. En forma desecada, el Mafarside es estable; en contacto con huellas de humedad y aire, su color cambia muy lentamente del blanco al gris o café.

La forma en que se suministra en ampollita para uso clínico, el Mafarside es fácilmente soluble en agua destilada para formar una

arsenicales orgánicos, arsenóxico, está presente en la solución de Mafarside de tal manera que su efecto sobre los treponemas es rápido.

Otro preparado que tiene como el anterior la ventaja de oxidarse en vitro, muy usado en nuestro país, es el Clorhidrato de diclorofenarsina o Arseclor, que contiene un 26% de arsénico, es decir, 3% menos que el Mafarside, por lo cual es menester administrar dosis ligeramente mayores. Por lo demás no difieren ambos medicamentos.

Uno de los compuestos arsenicales pentavalentes, el Acetarsono, preparado también por Arlich, tiene la ventaja de administrarse por la vía oral. Olvidado durante mucho tiempo fue restablecido nuevamente en la terapéutica, en el lugar que le corresponde, por Fournneau, en 1921. El acetarsono tiene un indiscutible valor en el tratamiento de la sífilis congénita temprana, pero no se puede emplear como profiláctico, a causa de los peligros e incertidumbres que encierra.

Otros de los compuestos arsenicales pentavalentes, la Triparsamida, ofrece la ventaja de influir grandemente en la Sífilis-nerviosa, principalmente sobre la parálisis del mismo origen. Tal efecto parece ser debido a que atraviesa las meninges con suma facilidad. La diferencia de mayor penetración con la arsfenamina se debe posiblemente a la estructura de sus moléculas, pues la Arsfenamina es un coloide y la Triparsamida es un cristaloides. Se supone que este último medicamento adquiere mayor acción espiroquetica en el sistema nervioso, al combinarse con los agentes químicos del líquido céfalo-raquídeo.

Indudablemente la terapéutica arsenical tiene contra la sífi-

lis efectos maravillosos, pero se ha visto ensombrecida por sus complicaciones en una gama completa, desde las más sencillas, - que pueden considerarse inocuas, hasta las más graves y aun -- mortales. Pueden catalogarse en tres grandes grupos, a saber: las originadas por las drogas propiamente dichas, las que pro - vienen de defectos en su preparación o administración y las que corresponden a cada paciente en particular.

Dijimos anteriormente que los arsenicales son preparados im - puros y que ciertas sustancias dañinas no pueden substraérseles por los métodos actuales, como la recristalización; por otra par - te, la entrada de aire en la ampolla de Arsfenamina o de Neoars - fenamina produce una substancia excesivamente tóxica, peligro que no ha podido ser evitado aún. Los métodos para purificar los ar - senicales han mejorado mucho, de los tiempos de Ehrlich a esta par - te; pero todavía no se ha logrado obtenerlos puros. Los distin - tos fabricantes emplean diferentes procedimientos; pero aunque - fábricas y métodos sean los mismos, los resultados son desiguales, dando reacciones distintas aún en un mismo enfermo.

El tratamiento intensivo de la Sífilis por los arsenicales, - aunque de un gran valor desde el punto de vista de salubridad pú - blica, produce mayor porcentaje de complicaciones desagradables que el tratamiento rutinario, por lo cual los esfuerzos de los - investigadores se han encaminado hacia disminuir esta mayor inci - dencia. Sus trabajos se han visto coronados por el éxito, al des - cubrir que algunos ácidos orgánicos, como el ácido ascórbico, dis - minuyen la acción tóxica de la Neoarsfenamina, sin disminuir su efecto espiroquetícida. Un activo ingrediente extraído de la -- cáscara y del jugo del limón (methyl calcone de hesperidina) po -

tegiendo así contra las hemorragias locales, factor muy importante en las encefalopatías hemorrágicas.

El segundo elemento causal de las reacciones a los arsenicales son: la falta de técnica en la administración de las drogas; la neutralización impropia de la Arsfenamina original, las fuertes concentraciones; el uso de agua destilada que contenga materias proteicas o las inyecciones demasiado rápidas, son responsables de muchos accidentes.

El tercer factor, el paciente mismo, sobre todo en los aprensivos y nerviosos, presenta un verdadero problema que, dada la delicadeza de la técnica actual, va desapareciendo poco a poco. Las inyecciones deben aplicarse a enfermos en ayunas, por que cuando tienen el estómago lleno, sufren de reacciones, con mayor frecuencia del tipo gatro-intestinal; y por último, existen factores inherentes a cada enfermo que no pueden ser eliminados: individuos que presentan una idiosincrasia a cualquiera de las drogas empleada, están propensos a sufrir accidentes debido a hipersensibilidad dérmica, epidérmica o de cualquier otro tejido.

Es deplorable la tendencia a desechar la terapéutica de las Arsfenaminas ante cualquier manifestación inesperada, pero ello no significa que tengamos que pasar inadvertido el menor síntoma que indique un trastorno de origen arsenical. Si alguna duda existe, el Médico general deberá asesorarse del especialista, a quien no se le planteará un problema de fácil solución, sino una tremenda disyuntiva: si el paciente no continúa el tratamiento tan intensivo y continuo como es necesario, se le priva de su oportunidad de curación; y si, al contrario, se sigue el tra-

quizás más grave.

Las complicaciones arsenicales pueden catalogarse en dos grandes grupos, a saber: las locales y las generales.

Las reacciones locales son causadas por defectos técnicos. La inyección paravenosa aun de una pequeña cantidad de Arsenobenzol o de Neoarsenobenzol, por ejemplo, provoca intenso ardor inmediato, sensación de quemadura, fuerte dolor y necrosis que puede necesitar varios meses para curar. Estos mismos medicamentos, -- cuando son inyectados con mucha rapidez, ocasionan calambres dolorosos del brazo; en cambio, cuando se utilizan los arsenóxidos esta misma rapidez es necesaria, para evitar dichas molestias. -- Con los compuestos de arsfenamina hiperneutralizados puede originarse una tromboflebitis, aunque en algunos individuos ésta complique el tratamiento a despecho de la perfecta fabricación de la droga.

Las reacciones generales son de tres órdenes, según el tiempo de su aparición: inmediatas, retardadas y tardías.

Las inmediatas son generalmente del tipo nitritoide y aparecen en el curso mismo de la inyección. Algunas son motivadas por defectuosas preparaciones o mal estado del medicamento, tal como una Arsfenamina no neutralizada o ya oxidada.

Las crisis nitritoides típicas son muy frecuentes entre los trastornos causados por la terapia arsenical. Contamos como de mayor gravedad el edema y la embolia pulmonares. Las crisis deben su nombre a la similitud que guarda su sintomatología con la provocada por inhalación del Nitrito de Amilo. La reacción se anuncia comunmente por un enrojecimiento de la cara y de la nuca del enfermo o por una sensación de ansiedad o desasosiego; respi

pulso se vuelve filiforme y el enfermo suele caer en el coma. Aunque la recuperación es la regla, la angustiosa sensación de -- muerte inminente es tan terrible que hace huir del tratamiento a la mayoría de las personas que la sufren. Se supone que con la arsfenamina original se producía una trombosis de los capilares y con los compuestos derivados de ella, un shock coloidal, acusándose a ambos fenómenos como causantes de la reacción nitritoide. Para evitarla es conveniente estar seguros de la calidad de la droga y de que la solución disponible sea de reciente preparación. Llenadas estas condiciones, se hará la inyección lentamente, recomendación que no reza con los arsenóxidos, con los cuales nunca se han observado las crisis nitritoides; tales drogas oxigen, al contrario, inyecciones rápidas, para prevenir los calambres dolorosos. El edema y la embolia pulmonares se anuncian por súbito dolor y opresión torácicos, seguidos inmediatamente de muerte o de signos de neumonía o de bronconeumonía, según la magnitud y el número de las embolias. Felizmente estos trastornos pavorosos son poco frecuentes y se pueden prevenir, observando las recomendaciones ya apuntadas al referirnos a la crisis nitritoides.

El advenimiento del método intensivo, gota a gota, se acompañó de una nueva complicación, que durante algún tiempo fué un enigma para los científicos sifilólogos. Se manifestaba con reacción febril de 38 a 39 grados centígrados, iniciada desde 30 minutos a una hora después de la última inyección de esta clase, con escalofrío, dolor de espalda y de los miembros inferiores, cefalea, náuseas, vómitos y diarrea. La fiebre persistía de 8 horas a 3 días, pero los últimos síntomas a veces duraban hasta una semana. Stø-

hule utilizados para el gota a gota eran los responsables. Posteriormente la compañía Goodrich, analizando al proceso empleado para la fabricación de sus productos de hule encontró que estos encerraban un exceso de compuestos azufrados, necesarios para su vulcanización. Para soslayar esta complicación, el mismo Stokes recomendó sumergir el tubo de hule durante la noche anterior a su uso en una solución al 5% de Hidróxido de Sodio, teniendo cuidado de que el líquido entre en íntimo contacto con toda la superficie interior de este artefacto.

Las complicaciones gastro-intestinales pueden formar parte del cortejo de una crisis nitritoide, pero comunmente aparecen de dos a doce horas después de la inyección: consisten en malestar general, náuseas, vómitos, diarrea y una elevación de temperatura de 38 a 39 grados centígrados. Los síntomas persisten generalmente pocas horas, pero pueden durar varios días. La causa más común de las reacciones gastro-intestinales consiste en que el estómago se encuentra lleno en el momento de la inyección o en ingerir alimentos poco tiempo después de ésta.

Por último y catalogadas como complicaciones tardías de la terapéutica arsenical, existen numerosas y variadas reacciones a las que nos referiremos brevemente, algunas relativamente inocuas y otras, al contrario, serias y aún fatales.

Mencionaremos en primer término las reacciones cutáneas, que son muchas y de muy diferentes caracteres. Son condicionadas por una hipersensibilidad dérmica o epidérmica, ya sea a la droga misma o a cualquier toxina o alérgeno formados en el cuerpo. El Herpes Simple ocurre generalmente en los pacientes que padecen de fiebre; no tiene mayor significación, ni obliga--a interrumpir

el tratamiento. El Herpes Zoster, que a veces ha aparecido en individuos sometidos al efecto de los arsenicales, no ha podido ser incluido entre las complicaciones de éstos, pues la mayoría de los autores se preguntan si será o no un tipo diferente del ordinario de Herpes Zoster, ocasionalmente coincidente con la administración de las arsénicas. La Urticaria y el Edema Angioneurótico, con signos de crisis nitritoide o sin ellos, no tienen consecuencias graves, por más que el segundo se acompañe en raras circunstancias de signos alarmantes de edema cerebral. Ceden pronto a las inyecciones de Epinefrina y el tratamiento puede continuarse sin mayores riesgos.

El Eritema del Noveno día, de Millian, es una erupción generalizada, en ocasiones escarlatiniforme, probablemente motivados por una infección focal pre-existente, exacerbada por la medicación arsenical. Su tratamiento consiste en reposo en cama, alcalinización y glucosa en solución hipertónica, por la vía endovenosa. Empero, desde que se demostró que la Dermatitis Exfoliativa o cualquiera otra complicación seria puede seguir a un Eritema del Noveno Día, considerándose este último como precursor de aque-
llas, es prudente interrumpir la terapia con arsénica o neoarsénica, aconsejándose en tales casos tantear con cautela el Mafarside o mejor aún desechar todo compuesto arsenical y substituirlos por Penicilina. Las erupciones purpúricas, a pesar de presentarse usualmente con modalidad moderada, son también una contraindicación absoluta de ulterior administración arsenical, en particular de la sulfarsénica, dado que tales erupciones pueden ser signos anunciadores de más graves discrasias sanguíneas.

por hemorragias de las encías y por erupción purpúrica generalizada; en las mujeres puede iniciarse por una severa hemorragia-uterina. El recuento de las plaquetas desciende a cifras extremadamente bajas y la anemia en general es de tipo grave. En la segunda, los primeros síntomas son una faringitis ulcerativa y fiebre elevada, seguidas de extensas necrosis de la boca y de la garganta e inflamación de los ganglios cervicales, con edema de la nuca; el examen de la sangre revela una marcada pobreza de leucocitos, que pueden llegar a cifras tan bajas como 100 por milímetro cúbico, siendo característica de este trastorno una neutropenia relativa o absoluta; en casos muy graves hasta pueden resultar ausentes los granulocitos. La tercera discrasia -- sanguínea aparecida como complicación de la terapia arsenical, -- la Anemia Aplástica, causa el 5% de las muertes post-arsenicales. Una moderada hemorragia gingival, ligera epistaxis o hemorragia-uterina en las mujeres, son los prodromos de esta gravísima complicación. Después hay profusas hemorragias de las mucosas, purpuras cutáneas, fiebre continua, elevada y angina necrótica. El pronóstico es sombrío desde el principio y los pocos pacientes -- que sobreviven al quinto día rara vez llegan a la recuperación completa.

El arsénico es un tóxico eminentemente hepato-tropo positivo; afortunadamente, la lesión del hígado es muy rara con los compuestos arsenicales empleados en sifiloterapia, aunque cuando ocurre puede adquirir caracteres de suma gravedad. Stokes divide el alcance hepático por los arsenicales en tres formas: la hepatitis temprana, aguda, que se inicia a los pocos días o aun horas después de la primera o subsecuente inyección. la tardía o retarda-

da, que puede desarrollarse durante el curso de un tratamiento o semanas o meses después de su terminación; y la atrofia amarilla aguda, que comúnmente tiene también su principio en fecha tardía con respecto al tratamiento. La primera es siempre benigna y su único síntoma es la ictericia, la recuperación es la regla. La segunda tiene un pronóstico algo reservado, pues si su curación como regla tiene lugar en seis semanas a tres meses, algunas veces degenera en atrofia amarilla aguda, de curso mortal fulminante, sea a continuación de la hepatitis arsenical tardía o independientemente de ella.

La lesión esencial de las arsfenaminas sobre la célula hepática es desconocida. Antiguamente existía la tendencia a achacarle a las arsfenaminas toda ictericia que se presentara en pacientes sometidos a tratamiento con dichas drogas; hoy día se ha demostrado, como ya lo dijimos arriba, que la verdadera injuria hepática debida a ellas es providencialmente rara. No toda ictericia en un sífilítico bajo tratamiento con arsfenaminas es debida a éstas y es deplorable por lo mismo que muchos médicos suspendan definitivamente el tratamiento al aparecer la ictericia, sin seguir otras investigaciones. Otras muchas causas de ictericia deberán descartarse antes de privar a un enfermo de tan buen tratamiento.

Otra de las complicaciones de la terapia antisifilítica con arsfenaminas es la encefalitis hemorrágica, desgraciadamente mortal aunque muy poco frecuente. Al igual que la Púrpura sigue a las inyecciones de sulfarsfenamina o de Neosulfarsfenamina. El síntoma inicial es un dolor de cabeza muy fuerte; el enfermo se

A la autopsia se encuentra edema del cerebro con múltiples hemorragias diseminadas. Debido a su extrema rareza y a su curso fulminante, esta complicación se diagnostica solo en la mesa de autopsias. Hemos de hacer constar que la encefalopatía Hemorrágica se había vuelto muy frecuente en época relativamente reciente, cuando el tratamiento rápido con arsénico se puso en boga.

Esta clase de terapéutica, no obstante hacer uso del Mafarsi de, menos tóxico que la Arsfenamina o la Neocarsfenamina, es responsable, sin embargo, del 1% de las encefalopatías Hemorrágicas aparecidas en todos los enfermos sometidos a este método de tratamiento, en contraste con el 1 por 27.500 que da el método rutinario (Moore).

Por último, señalaremos la ambliopía tóxica, muy común cuando se utiliza la Triparsemida. Cuando va por la quinta inyección - el enfermo se queja de visión borrosa o como si una nube cubriera sus ojos. Aunque se interrumpa el tratamiento, estas molestias tardan hasta varios meses para desaparecer. A la primera indicación del paciente con respecto a estos síntomas debe interrumpirse la terapia con la Triparsemida, so pena de daño irreparable del nervio óptico.

A excepción del Acetarsono, que utiliza la vía digestiva y de la Sulfarsfenamina, el Acetylarsan y el Bismarsén, que pueden introducirse en los músculos, los demás compuestos arsenicales solamente podrán ser administrados por la vía endovenosa.

Todo enfermo de Sifilis y que no adolezca de impedimento constitucional alguno, tal como edad avanzada o lesiones demasiado graves de sus órganos internos, constituyen una indicación para-

nico está especialmente indicado en la Sífilis temprana con lesiones infecciosas, por su maravilloso efecto espiroqueticida, superando en tales circunstancias únicamente por la penicilina. Las arsfenaminas destruyen las espiroquetas superficiales en 8 a 24 horas, volviendo de esta manera no contagiosos a los sujetos capaces-- de transmitir la enfermedad. Como a nadie se le escapa, este hecho es de suma importancia desde el punto de vista sanitario. Los arsenicales son también importantes en otros aspectos de la sifiloterapia, superiores al Bismuto, al Mercurio y al Yoduro de Potasio; pero, por desgracia, debido a su mayor tendencia a permitir recaídas, no deben emplearse solos, sino en combinación con cualquiera de los metales pesados previamente citados: tales combinaciones son mucho más eficaces y las recaídas son menos frecuentes.

BISMUTO.- Hace como un siglo que Balcer se preocupó por introducir el Bismuto en la terapéutica anti-sifilítica, pero sin mayor éxito debido a la gran toxicidad de la droga que él empleó, el citrato de Bismuto Amónico. En 1916 Robert y Sauton recomendaron el tartrobismutato de sodio en vista de sus exitosas experiencias en conejos. Pero no fué sino hasta 1920 que se demostró plenamente el eficaz poder espiroqueticida de este metal pesado, cuando los franceses Sazerac y Levaditi utilizaron el Tartrobismutato de Sodio y potasio en los seres humanos, comprobando a su vez su menor toxicidad relativa. Ellos lo emplearon por vía intraglútea y desde entonces viene usándose con marcado beneficio, relegando a un tercer lugar al Mercurio.

Sería cansado citar los innumerables compuestos de Bismuto, que han sido lanzados al mundo desde la introducción de la dro

ga en Sifiloterapia. De los centenares de preparados bismúticos mencionaremos únicamente los principales, clasificándolos de acuerdo con su solubilidad.

10.- Preparaciones solubles de Bismuto. Estas pueden dividirse en solubles en el agua, en aceites o en medios especiales, tales como el Ethylene Glycol y el Propylene Glicol. Entre las primeras tenemos el Tartrato de bismuto sódico-potásico, en solución glucosada al 10% (Bismosol, Merck & Co.), el Tartrato sódico de bismuto, en solución de sucrosa al 50% (G.D.Searle & Co.); y el Tioglycolato sódico de bismuto (Thiobismol, Parke, Davis & Co.), entre las segundas citaremos el Camphocarboxilato básico de bismuto (Bismocymol, Abbott.Laboratories), y entre los últimos, el Yodobismutito de Sodio en Ethylene Glycol (Yodobismitol, Squibb, Gutter) y el Yodobismutato de Sodio en solución acuosa al 50% de Propylene Glycol (Solución Bisminol, Squibb, Gutter, Lilly).

Al principio de la era bismútica fué muy usado, particularmente en Francia, un preparado soluble en agua destilada; el Hidróxido de Bismuto.

De los compuestos de bismuto mencionados arriba el thio-bismol y el Yodobismitol figuran entre los más empleados por los Médicos que se dedican a tratar la Sifilis en la actualidad. El primero está indicado cuando se desea alcanzar altos niveles sanguíneos en corto tiempo, administrándolo por inyección diaria a la dosis de 0.20 grs., para adultos, no debiéndose usar en lactantes, ni en niños muy pequeños. Emplease alterna o concurrentemente con arsénicales, pero en este último caso la dosificación del Thio-bismol deberá hacerse con mayor precaución que cuando se le alterna con arsénico,. El Yodobismitol posee las mismas ventajas que el an

gan a intervalos mayores debido a que su eliminación es un poco más retardada. Este carácter lo coloca en posición ventajosa - con respecto al Thio-bismol, pues por esto son suficientes dos inyecciones semanales para conseguir la misma concentración sanguínea que proporcionan tres de cualesquiera de las preparaciones solubles en agua.

2o.- Preparaciones insolubles de Bismuto. Las más caracterizadas de este grupo son el Subsalicilato de bismuto en suspensión en aceite de cacahuete (Parke, Davis & Co., Abbott Laboratories) y el Tartrato potásico de bismuto, suspendido también en aceite de cacahuete (Abbott Laboratories).

La tasa de eliminación de las sales insolubles de Bismuto es naturalmente más baja que la de los compuestos solubles, por tal motivo puede mantenerse una concentración sanguínea útil durante más tiempo, alargándose así el intervalo entre las inyecciones a una por semana. Para mejor beneficiarse de esta magnífica arma terapéutica hay que hacer constar que no se podrán acortar los intervalos más de una semana por el peligro de sufrir una acción tóxica acumulativa.

Debido al amplio margen de seguridad entre la dosis terapéutica y la dosis máxima de tolerancia, la administración del Bismuto es rara vez seguida de manifestaciones tóxicas. Sus complicaciones son mucho menos frecuentes y severas que las ocasionadas por el Arsénico o el Mercurio. Los compuestos insolubles son molestos por su tendencia a concretarse en una masa dura, en el fondo del recipiente que los contiene y la dificultad con que se vuel-

reposo. Algunas casas productoras, como la Parke, Davis & Co., - han obviado esta dificultad agregando a sus productos Parafenol, agente disgregante y germicida, que vuelve fácil la resuspensión, no obstante el tiempo que permanezcan en reposo. De esta manera se han vuelto infrecuentes el dolor en el lugar de la inyección y los abscesos estériles.

La inyección accidental de cualquier preparado bismúrico intraarterial da origen a intenso dolor, palidez de la región y una erupción purpúrica en el mismo lugar, volviéndose éste adematoso y en el centro de la lesión puede formarse una escara. La entrada de la inyección en una vena es una complicación muy seria, seguida de embolia pulmonar y de envenamiento bismúrico. En el primer accidente el enfermo es poseído de gran opresión torácica, con tos violenta y abundante expectaración; puede caer en shock e ir hasta la muerte. En el segundo, aparece extensa erupción cutánea hemorraágica, estomatitis, nefritis y bronconeumonía, que pronto llevan a un desenlace fatal. Afortunadamente cuando se sigue la técnica de poner la aguja sola y luego aspirar antes de inyectar el medicamento estos terribles accidentes no se verán ocurrir. En contados pacientes que reciben bismuto aparece una línea color gris azulado en el borde de las encías, que felizmente no tiene la significación correspondiente a la debida al envenenamiento por el plomo o por el mercurio; en general ni es acompañada de estomatitis. Solamente en las personas que adolecen de piorrea puede el bismuto producir gingivitis y estomatitis de alguna gravedad.

La "Gripe Bismútica" es una compleja e interesante reacción general motivada en algunos individuos que reciben bismuto, confundida frecuentemente con una infección intercurrente. A cada

inyección se manifiestan maléstar general, ligera fiebre y dolores de los huesos y de las articulaciones. Si persisten deberá interrumpirse la terapia bismútica.

Las reacciones cutáneas medicamentosas debidas al bismuto son extremadamente raras. Cuando ocurren toman la forma de la pityriasis rósea o del tipo urticarial, aunque a menudo se ha señalado la neurodermatitis exudativa al principio de una serie de bismuto. Tales lesiones cutáneas curan lentamente, con la sola interrupción de la administración de dicho metal, pudiendo tener la seguridad de que cuando este se reanude no reaparecerán tales dermatosis. Esto último hace aparecer al bismuto no como la causa en sí de las complicaciones mencionadas, sino como un precipitador de las mismas a través de su acción sobre algún órgano interno, tal vez el hígado.

El bismuto es inferior al arsénico en el tratamiento de la Sífilis; pero debido a su toxicidad muy inferior y a su verdadero efecto espiroquetida, ha conquistado en cambio un lugar superior al del mercurio, siendo por los motivos antes dichos el coadyuvante ideal de las arsfenaminas en la sifiliterapia. En los intervalos entre las series de arsfenaminas, el bismuto mantiene inhibidos los gérmenes y fortalece a la vez las defensas orgánicas. Nunca deberá usarse solo, excepto para una prueba terapéutica. Es a veces empleado en combinación con el mercurio, cuando existe intolerancia o resistencia a las arsfenaminas o cuando arsfenaminoterapia esté contraindicada en determinadas personas, ya señaladas al hablar del arsénico. En cuanto a la preparación que se deba emplear, dependerá del estado de la enfermedad

Cuando se trate de la sífilis temprana o del sistema nervioso central, se usarán las soluciones acuosas, asociadas en el último caso de grandes inyecciones intra-venosas de Yoduro de Potasio, como tratamiento preparatorio. En la terapéutica rutinaria, sin embargo, no existe razón para preferir los compuestos solubles a los insolubles; teóricamente la mayor absorción y su más rápida eliminación son una ventaja para aquellos; pero en cambio la necesidad de darlos a intervalos más frecuentes y su mayor costo hacen su empleo desaconsejable. Por lo que va dicho, al no existir indicación especial para las sales solubles, las insolubles serán preferidas para el uso general. Desde el punto de vista de la práctica clínica, el grado de reacción local y el precio de la droga son factores determinantes; por tales razones el subsalicilato de bismuto finamente dividido y suspendido en aceite de cacahuete es una preparación excelente.

PENICILINA.— La penicilina fué descubierta por el Profesor Alexander Fleming mientras practicaba exámenes de rutina de cultivos de estafilococos variantes en placas, en su laboratorio del Inoculation Department del St. Mari' s Hospital, de Londres. Notó en algunas placas que "alrededor de una gran colonia en que un hongo había contaminado los cultivos, las colonias de estafilococos se volvían transparentes, siendo evidente que estaban sufriendo un proceso de lisis". Fleming dice que la colonia de hongo se presentaba como una masa blanca cubierta por un vello que crecía rápidamente y esporulaba a los pocos días, tomando el centro un color verde obscuro. A los cuatro o cinco días aparecía un color amarillo, a veces rojizo, que se confundía en el me



dio de cultivo. Alrededor de la colonia había una zona despejada, de anchura uniforme, dentro de la cual no se desarrollaban estafilococos. La experiencia con cultivos de este hongo en serie puso de manifiesto que el caldo en el cual se desarrollaron tales organismos a la temperatura del ambiente había adquirido propiedades inhibitorias, bactericida y bacterioclítica marcadas.

El informe de Fleming continúa: "Según su morfología, este organismo es un penicillium y todas sus características le dan semejanza al *P. rubrum*. Biourge (1923) afirma que jamás ha encontrado *P. rubrum* en la naturaleza, aunque si es un "animal de laboratorio". Este penicillium se presenta con cierta frecuencia en el aire del laboratorio". El examen de ocho cepas dió como resultado que una sola de ellas era productora de substancia inhibidora y que ésta tenía las mismas características que las del cultivo contaminado. Fleming empleó por esto la denominación de penicilina para designar "el filtrado de un cultivo, en caldo, del penicillium particular que nos ocupa."

No obstante, un examen de este organismo efectuado por Thom, a solicitud de Glutterbuck, puso de manifiesto que no se trataba de *Penicillium rubrum*, como lo había supuesto Fleming, sino de una cepa íntimamente relacionada con el *Penicillium notatum* Westling, en la serie de *Penicillium chrysogenum* Thom. Fleming comunicó que la penicilina contiene un agente inhibidor de los gérmenes, que es muy activo contra el *Streptococcus pyogenes*, neumococo, estafilococo, gonococo y meningococo, siendo menos activo contra el *Corynebacterium diphtheriae* y el *Bacillus anthracis*. No ejerce efecto alguno sobre los grupos coli y tífico y otros gér-

mophilus Influnzae y cocos Gram negativos de la boca. Estas observaciones fueron confirmadas por Clutterbuck y sus colaboradores.

Fleming demostró que la toxicidad de la Penicilina cruda, inyectada a animales, es muy baja y que no obstante inhibir totalmente el crecimiento de los estafilococos in vitro, no trastorna la función leucocitaria.

El primer uso que hizo de la Penicilina Fleming fué en el aislamiento del Hemophilus influenzae y otros organismos insensibles a dicha substancia, utilizando el filtrado para inhibir los gérmenes contaminantes,. En esta forma se le hizo posible aislar el bacilo de Pfeiffer en cultivos hechos con material nasofaríngeo en tanto fueran tratados por la penicilina.

Fleming observó también que todo organismo sensible a la penicilina es, en casi todos los casos, insensible a la telurita y viceversa. Combinando la penicilina y el telurito de potasio pudo aislar el enterococo, que es insensible a ambos.

Ya en 1929 opinaba Fleming, que la penicilina sería útil para la aplicación local en las heridas; siendo atóxica y no irritante sería un agente bactericida eficaz inyectada en áreas infectadas con microorganismos sensibles a su acción.

Durante diez años se mantuvieron en el olvido las sugerencias de Fleming.

El interés sobre la penicilina como agente antibacteriano fué despertado de nuevo por el interés mismo de los investigadores de Oxford en el antagonismo microbiano. Los estudios sobre la lisozima, una poderosa substancia antibacteriana natural, culminaron

en su purificación y en su identificación como una enzima o enzimo desintegrador o transformador de los carbohidratos. Durante el curso de estas investigaciones se puso de manifiesto la escasez de conocimientos en relación con las propiedades químicas y biológicas de las sustancias antibacterianas producidas por microorganismos. En ese entonces se creyó que el mecanismo de acción de los efectos antagónicos era similar al de los encimos, pues ya lo habían probado con la lisozima. El antagonismo mostrado por la penicilina en contra el estafilococo en las placas de los cultivos originales de Fleming, indicaba que su acción era diferente de la de los antisépticos clásicos. Podría considerarse la penicilina como un encimo? Para aclarar la duda los científicos de Oxford cooperaron con Fleming en un estudio más amplio de la misma y llegaron a la conclusión de que el problema estaba lejos de ser sencillo. Pasteur, en 1877, hizo notar que podía evitarse la producción de ántrax en los animales sensibles, inoculándoles simultáneamente con *Bacillus anthracis* y otras bacterias. Las observaciones de Pasteur fueron confirmadas por otros investigadores y desde entonces la bacterioterapia se convirtió en tema de gran interés. Podemos acaso relacionar la acción de la penicilina a un antagonismo peculiar a ella contra determinados gérmenes?

Los resultados preliminares publicados en 1940 por los sabios de Oxford mostraron que un preparado de penicilina ligeramente purificado posee propiedades antibacterianas notables contra ciertos organismos, incluso anaerobios. Ulterior purificación de la penicilina aumentó grandemente su poder bactericida, no afectando su

comunicaron en 1944 que el "poder bacteriostático de la penicilina contra los estafilococos y estreptococos es tan intenso o más intenso aún que el de los más poderosos antisépticos conocidos, a saber, los compuestos de metales pesados, los derivados de la acridina, etc."

El organismo *Penicillium notatum*, productor de la penicilina, pertenece al mismo grupo de hongos que el hongo verde común que puede observarse en el queso Rochfort. Los miembros de este grupo general de hongos se encuentran corrientemente en el aire y en el suelo, de cuyas fuentes se les puede aislar fácilmente. Se les ve también con frecuencia en frutas cítricas en descomposición, sobre las cuales crecen en forma de una tenue película verde aterciopelada. De estas diversas fuentes se han aislado muchas cepas de *penicillium notatum*, con el propósito de encontrar organismos que tengan mayor rendimiento de penicilina que el cultivo original de Fleming. A pesar de la ubicuidad del hongo y de los muchos cultivos pacientemente aislados y examinados, se han encontrado muy pocas cepas que sean tan buenas para la producción de penicilina como las provenientes de la hallada accidentalmente por Fleming.

En una revisión del desarrollo de la investigación de hongos, referente a la penicilina, Thom comunica que los caprichos del *penicillium notatum* son tales que cultivos sucesivos pasados de laboratorio a laboratorio y aun de investigador a investigador, presentaban una diferencia extraordinaria en su rendimiento. Esta experiencia condujo a la conclusión de que "a menos de que el *Penicillium notatum* sea cultivado con gran cuidado, puede perder su valor efectivo en el laboratorio de fermentación. Thom consi

dera que estas diferencias pueden deberse a una constitución metabólica individual, como en los seres humanos o posiblemente a la existencia de complejos enzimáticos. Describe al *Penicillium notatum* como un "saprofito cosmopolita", es decir, que "lucha por su subsistencia en todo lugar en que se encuentre algún proceso de putrefacción", de donde su preferencia por el suelo.

El no es más que uno de los numerosos hongos capaces de producir una sustancia tóxica para sus enemigos específicos. El valor peculiar de la penicilina, la sustancia producida por una cepa de *Penicillium notatum*, dentro los agentes antibióticos, consiste en no ser tóxica para el hombre, siendo como es capaz de inhibir el crecimiento de ciertos microorganismos, especialmente las bacterias Gram positivas. Muchos otros agentes antibióticos son tóxicos, tanto para el hombre como para las bacterias.

Mahoney y sus asociados manifestaron en 1943 que ellos habían obtenido resultados excelentes con la penicilina en el tratamiento de la Sífilis precoz o primaria (temprana). Cuatro pacientes fueron observados durante un período suficientemente prolongado para permitir la comparación con los resultados producidos por las formas de terapia más convencionales. El tratamiento consistió en la inyección intraglútea de 25.000 U. de penicilina a intervalos de cuatro horas, día y noche, durante ocho días hasta inyectar un total de 1.000.000 U. Los exámenes al campo oscuro fueron efectuados cada 4 horas, después de instituida la terapia. Las espiroquetas desaparecieron en término de 16 horas. Los exámenes de sangre fueron fuertemente positivos al comienzo y

tamiento no pudo revelarse huella alguna de la enfermedad mediante 10 pruebas delicadas. Algunos pacientes se sintieron indispuestos y febriles el primer día de la terapia, pero esto se atribuyó a la destrucción intensa de las espiroquetas en el organismo y no a la acción de la penicilina.

Estos y otros trabajos de Mahoney despertaron gran entusiasmo y se llevaron a cabo ulteriores estudios, bajo la dirección de el Subcomité de Enfermedades Venéreas del Consejo de Investigación Nacional (E. U. A.). Desde entonces se cuentan por cientos de miles los sífilíticos en diferentes períodos tratados con este novísimo antibiótico.

Para designar la actividad antibacteriana de la penicilina se emplean indistintamente los términos de "unidades Oxford" o "unidades Florey". Cuando Abraham y los demás investigadores de Oxford trataron de ensayar sus preparados de penicilina, encontraron que el método de la dilución en serie de Fleming era inadecuado para las investigaciones químicas, introduciendo en consecuencia una modificación consistente en emplear cápsulas de porcelana colocadas sobre placas de agar. Definieron la unidad de actividad antibacteriana como "la cantidad de penicilina disuelta en 1cc. de agua capaz de producir la misma inhibición que el patrón encontrado" durante los ensayos o sea el que produce una zona de inhibición de 24 mm. de diámetro.

Florey, basándose sobre el método de la dilución en serie, definió la unidad de potencia en cuestión como "la cantidad de penicilina que disuelta en 50 cc. de caldo de extracto de carne, inhibe exactamente el crecimiento de la cepa de prueba del *Staphylococcus aureus*". Esto significa que el material que contie-

la cepa de prueba del *Staphylococcus aureus* en una dilución de 1:50:000; o viceversa, si hay una inhibición total de 1:25.000 000, se dice que la actividad de la penicilina es de $\frac{25.000.000}{50.000}$

= 500 U. por miligramos.

La Administración Federal de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos adoptó una medida "patrón" de la potencia de la penicilina, que se guarda en Washington. Es la sal sódica de penicilina G cristalina, con una potencia de 1650 unidades por miligramos, determinada de acuerdo con numerosas pruebas hechas por importantes fabricantes de penicilina y por el Northern Research Laboratory. Mensualmente la Administración de Alimentos y Drogas compara el "patrón de referencia" frente a este patrón cristalino, enviándose una muestra de este "patrón de referencia" a cada fabricante, para que compare la potencia de su material.

En el futuro la dosificación de la penicilina se medirá posiblemente en miligramos, tomando como base 1666 U. por mgr.

La absorción y la eliminación de la penicilina son rápidos, salvo que por medios artificiales se las retarde. Sea cual fuere la vía por la cual se administre dicho medicamento, en ningún caso reaparece la totalidad de la substancia activa en la orina. Se ignora donde se produce la pérdida o si la substancia sufre una modificación a su paso a través del cuerpo. La penicilina extraída de la orina tiene una concentración altamente antibacteriana, siendo empleada de nuevo para la inyección de enfermos sin que se produzca reacción tóxica y conservando sus cualidades terapéuticas. Además, la penicilina

queda libre de éstas después de haber pasado por el cuerpo.

La química de la penicilina es incompleta todavía. Sin embargo se ha llegado a la sintetización de un tipo, la Penicilina G (benzyl-penicilina) y se conoce la existencia de por lo menos cuatro tipos más: F, dihidro F, X y K. Muchas preparaciones se han hecho de dos o más de estos tipos de penicilina, en forma amorfa o cristalina, con mezclas variables de sales de estroncio, bario, amonio, potasio, sodio y calcio. La penicilina G en forma cristalina es la que se ha mostrado mejor, de los cuatro tipos estudiados (f, G, X, K), en el tratamiento de la sífilis en animales de laboratorio y en el hombre. La penicilina K es la menos activa, a causa de su pronta inactivación y de su conducta farmacológica anómala in vivo.

Las penicilinas sódicas y cálcicas se disuelven fácilmente en agua y en soluciones salinas y dextrosadas. Estas soluciones pierden potencialidad rápidamente a la temperatura del refrigerador y más rápidamente a la temperatura ambiente, razón por la cual no deben ser usadas después de 24 horas de preparadas, ni conservadas cerca del calor.

Como la penicilina inyectada en solución acuosa, salina o dextrosada se absorbe y excreta con mucha rapidez, se necesitaba molestar a los enfermos con muy frecuentes inyecciones, para mantener el nivel sanguíneo útil para su efecto terapéutico. Se allí que se buscaran métodos retardativos de la absorción y eliminación de la droga, para disminuir el número de pinchazos sin detrimento de la concentración sanguínea terapéutica. Esto fue logrado primeramente por Romansky y Rittman, en 1945, suspendien

4.8% de cera de abejas. Este método proporcionó, a igualdad de dosis, niveles sanguíneos de una duración tres o cuatro veces mayor que los conseguidos con la penicilina en solución, disminuyendo por la tanto la frecuencia de las inyecciones, sin perturbar los resultados terapéuticos. El uso de este método hizo factible el tratamiento ambulatorio de los sífilíticos, por ser innecesaria la hospitalización.

Se han inventado otros métodos para prolongar aún más los niveles sanguíneos de penicilina, retardando en escala mucho mayor su absorción y su excreción. De estos mencionaremos sólo el último, el de Buckwalter y Dickison, quienes introdujeron el principio de suspender las sales de penicilina con procaína en un gel de aceite de cacahuete con estearatos de aluminio. La absorción fué mucho más retardada con este preparado que cuando se usaron las mismas sales suspendidas en aceite de cacahuete solo o en aceite de cacahuete más cera de abejas. Además es particularmente interesante hacer notar que una pequeña dosis de penicilina - procaína en gel de aceite de cacahuete con 2% de monostearato de aluminio, mantuvo una concentración sanguínea terapéutica por un tiempo más prolongado que la misma combinación a dosis mayores. Ninguno de los sujetos que recibieron este preparado manifestó irritaciones indebidas o enfadosas reacciones. A la vez que prolongar las concentraciones sanguíneas a niveles más altos que cualquier otro preparado inventado previamente, posee también otras ventajas: su inyección intramuscular es menos dolorosa que las inyecciones de soluciones acuosas de penicilina sódica, cálcica o potásica. Esta falta de do-

que actúa como anestésico local. La experiencia indica que con tal medicamento se obtiene marcada reducción del número de individuos sensibles a la penicilina. Esto también es debido con toda probabilidad a la procaína en la molécula procaína-penicilina, pero su modo de acción no se ha esclarecido todavía. -- Dreisbach y Nai Chu reportaron recientemente que la procaína no tiene efectos anti-alérgicos en ciertas formas de alergia, tal como el shock anafiláctico y el fenómeno de Arthus y es nula en la neutralización de los efectos de la histamina en los conejillos de indias. Como quiera que sea, estos mismos autores declaran que la procaína actúa de manera similar a la piribenzamina y al benadryl en ciertos estados alérgicos. No obstante, como medida de precaución, los sujetos inyectados con procaína penicilina deberán someterse previamente a las pruebas de la alergia, con el objeto de descubrirles la sensibilidad que pudieran padecer respecto de la procaína, pues es posible, en algún individuo hipersensible, una violenta reacción contra dicha substancia. Afortunadamente la naturaleza insoluble de la procaína-penicilina reduce las posibilidades de reacción a la procaína, por su lenta liberación al par que rápida destrucción por el hígado. En ciertas personas se exalta desusadamente la acción estimulante del sistema nervioso central por la procaína, pero es controlada con facilidad por los barbitúricos. A la par de su retardada absorción, la procaína-penicilina posee una eliminación también bastante retardada.

Hay evidencias clínicas y experimentales suficientes para establecer que la penicilina por sí es prácticamente atóxica para el hombre, excepto cuando se inyecta por vía intra-tecal. Las

extremadamente raras y ninguna muerte claramente atribuida a ella ha sido señalada hasta la fecha. Tromboflebitis, náuseas, vómitos y dermatitis exfoliatrices generalizadas se cuentan entre las complicaciones serias de las inyecciones intravenosas o por el método del gota o gota endovenoso. En cambio, las reacciones moderadas o leves son algo comunes, incluyéndose entre ellas: fiebre, reacciones parecidas a la enfermedad del suero, urticaria y rashés maculares, máculo-papulares y eritematoso generalizado. De todas estas complicaciones la urticaria es la única frecuente.

Algunas de las reacciones son debidas a las impurezas que todavía ha sido imposible extraer de los preparados de penicilina, pero muchas de ellas son con toda probabilidad manifestaciones alérgicas contra la propia droga. Desaparecen prontamente al interrumpir el tratamiento. Pueden ser evitados por el uso inteligente del hidrocioruro de benadryl o sus sucedáneos.

La reacción de Jarisch-Herxheimer es común en el tratamiento de todo tipo de Sífilis con la penicilina. En cerca del 50% de los enfermos de Sífilis primaria y secundaria, aparece fiebre con exacerbación de las lesiones mucó-cutáneas u oculares, de un día de duración, dentro de las 20 horas que sigue al principio de la terapia penicilínica. La reacción t en la Sífilis temprana, sin embargo, rara vez adquiere forma alarmante, ni ha obligado a interrumpir la terapéutica.

La principal indicación de la penicilinoterapia parece ser el tratamiento rápido de la Sífilis temprana, con el propósito de volver no contagiantes a las personas con lesiones infecciosas y

dianas. Esto es posible debido a que la penicilina provoca la desaparición de las espiroquetas superficiales en un tiempo muy corto, por término medio 13 horas, curando las lesiones prontamente.

Con la dosificación utilizada en la actualidad, la penicilina cura más rápidamente que el más eficaz standard quimioterápico existente. La inversión de las pruebas serológicas para la Sífilis es satisfactoria y ocurre en menor tiempo que con el tratamiento combinado de Arsénico y Bismuto. En el terciarismo precoz y en los procesos infecciosos resistentes a la combinación arsénico-metal pesado, esta droga proporciona excelentes resultados. También posee cualidades extraordinarias en algunas lesiones abiertas de Sífilis tardía, no sólo porque controla el proceso sífilítico mismo, sino también porque destruye los gérmenes infecciosos secundarios. Para concluir diremos que la penicilina ha dado óptimos resultados en todos los tipos de infección sífilítica, prácticamente.

DE LA TERAPEUTICA ANTI-SIFILITICA ANTIGUA A LA MODERNA.-

La Sífilis suele dividirse, para fines prácticos de tratamiento, en sífilis temprana y Sífilis tardía. No existe un tiempo límite definido entre una y otra, pero para propósitos terapéuticos la mayoría de los clínicos ha fijado el límite de tres años, aunque algunos lo prolongan hasta los cuatro. Después de este tiempo se dice que los enfermos adolecen de sífilis tardía.

El tipo de tratamiento consistía hasta 1900, en administrar durante el primer año píldoras de mercurio por término de un mes, con intervalos de dos meses; el segundo y el tercer años, lo mismo, con tres meses de intervalo; el cuarto y el quinto años se in

tamientos mercuriales, siempre de un mes de duración; en el transcurso de los cinco años se daba además un poco de Yoduro de Potasio.

Tempranamente se descubrió que en la fase inicial de la infección el treponema; aunque ya había penetrado en la circulación, no se había fijado todavía en los órganos, por lo cual las reacciones serológicas era aún negativas, volviéndose positivas 12 días después de aparecido el chancro. A esos 12 primeros días se les distinguió con el nombre de período pre-humoral y de allí en adelante, período humoral de la sífilis. Con el advenimiento del Arsénico y del Bismuto pronto se constató que la terapéutica alcanzaba su máxima eficacia en la primera fase o pre-humoral y se lo llamó tratamiento abortivo; cuando se le aplicaba en la época de seropositividad se la denominaba tratamiento curativo.

El tratamiento abortivo encontraba su indicación en el momento de aparecer el chancro, al ser diagnosticado por sus características clínicas y sobre todo por la presencia del treponema en el exudado seroso de su superficie. Se le daba importancia a que la lesión inicial fuera reciente, no mayor de 8 días, a la no existencia de infartos de los gangitos satélites y que todas las reacciones, aún las más sensibles, fueran negativas.

La terapéutica abortiva utilizaba el llamado Método conjugado, que consistía en una serie intravenosa de Novarsenobenzol, iniciada con la dosis de 0.45 grs., y seguida por las de 0.60, 0.75 y 0.90 grs., aplicadas cada 5 días. Las inyecciones de 0.90 era repetida a igual intervalo, hasta completar un total de 6 a 7 grs. del medicamento. Al mismo tiempo se aplicaba una serie de 15 in-

lúble en agua destilada, a razón de 2 por semana.

Al principio se abandonaba todo tratamiento ulterior, pasadas estas series de ataque, contentándose con vigilar al paciente desde el doble punto de vista clínico y serológico. Si al cabo de un año no se notaba nada anormal se le consideraba curado. Algún tiempo después se creyó preferible dejar al enfermo en reposo durante 3 semanas después del primer ataque, al cabo de las cuales se le sometían a una segunda cura igual a la primera, si ésta había sido bien tolerada; luego, reposo de mes y medio, seguido de curas llamadas de consolidación durante un año, con intervalos de 3 meses; cada una de estas comprendía, ora una serie de Novarseno benzol (4 grs.), ya una de bismuto (10 inyecciones); o bien se alternaban estos medicamentos.

Si al transcurrir este año de tratamiento no se manifestaba recaída clínica o serológica o del líquido céfalo-raquídeo permanecía normal, se consideraba que se había ganado la partida a la enfermedad; aunque se mantenía al enfermo bajo vigilancia por 2 ó 3 años más. Pero, al contrario, estas condiciones no se realizaban absolutamente; si en particular la sangre o el líquido espinal presentaba la más pequeña anormalidad, declarábase fracasado el tratamiento abortivo y entonces era sometido al paciente al tratamiento curativo.

El tratamiento curativo de la Sífilis confirmada - que comprende sea el período serológico, sea el período clínico de la sífilis secundaria o el período terciario en un sujeto no tratado - se divide como sigue: 1o. Tratamiento de ataque; 2o. tratamiento de fondo o de consolidación y 3o. tratamiento de seguridad o de garan

El tratamiento de ataque consistía en el método conjugado o en aplicación de un solo medicamento a la vez. El primero, ya explicado a propósito del tratamiento abortivo, convenía a aquellos casos en que era necesario obrar rápidamente: en las prostitutas, - para suprimir prontamente las fuentes de contagio que ellas representan y en la Sífilis conyugal, tratando de evitar el contagio - de la esposa o viceversa. El método mono-medicamentoso utilizaba el Novarsenobenzol o, si se temía la arseno-resistencia, el Hidróxido de bismuto: 15 inyecciones a razón de 2 semanales; después de 3 semanas de reposo, nueva serie idéntica.

El tratamiento de fondo era sistemáticamente crónico, intermitente y regular. Duraba 3 años por lo menos, para el hombre y 4 para la mujer: durante los 2 primeros años se instituían series de 914, con un total de 3 a 3.5 grs. cada una y con intervalos de 3 meses, es decir, cuatro curas anuales, o inyecciones semanales de un compuesto de Bismuto liposoluble (12), o 18 a 20 inyecciones intravenosas de Cianuro de mercurio, 1 cada día o alternando estos medicamentos. Durante el tercero y cuarto año se procedía de igual manera, excepto los períodos de reposo, que se prolongaban hasta cuatro meses.

Al final del cuarto año, si el enfermo había seguido fielmente el tratamiento, se le consideraba curado, es decir, el abrigo de toda complicación sífilítica ulterior. Sin embargo, se le sometía entonces a un tiempo de observación de 8 meses, pues se había descubierto, cuando la Sífilis no se había contenido reaparecían de nuevo las reacciones biológicas, generalmente del segundo al quinto o al octavo mes de interrumpido el tratamiento. Por aquel enton

necesaria para conocer los resultados de la enfermedad sobre el sistema nervioso central y el efecto de la terapéutica realizada en tan largo período.

El tratamiento de garantía o de seguridad venía después, pero sin hacer uso del arsénico, por temor a reactivar la sífilis latente, si aun existía. Cada seis meses o cada año se ordenaba una serie de 12 inyecciones de bismuto, o 20 de cianuro de mercurio o se alternaban estas drogas. Este tratamiento de seguridad se proseguía el mayor tiempo posible, por no decir indefinidamente.

Estos métodos de terapia interrumpida por períodos de absoluto reposo eran dados en la creencia de que las complicaciones de las drogas utilizadas, en particular las debidas al arsénico, ocurrían menos frecuentemente y que así se evitaban además las mercurio o arseno-resistencias. Esto dio lugar a enconadas discusiones entre sus defensores y los sostenedores de las nuevas teorías, que aconsejaban los métodos continuos, en oposición a los de la terapia interrumpida. Los resultados clínicos con el método continuo, especialmente en la Sífilis temprana, han ranjado esta controversia a su favor,. El Grupo Clínico Cooperativo de los Estados Unidos de Norte-América ha establecido que el tratamiento continuo de la Sífilis es de tal modo superior a cualquier sistema intermitente o irregular, que no da lugar a comparación".

Nuestro modesto trabajo va encaminado a facilitar su benéfica labor a los Médicos generales, quienes están y siempre han estado en la línea de combate en la guerra librada contra la Sífilis. Es bueno recordar aquí que es preferible servirse de unos pocos compuestos cuyos méritos hayan sido bien establecidos y con los

eficacia reposa talvez exclusivamente en la propaganda de sus fabricantes.

La terapia antisifilítica en la práctica general se ha confinado al uso de un arsenóxico y al subsalicilato de bismuto, los cuales han alcanzado amplia popularidad en todo el mundo.

El método clásico de terapia continua alternante consiste en series alternadas de arsenóxico y de bismuto. La primera serie de arsenóxico, 10 a 12 inyecciones en 8 a 10 semanas (2 ó 3 semanales durante las dos primeras semanas) y después, bismuto durante 6 semanas. El método superpuesto, modificación del anterior, es un tanto más intensivo y es preferido por muchos clínicos. Las series alternadas de arsenóxico y de bismuto se administran como en el sistema precedente, pero se dan arsenóxico y bismuto concurrentemente durante 2 ó 3 semanas al final de cada serie.

Semanas	Arsenóxico	Subsalicilato de Bi.
1	0.060 gr.
2	0.060
3	0.060
4	0.060
5	0.060
6	0.060
7	0.060

Semanas	Arsenóxico	Subsalicilato de Bi.
8	0.060	1.0. cc.
9	0.060	1.0
10	0.060	1.0
11	0.060	1.0
12	1.0
13	1.0
14	1.0
15	1.0
16	0.060	1.0
17	0.060	1.0
18	0.060
19	0.060
20	0.060
21	0.060
22	0.060
23	0.060	1.0
24	0.060	1.0
25	0.060	1.0
26	1.0
27	1.0
28	1.0
29	1.0
30	1.0
31	1.0
32	0.060	1.0
33	0.060	1.0
34	0.060	1.0
35	0.060
36	0.060
37	0.060
38	0.060
39	0.060
40	0.060	1.0
41	0.060	1.0
42	1.0
43	1.0
44	1.0
45	1.0
46	1.0
47	1.0
48	1.0
49	1.0
50	1.0
51	1.0
52	0.060	1.0
53	0.060	1.0
54	0.060	1.0
55	0.060
56	0.060
57	0.060
58	0.060
59	0.060
60	0.060
61	1.0

Semanas	Arsenóxico	Subsalicilato de Bi.
62	1.0
63	1.0
64	1.0
65	1.0
66	1.0
67	1.0
68	1.0
69	1.0
70	1.0
71	1.0
72	1.0
73	1.0
74	1.0
75	1.0
76	1.0

Algunos Médicos modifican así la primera serie para los casos infecciosos tempranos: dando 3 inyecciones semanales de arsenóxido durante 2 semanas; después 2 semanales en las 2 semanas siguientes; y 1 semanal durante el mismo tiempo; otros dan dos semanales durante un período de 6 semanas.

No se puede seguir ningún plan típico de tratamiento en presencia de complicaciones, ni debe seguirse cuando las condiciones alteradas exigen una disminución, un aumento o un suplemento a la terapia de la Sífilis.

Bajo la dirección de Stokes se adoptó en la Clínica Mayo el siguiente esquema de tratamiento, considerado como el mejor de todos los empleados hasta entonces en dicha institución. Excepto en algunos puntos de menor importancia, es muy semejante al recomendado por el Grupo Clínico Cooperativo de los Estados Unidos, que comprende a los sífilólogos encargados de la dirección clínica en ese país.

TRATAMIENTO RUTINARIO PARA LA SIFILIS PRIMARIA.

Días	Arsenóxico	Subsalicilato de Bi.
1	0.030 gra.	$\frac{1}{2}$ dosis.
3	0.060	"
5	0.060	"
10	0.060	0.5 cc.
15	0.060	1.0
20	0.060	1.0
25	0.060	1.0
30	0.060	1.0
35	0.060	1.0
40	0.060	1.0
45	0.060	1.0
50	0.060	1.0
55	0.060	1.0
60	0.060	1.0
67	1.5
74	2.0
81	2.0
88	2.0
95	2.0
102	0.030	1.0
107	0.060	1.0
112	0.060	1.0
117	0.060	1.0
122	0.060	1.0
127	0.060	1.0
132	0.060	1.0
137	0.060	1.0
144	2.0
151	2.0
158	2.0
165	2.0
172	2.0
179	0.030	1.0
184	0.060	1.0
189	0.060	1.0
194	0.060	1.0
199	0.060	1.0
204	0.060	1.0
209	0.060	1.0
214	0.060	1.0
221	2.0
228	2.0
235	2.0
242	2.0
249	2.0
256	0.030	1.0
261	0.060	1.0
266	0.060	1.0
271	0.060	1.0
276	0.060	1.0

Días	Arsenóxico	Subsalicilato de Bi.
281	0.060 grs.	1.0 cc.
286	0.060	1.0
291	0.060	1.0
298	2.0
305	2.0
312	2.0
319	2.0
326	2.0
333	0.030	1.0
338	0.060	1.0
343	0.060	1.0
348	0.060	1.0
353	0.060	1.0
358	0.060	1.0
363	0.060	1.0
368	0.060	1.0

Examen del líquido céfalo-raquídeo; 1 mes de reposo. 10 inyecciones subsalicilato de bismuto; 3 meses de reposo. 10 inyecciones de subsalicilato de bismuto; 6 meses de reposo. 10 inyecciones de subsalicilato de bismuto; 1 año de reposo. 10 inyecciones de subsalicilato de bismuto. Observación clínica y serológica por tiempo indefinido.

Este esquema de tratamiento es para un hombre adulto de regular constitución. En las mujeres el arsenóxico se dará a dosis algo menores. La dosis de bismuto puede ser la misma.

Teóricamente el arsenóxico y el bismuto se dan en días diferentes, pero desde el punto de vista de conveniencia para el paciente y para el Médico, pueden administrarse el mismo día, sin aparente riesgo en el sentido de reacción tóxica.

Salvas complicaciones, el tratamiento rutinario que acabamos de esquematizar puede ser empleado sin modificaciones en la Sífilis temprana, no complicada, así como en la Sífilis primaria seronegativa. En la Sífilis temprana de más de 7 semanas de evolución o en la de tipo secundario, tenga o no manifestaciones clínicas, el

de arsénico en tales casos, sin previa preparación con otra droga menos espiroqueticida, es seguida a menudo por una reacción de Jarisch-Herxheimer pronunciada, la cual puede llegar a producir daño permanente. Por tal motivo, si se presenta alguna sintomatología semejante a la que precede a la primera erupción secundaria o si el enfermo se queja de algún síntoma relacionado con los ojos o los oídos, la terapia arsenical inmediata está estrictamente contraindicada. Según esto, todas las fases de la sífilis mencionadas anteriormente deben ser tratadas con un compuesto soluble de bismuto, en inyecciones intra-musculares diarias, durante un período no menor de 1 semana ni mayor de dos, antes de iniciar la terapia con los arsenóxidos. Con estos se seguirá la rutina previamente descrita, con la única modificación de que la primera serie arsenical será de 8 inyecciones, a intervalos de 5 días.

Como usualmente las reacciones sanguíneas positivas se invierten en negativas, en el curso de la segunda serie de arsenóxidos, es necesario recordar a los pacientes la obligación en que están de llevar el tratamiento hasta el final, para prevenir recurrencias y para proteger su salud futura. El tratamiento abortivo, usado en la Sífilis primaria seronegativa, ha probado que es inefectivo y ha sido abandonado.

La Oficina del Médico en Jefe del Ejército Norteamericano modificó, en Julio de 1942, el sistema de tratamiento del Ejército, para la Sífilis activa y latente tempranas. El tratamiento de series de arsenical y bismuto alternos, fué cambiado de inyecciones semanales durante un período de uno o dos años a 40 inyecciones de arsenóxido (Mafarside) administradas dos veces por semana, con

inyecciones adicionales de bismuto, haciendo un total de 26 semanas. La dosis individual de Mafarside recomendada es de 60 miligramos y la de subsalicilato de bismuto, de 0.2 gramos.

TRATAMIENTO ANTISIFILITICO DEL EJERCITO NORTEAMERICANO.

Semanas.	Mafarside	Subsalicilato de Bi.
1	0.060 0.060 gra.	0.20 cc.
2	0.060 0.060	0.20
3	0.060 0.060	0.20
4	0.060 0.060	0.20
5	0.060 0.060	0.20
6	0.060 0.060
7	0.060 0.060
8	0.060 0.060
9	0.060 0.060
10	0.060 0.060
11	0.20
12	0.20
13	0.20
14	0.20
15	0.20
16	0.20
17	0.060 0.060
18	0.060 0.060
19	0.060 0.060
20	0.060 0.060
21	0.060 0.060
22	0.060 0.060	0.20
23	0.060 0.060	0.20
24	0.060 0.060	0.20
25	0.060 0.060	0.20
26	0.060 0.060	0.20

Como se verá; con este plan se administran un total de 2.400 miligramos de arsenóxido y 16 inyecciones de bismuto con un total de 3.200 miligramos. Está indicado para el tratamiento ambulatorio de la Sífilis temprana y la tardía latente, en pacientes escogidos que probablemente no recibirán una terapia adecuada, de acuerdo con un método clásico,. Los resultados son tan buenos como con los sistemas clásicos y sus riesgos son sólo ligeramente mayo-

a 1:300; el margen de seguridad es de 8, comparado con un 10 para la terapia clásica.

El trabajo de Eagle y Hogene, publicado en 1943, sugiere que los enfermos de Sífilis temprana (primaria, secundaria, secundaria recurrente, latente temprana) pueden ser tratados satisfactoriamente durante un período de 12 semanas con 3 inyecciones de 40 a 80 miligramos de Mafarside semanales, según el peso de los individuos. Dichos científicos recomiendan la terapia coadyuvante con bismuto intra-muscular, a razón de una inyección semanal durante todo el tiempo que dure el tratamiento.

El método de Eagle puede emplearse con la dosificación siguiente: 50 miligramos a los pacientes de menos 55 Kgs. de peso; 60 miligramos a los de 55 a 70 Kgs.; y 70 miligramos a los de más de 70 Kilos. Esta son dosis individuales y han de administrarse hasta formar un total de 1800 a 2520 miligramos, en 36 inyecciones aplicadas en 12 semanas.

Semanas.	Mafarside	Subsalicilato de Bi.
1	0.060 ...0.060...0.060	0.20 grs.
2	0.060 ...0.060...0.060	0.20
3	0.060 ...0.060...0.060	0.20
4	0.060 ...0.060...0.060	0.20
5	0.060 ...0.060...0.060	0.20
6	0.060 ...0.060...0.060	0.20
7	0.060 ...0.060...0.060	0.20
8	0.060 ...0.060...0.060	0.20
9	0.060 ...0.060...0.060	0.20
10	0.060 ...0.060...0.060	0.20
11	0.060 ...0.060...0.060	0.20
12	0.060 ...0.060...0.060	0.20

Como se da la dosis curativa del arsenóxico en un tiempo mucho más breve que con los otros métodos de terapia ambulatoria, es mayor el riesgo de efectos adversos, serios. El cálculo de la mortalidad con este sistema es de 1:400 a 1:1000, el margen de segu-

fermo; nunca deberá emplearse en la Sífilis tardía.

La terapia intensiva de la Sífilis temprana, con dosis heroicas de arsénico, se representa mejor con el sistema de gota a gota durante 5 días, presentado por el grupo del Hospital Monte Sinai de Nueva York, en 1939. En 1933, Chargin y Leifer aplicaron por primera vez el descubrimiento de Hyman, Hirshfeld y Wanger, de que la toxicidad de una droga decrece si se administra lentamente, por goteo intravenoso continuo, durante un período largo de tiempo. Ellos dieron primeramente Neocarsferina en solución glucosada al 5%, en goteo diario de 10 horas de duración, durante 5 días. Aunque los resultados clínicos y serológicos fueron satisfactorios, las reacciones serias y frecuentes movieron a dichos autores a probar con el Mafarside en 275 enfermos, con dosis totales variadas del arsenóxido y encontraron la dosis total óptima de 1200 mgr.

Algunos clínicos prefieren dar bismuto concurrentemente con el arsenical. En este caso, el paciente recibe 0.20 grs. de sub salicilato de bismuto tan pronto como se confirma el diagnóstico de Sífilis; se administra una segunda dosis al tercer día de la terapia gota a gota intravenosa, una tercera al sexto día y una cuarta al noveno.

Se han ensayado modificaciones a esta terapia intensiva de la Sífilis temprana, usando inyecciones múltiples por la técnica de la jeringa, también con una dosificación total de 1200 miligramos de Mafarside en un período de 6 a 20 días (promediando 10 días). El método consiste esencialmente en dar por inyección por jeringa (10 cc.), una dosis de 60 a 100 miligramos del arse-

ministrar el total requerido,. Al 1o., 4o., 8o., y 12o., días - deben darse 0.20 grs. de subsalicilato de bismuto por vía intramuscular.

Los resultados del tratamiento con dosis comparables de Mafarside son esencialmente semejantes, sea el método continuo, intravenoso gota a gota o el de inyecciones múltiples. Los resultados inmediatos (6 meses a 5 años) de la arsenoterapia ultraintensiva en la sífilis temprana son los siguientes: pacientes que completaron el tratamiento, 95-98%; tiempo de desaparición de los treponemas superficiales, 24 horas o menos; cicatrización de las lesiones, 5 a 15 días; tiempo medio de la reversión serológica, 12 a 16 semanas; "curación" serológica, 80-90 por ciento; recaída infecciosa 5-15 por ciento; sero-resistencia, 5-10 por ciento; neuro-sífilis asintomática, 1 por ciento o menos; progreso tardío o recaída, ninguno.

Los datos de 5000 sífilíticos que recibieron quimioterapia intensiva, en un período de 1 a 12 días, revelan 25 muertes por el tratamiento - una de cada 200 enfermos tratados.

En aquellos que murieron y en los que sobrevivieron, completando o sin completar el tratamiento, las complicaciones más serias observadas fueron la encefalopatía hemorrágica, la hepatitis tóxica, discrasias sanguíneas, dermatitis exfoliativa y neuritis periféricas.

Este índice de gravedad y mortalidad, aun en manos expertas, recalca el riesgo de la arsenoterapia ultra-intensiva, en la práctica general. Por tal razón, estos métodos heroicos parecen excesivos o innecesarios.

TERAPEUTICA ANTISIFILITICA EN FUNCION SOCIAL.-

Antes de entrar de lleno en el desarrollo de este tema, muy sugestivo por su importancia, considero oportuno refrescar aquí - los conceptos ya establecidos por la epidemiología de la Sífilis.

La medicina clínica se interesa en los efectos de la infección y la enfermedad sobre el individuo; a la epidemiología, al contrario, le incumben los efectos de la infección de la enfermedad a - conjuntos de individuos. Los métodos de diagnóstico clínico deter^uminan la extensión del daño a una unidad de una población mientras, que los métodos epidemiológicos señalan la frecuencia de la enfer^umedad y sus diferentes modos de diseminación. La primera conduce al conocimiento de la patogénesis y al tratamiento adecuado; la - segunda, a la comprensión de los principales factores que afectan la prevencción de la enfermedad en una comunidad y los esfuerzos - para su dominio.

La epidemiología de la Sífilis comprende la consideración de - los cinco principios siguientes: 1) Las características de los microorganismos específicos; 2) La reacción entre éste y su huésped 3) el reservorio de infección; 4) las condiciones necesarias para su transmisión; y 5) los hábitos y costumbres de la población susceptibles.

1) Las necesidades biológicas del T. Pallidum explican el - por qué la Sífilis es una enfermedad de contacto íntimo. Este organismo muere en pocos segundos por desecación y no sobrevive en presencia del oxígeno; solamente en las mucosas genitales y en - la boca encuentra condiciones óptimas para su existencia y para -

2) Esta interacción determina los períodos clínicos de la infección sifilítica o enfermedad y puede ser apreciada mejor en términos del curso biológico de la sífilis. Desde el punto de vista epidemiológico, únicamente aquellas fases clínicas infecciosas tienen importancia, tales como los períodos tempranos de la infección sifilítica, que se termina, ya sea por el tratamiento o por desarrollo espontáneo de especial resistencia por parte del individuo infectado. Conforme las lesiones van curando, la infecciosidad va disminuyendo. Eventualmente el organismo causal queda acantonado en algunos focos aislados, lejos de la superficie externa del cuerpo humano, y pocos años después, esta "Inmunidad" puede quebrarse y las lesiones infecciosas recurren. Bajo estas circunstancias el paciente de nuevo es capaz de transmitir la enfermedad a otro.

3) La Sífilis es patrimonio exclusivo del género humano. Ha podido ser transmitida artificialmente a algunos animales, pero éstos mueren sin propagarla a otros de su especie. Por consiguiente, el hombre es el único reservorio de la Sífilis. Es imposible medir con algún grado apreciable de seguridad la extensión de este reservorio en un país, en su totalidad, pero las determinaciones locales de la frecuencia de la Sífilis son de gran valor para definir el problema en áreas particulares y establecer así líneas básicas para el determinismo de la efectividad de las medidas de dominio.

El número de personas infectadas varía de tiempo en tiempo, dependiendo esto del balance mantenido entre el incremento por nuevos contagios y el decrecimiento por "curas" y muertes. Dos conceptos estadísticos deben diferenciarse, para apreciar este balan

das en un período de tiempo dado y, si relacionamos este número al número de personas expuestas a la infección, indicamos la incidencia de ésta (ejemplo): 1.4 por mil, por año, es una declaración de incidencia). El segundo concepto es un resultado estático más que dinámico. Comprende el número de infectados existentes en cualquier tiempo, que relacionado al número de personas expuestas al riesgo de la infección, expresa la prevalencia (1.4 por mil habitantes es un dato de prevalencia). A despecho de sus diferencias, estos dos conceptos, incidencia y prevalencia, no son independientes uno de otro: la prevalencia, en cualquier tiempo, es la obra de una incidencia previa.

Al lado de la actual frecuencia de la Sífilis en una comunidad dada existen otros factores que hacen variar los promedios de incidencia y predominación, tales como la mayor o menor diligencia en la búsqueda de la enfermedad, las facilidades diagnósticas disponibles, las técnicas de laboratorio. La raza, el sexo, la edad y el estatus económico-social de la población también hacen variar estos promedios. Por consiguiente, para que dichos datos sean de valor, deberán tomar en cuenta esos factores capaces de propiciar errores. Por ejemplo, la incidencia es más alta en los jóvenes, mientras que la predominación, que representa una acumulación, es más alta en los viejos; así, durante los 9 años transcurridos de 1932 a 1940, la incidencia para los negros de 20-24 años fué de 68.4 por mil y para los de 45-54 años, de 14.4 por mil; entre los hombres en la edad militar, 21-25 años, la predominación de la Sífilis fué de 30.1 por mil y para los 31-35 83.2 por mil. (E. U. A.).

4) La transmisión de la Sífilis puede ser directa, por contacto con un individuo que tiene lesiones infecciosas: (el niño puede adquirir también la enfermedad in-útero, de una madre infectada, o, muy rara vez, de modo indirecto, por contacto con un objeto contaminado recientemente,. En esta última circunstancia la contaminación ha de ocurrir en condiciones que garanticen las necesidades biológicas del T. Pallidum,. Este organismo, como lo dijimos al principio, muere rápidamente, por desecamiento, y pasa en cambio de una persona a otra, pero sólo por contacto íntimo - de superficies húmedas. En el 95% de los casos la infección sífilítica se trasmite por contacto sexual; su origen extra-genital suele venir por perversión sexual, besos o mordidas. El germen implantado en su nuevo huésped, se establece en condiciones de humedad, calor y baja tensión de oxígeno y puede invadirlo aún con membranas intactas.

Las lesiones húmedas tempranas de la piel o de las mucosas aparecen únicamente durante la Sífilis primaria, secundaria o recurrente secundaria y su desaparición con tratamiento o sin él, elimina los medios de contagio. Por tal motivo son importantes - la boca y los bordes mucó-cutáneos en la transmisión de la sífilis durante estos períodos.

La sangre juega un papel relativamente de poca importancia en la transmisión de la Sífilis, a despecho de los numerosos ejemplos de "transfusión de sífilis". Los organismos causales han sido encontrados en el torrente sanguíneo durante el período de incubación de la enfermedad, cuando las pruebas serológicas son todavía negativas y durante la Sífilis priraria, secundaria y secundaria recu

de ser evitada por el interrogatorio de los donadores con respecto a una reciente exposición, por investigación de la sífilis temprana y por las pruebas sanguíneas de laboratorio.

La orina, el semen y varias secreciones del tracto genito-urinario contiene indudablemente gérmenes patógenos en el curso temprano de la enfermedad; pero solamente para el semen ha sido comprobado concluyentemente, en ausencia de lesiones demostrables. Dariser demostró la infecciosidad de las descargas vaginales en 7 de 30 mujeres examinadas, cinco de las cuales tenían lesiones cervicales y las otras dos parecían de sífilis secundaria, probablemente con lesiones de las mucosas. El mismo autor constató in-vivo o in-vitroque el T. Pallidum era destruido por las descargas vaginales en corto tiempo.

El íntimo contacto con lesiones primarias y secundarias proporciona las más favorables condiciones de transmisibilidad; pero, a pesar de esto, no todas las exposiciones sexuales no protegidas van seguidas de contagio. Klingbeil y Clark encontraron que el 18.6% de cónyuges escaparon a la infección a pesar de haber sido expuestos sexualmente a lesiones infecciosas tempranas.

Los estudios de la sífilis conyugal han contribuido muy poco al conocimiento relativo de su transmisibilidad. Keyes estimó las oportunidades de infección conyugal por esposos no tratados en 12 a 1 en el primer año de la enfermedad; 5 a 2 en el segundo; 1 a 4 en el tercero y prácticamente nulo durante el cuarto y quinto años. O' Leary y Williams encontraron que muy pocos cónyuges se infectaron cuando el intervalo entre la infección y el matrimonio era mayor de 5 años. Klingbeil y Clark no encontraron infec_



bían adquirido la enfermedad cuatro o más años antes de su matrimonio.

La transmisibilidad depende por consiguiente: a) de la duración de la infección; b) de la presencia de lesiones húmedas; c) de la infección de las secreciones; d) de los tejidos reservorios de los microorganismos; e) del contacto íntimo con suficiente cantidad de gérmenes; y f) de correspondientes puertas de entradas en los individuos susceptibles, que satisfagan los requerimientos de los treponemas.

5) Los hábitos y costumbres de la población susceptibles. El tipo de ataque epidemiológico que ha de ser empleado reposa en la naturaleza del problema Sifilis en una comunidad global. Este es influenciado por la conducta sexual y la promiscuidad de la población (tasa de exposición). Los proedios altos de predominación y de incidencia son un reflejo de las altas "tasas de promiscuidad", pues la frecuencia de la infección varía directamente con la frecuencia de la promiscua exposición al *T. pallidum*.

APLICACION DE LOS PRINCIPIOS DE EPIDEMIOLOGIA.

El objetivo de la Epidemiología es determinar los detalles de la relación existente entre el huésped y el parásito, con el fin de perturbar esta relación en favor del primero. Este objetivo, en cuanto a la Sifilis, puede ser alcanzado únicamente reduciendo el número de exposiciones efectivas al *T. pallidum*, pues no es posible eliminar el contacto íntimo, inmunizar o practicar cuarentenas en masas. Cuatro métodos son aconsejables con este objetivo: 1) reducción del total de exposiciones, haciendo decrecer la promiscuidad (más efectivamente llamada prostitución). El profilaxis

3) tratamiento adecuado para las infecciones reconocidas; y 4) reducción de los períodos de infecciosidad por reconocimiento temprano de las infecciones no descubiertas. El primer método, supresión de la prostitución, es una función de coacción legal; el decrecimiento de la promiscuidad, función de la educación. El segundo método es un problema médico y el tercero y el cuarto son responsabilidades epidemiológicas.

Infecciones descubiertas.- La obtención de tratamientos ideales en dados casos de sífilis es directamente proporcional al conocimiento de la enfermedad de parte de los pacientes y no del servicio de persecución o de visitantes. El dominio de un caso descubierto principia con el primer contacto médico del paciente. El enfermo educado al respecto coopera para llevar a feliz término los esquemas de tratamiento; en cambio, el ignorante, es arrastrado por sus propias conclusiones, con respecto a la época del cese del tratamiento y usualmente la desaparición de los signos y síntomas forma su criterio de curación. También los pacientes completamente informados pueden interrumpir el tratamiento, pero debido a conducta descortés, a indiscreción o defectos de técnica que causen dolor, por parte del Médico. Está demostrado que muchos pacientes reciben el tratamiento conveniente, siempre que se les dé la instrucción necesaria, cuidadosamente.

Infecciones no descubiertas.- El gran número de infecciones-sifilíticas no descubiertas es responsable de la perpetuación de la enfermedad.

Existen cuatro medios íntimamente relacionados para la búsqueda y hallazgo de infecciones no descubiertas: 1) un alto índice de sospecha por el uso de métodos de rutina de las medidas diagnósticas;

2) pruebas sanguíneas en masa; 3) educación pública; 4) investigación de contactos. El mejor método depende de la tasa de predominación de la investigación en la comunidad, del grado de promiscuidad sexual (incluyendo prostitución) y de las facilidades aprovechables.

Pruebas sanguíneas en masa, (estudios serológicos, pruebas rutinarias, etc.) juntamente con un fuerte índice de sospecha y otras medidas de diagnóstico, llenan la mayor parte de todo programa de localización de casos desconocidos; su mayor valor se aprovecha en las comunidades de altas incidencias y predominación. Una prueba de laboratorio para la Sífilis, particularmente en estas áreas, debería ser algo rutinario en todo examen físico general, lo que constituye un buen método para el descubrimiento de dichos casos; pero está sujeta a ciertos abusos bien conocidos, como el hecho de estigmatizar a miembros de algunas entidades, quienes aunque quizás infectados de Sífilis, no están en condiciones de transmitir la enfermedad en virtud de su mismo trabajo.

La educación pública acelera el hallazgo de infecciones no descubiertas, ayuda a su dominio y estimula la higiene personal y puede reducir el número de exposiciones efectivas.

La investigación de los contactos es el método directo de un ataque epidemiológico. Principia por el mismo paciente infectado y prosigue dentro de el hogar o la comunidad en donde adquirió la Sífilis; trata de descubrir la infección entre todos los contactos íntimos ocurridos antes de que la enfermedad se manifieste. Encontrar a los pacientes por este sistema será simple, pues la investigación está limitada a unas pocas personas con quienes ha

y cortesía, los enfermos facilitarán gustosamente las informaciones concernientes a estos contactos íntimos; y los contactos, a su turno, se someterán de buen grado al examen médico.

El éxito de la investigación de contactos, en general, depende principalmente de la apropiada actitud hacia el paciente original. Este es el único capacitado para identificar sus contactos y es él y no el Médico general, ni el sanitario ni la enfermera, quien formula el tipo de método que ha de emplearse para localizarlos. Con este objeto la persona encargada del interrogatorio debe, antes de todo, establecer inteligentemente una corriente de simpatía entre ella y el enfermo, para ganar la confianza, mientras de otra manera se mostrará reacio a revelar los secretos de sus relaciones íntimas. El interrogatorio directo debe evitarse mientras el paciente no tenga una clara noción de la Sífilis y sus consecuencias para su salud; han de explicarsele también los distintos caminos de diseminación de la enfermedad, gráficamente si fuere posible; se le declarará categóricamente que no se trata de determinar quien fué infectado primeramente en esta "epidemia" y que el enfermo original servirá solamente como un índice para el descubrimiento de muchos otros atacados de la misma enfermedad, capaces de transmitirla.

Se evitará la diferenciación entre "fuente" y contactos de "diseminación". La expresión de "Fuente de infección" implica una acusación y no hay que mencionarla en curso de la investigación. El reproche carece de importancia epidemiológica. Cuando el paciente pregunta: "Dónde cree usted que conseguí la enfermedad"? Está pensando en su más reciente exposición, en una compañera de

Esta pregunta implica solamente a una persona e ignora a aquellas expuestas a la infección del paciente; no satisface la pregunta epidemiológica básica; "¿Quién ha estado expuesto a la sífilis?" ni permite el máximo ataque epidemiológico. Si la más amplia transmisibilidad se desea contrarrestar, la información requerirá sobre todos los contactos durante el período de activa transmisibilidad y el período de incubación de la enfermedad. Este último se define como los tres meses que preceden a la aparición de un chancro o los 4-6 meses que preceden a las manifestaciones secundarias. A causa de los errores de la memoria y de los frecuentes cambios en las direcciones, la investigación de los contactos de los enfermos de sífilis tardía es de dudosa importancia, si la consideramos como esfuerzo necesario para hallar reservorios de sífilis no descubiertos.

Los contactos son clasificados como sexual marital, sexual extra-marital y no sexual. El compañero o compañera marital posee el derecho de primacía epidemiológica y por ninguna circunstancia se omitirá su examen. El diagnóstico, en la mayoría de los casos, es recibido sin grandes disturbios de parte de las relaciones familiares. Los nombres de los contactos sexuales extra-maritales son fácilmente obtenidos, siempre que el paciente reciba una clara explicación de las razones que se tienen para su requerimiento, y después de asegurarle de la naturaleza estrictamente confidencial de sus declaraciones. La necesidad de examinar a la familia u otros contactos hogareños dependerá de su intimidad con el paciente infectado.

Los métodos para examinar a los contactos varían, de acuerdo

cabada, la localidad y las facilidades disponibles. La comunicación con un contacto puede llevarse a cabo por medio del mismo paciente, o, si este no se prestare, por intermedio de Médicos o de Clínicas; a través de una carta personal, por teléfono o por visita personal. El paciente en la mayoría de las veces la responsabilidad del examen de su compañera de matrimonio y frecuentemente también de sus contactos extra-maritales. Cartas, llamadas telefónicas y visitas personales relevan al enfermo de esta responsabilidad y comunmente previenen excesivas dilaciones en la búsqueda de nuevos enfermos. El tiempo que transcurre entre el examen del paciente original y el de sus contactos es de grande importancia en la diseminación de la Sífilis, las explicaciones inteligentes dadas a los contactos por Médicos Sanitarios experimentados, le acortan. El uso de cualquier método de comunicación con los contactos estará limitado por las facilidades existentes y por la veracidad de la información recogida de parte del paciente original acerca de ellos. Cuando esta última es incompleta, las dificultades de esta investigación se acrecientan grandemente. Como un ataque epidemiológico es un fenómeno de masa por excelencia, los métodos empleados deben ser aquellos que rinden el mayor éxito numérico en relación con los esfuerzos y recursos gastados. Así comprendido, solamente puede permitirse un pequeño esfuerzo para determinados casos individuales.

Moor resume la situación de la manera siguiente: "un sistema bien organizado de investigación de individuos probablemente enfermos, por pruebas serológicas rutinarias y por el ataque epidemiológico, soluciona muchas de las dificultades encontradas para

lograr que los pacientes se sometan al tratamiento. Si fuera generalmente aplicado, la demanda de tratamientos sería 3 veces mayor que al presente.

Los factores mencionados, que obran en el sentido de impedir que los individuos infectados de Sífilis busquen temprano su tratamiento médico adecuado, hay que agregar otros, tales como la infección asintomática, la ignorancia, el abandono, el vicio, y el fácil acceso al charlatanismo o a las consultas en farmacias y droguerías. La ignorancia de muchos Médicos en materia de métodos elementales de reconocimiento de la Sífilis es otro factor obstaculizante: falta de familiaridad con el ultramicroscopio, desconocimiento del uso adecuado o defectos en la interpretación de las pruebas de laboratorio, deficiencia en la apreciación de la Sífilis como una enfermedad infecciosa: ellos mismos son los ciegos que embarazan la profesión médica".

El término "Sífilis temprana" comprende todas las formas de la enfermedad que se desarrolla en los cuatro primeros años después de la infección por el *Treponema pálido*. Incluye la lesión primaria (chancre) y las lesiones secundarias, tales como las erupciones de la piel, placas mucosas y verrugas sífilíticas. Coincidiendo con las lesiones cutáneas o de las membranas mucosas, de la Sífilis temprana, hay lesiones de los órganos internos, incluyendo hígado, bazo, corazón y cerebro.

La "Sífilis tardía" comprende todos los tipos del padecimiento que ocurren pasados 4 años de la infección. Sus manifestaciones son las formas de la enfermedad conocidas anteriormente como Sífilis terciaria. Las lesiones principales son: gomas de la piel,

cardiovascular y de los huesos.

Tanto la Sífilis temprana como la tardía pueden ser activas o latentes. En las primeras casi siempre existen lesiones diagnosticables clínicamente. Después de la cicatrización del chancre y de las lesiones secundarias, puede presentarse una serie de lesiones recurrentes, a veces extensivas a la piel, pero más frecuentemente limitadas a las mucosas de la boca o de los genitales. Estas manifestaciones recurrentes, de apariencia a menudo insignificantes, son altamente infecciosas.

La recaída muco-cutánea puede no aparecer y en la mayoría de los casos faltará cuando hayan transcurrido de 3 a 5 años sin presentarse. Entonces entra el paciente en un período que puede variar de algunos meses a toda la vida promediando en los 7 años, durante el cual no hay signo alguno externo de infección sífilítica. Durante esta fase latente se reconoce en general la Sífilis sólo por sus pruebas serológicas.

Diagnóstico precoz.- La lesión primaria puede asumir diversas formas, todas ellas distintas del chancre típico y es necesario que el diagnóstico clínico provisional sea confirmado por los estudios de laboratorio en todos los casos. El examen del material al campo obscuro tiene un valor con frecuencia decisivo en el diagnóstico de la Sífilis de menos de dos semanas. Las lesiones genitales sospechosas no deben tratarse localmente mientras no se hayan encontrado los treponemas o se haya hecho suficiente número de exámenes negativos al campo obscuro.

Después de la segunda semana disminuyen rápidamente el valor-

treponemas en los chancros secos, en vías de cicatrización. Desde este momento se vuelve importante el examen serológico: en la mayoría de los casos hay una prueba positiva de la cuarta a la sexta semana.

La erupción cutánea de la Sífilis temprana puede asumir diversas formas, muchas de ellas semejantes al exantema y a dermatosis de otras causas. La erupción de cualquier erupción cutánea acerca de la cual exista la menor duda, debe tomarse como una señal para iniciar las pruebas serológicas. Asimismo, la cicatrización lenta de las lesiones de las mucosas bucal o genitales indica examen serológico y en ciertos casos, el de campo obscuro.

La Sífilis latente, por definición, no pueden ser diagnosticada por el examen clínico. En la mayoría de los casos la presencia de Sífilis latente se da a conocer por pruebas serológicas rutinarias realizadas en conexión con las prácticas del Hospital o del consultorio.

Es necesario practicar una o más pruebas serológicas a toda mujer embarazada, tan temprano como sea posible, en el curso de cada una de sus gestaciones. Los signos y los síntomas de la Sífilis tienden a ser borrados por la gravidez, en una época en que amenazan graves daños al feto; de cada 10 sífilíticas grávidas una sola se puede diagnosticar por el examen clínico solo.

El período más crítico de la sífilis (en el sentido de curabilidad), es el de las primeras semanas. Si se empieza el tratamiento adecuado cuando la infección esté todavía en la fase sero-negativa, se obtiene la curación sintomática y serológica

que la paciente presente una reacción sanguínea positiva o lesiones secundarias, se reducirán las probabilidades de curación en un 20 por ciento.

Estas primeras semanas son igualmente importantes para evitar la transmisión de la enfermedad a otros. Desde el punto de vista de la protección de la salud pública, el tratamiento temprano y enérgico es esencial, la mayoría de las infecciones sífilíticas se transmiten por personas que han padecido la enfermedad menos de 2 años. Por eso el mayor esfuerzo en el dominio de la Sífilis debe concentrarse en la Sífilis temprana, para dominar la infecciosidad y evitar el desarrollo de lesiones destructivas de la Sífilis tardía; y en la Sífilis del embarazo, para prevenir la Sífilis congénita. Las lesiones de la Sífilis tardía no son infecciosas.

Curación de la Sífilis significa: que el paciente se alivia y queda bien sintomáticamente durante toda la vida; que no puede transmitir la infección a los demás; que la sangre y el líquido cefalo-raquídeo se vuelven y permanecen negativos serológicamente.

La curación biológica implica la exterminación completa de los treponemas y la coexistencia de las curaciones sintomática y serológicas. Siempre se desea, naturalmente, la curación biológica. Se puede lograr más fácilmente, lo repetimos, si se principia el tratamiento durante los primeros seis meses de la infección sífilítica.

La curación serológica sólo significa que las pruebas de la

gativas; no implica necesariamente la curación biológica o la sintomática. La curación sintomática significa que el paciente mejora y permanece bien y no infeccioso, en lo que se refiere a Sífilis, durante el resto de su vida. La curación sintomática no es sinónimo de curación serológica.

Tratamiento ideal desde el punto de vista de la función social será aquél que se demuestre capaz de dominar la propagación de la Sífilis, con una seguridad razonable de curación, en el menor tiempo posible y con el minimum de riesgo para el paciente.

Los planes de tratamiento a base de Arsénico y Bismuto, manejados convenientemente, han probado tener un valor indiscutible en la función curativa y por ende en la de protección, tomados desde el punto de vista individual; pero si los consideramos en función social y desde un punto de vista práctico, sus resultados se ven restringidos por un cúmulo de circunstancias adversas, opuestas a que los individuos reciban por lo menos el número de inyecciones mínimo requerido para trocar un caso de Sífilis contagiante actual o de Sífilis potencialmente contagiante, (Sífilis latente primaria), en Sífilis definitivamente curada o incapaz de dar posteriormente formas infecciosas.

En efecto, la relación dosis-tiempo (aquella mediante la cual podemos administrar una dosis total de las drogas capaz de darnos una garantía de curabilidad de más de 90%, con el riesgo mínimo y en el plazo más corto posible), no puede ser aplicada sino en el término mínimo de 30 a 36 semanas. Esto, como se ve, impone la necesidad de educar debidamente al paciente, para que se penetre de los riesgos actuales que le ofrece su enferme-

efecto de que siga el curso de su tratamiento hasta el final, con la regularidad indispensable.

De ahí la conveniencia, la necesidad de formar y mantener un verdadero cuerpo de educadores especializados, para que cumplan acertadamente con este objetivo, aunque por desgracia, acrecienten en proporción sensible el costo del tratamiento.

Tenemos asimismo el factor toxicidad de los preparados de Arsénico y de Bismuto, que exige seguridad precisa en el diagnóstico, para justificar su empleo, no libre de accidentes serios incluso mortales, que han de manifestarse necesariamente al tratar un grupo bastante grande de individuos. Nunca deberá tratarse un paciente por la sola sospecha de Sífilis. Jamás se hará demasiado hincapié en la importancia del diagnóstico de la enfermedad, por los medios señalados: ultramicroscopio, pruebas serológicas de la sangre y del líquido céfalo-raquídeo, además de una cuidadosa historia y prolijo examen físico del enfermo. La presencia de discrasias sanguíneas, nefritis, tuberculosis, enfermedad cardio-vascular no sífilítica o intolerancias individuales por dichas drogas, pueden imponer restricciones a la intensidad o aun exigir la supresión absoluta del tratamiento. Todo esto no podrá ser bien conducido naturalmente si no es a condición de contar con el auxilio de un número suficiente de especialistas en la materia, difíciles de conseguir por cierto en la práctica y aunque se consiguiera, la elevación de sus justos honorarios obligaría quizá en la mayoría de los casos a prescindir de sus preciosos servicios.

Y aun cuando pudieran alcanzarse los requisitos anteriormente

de tratamiento de larga duración, que propenden al abandono de los mismos, aun en personas debidamente informadas. Entre ellos están: la cuestión horaria, que exige que los enfermos reciban las inyecciones intra-venosas de Arsénico por lo menos tres horas después y tres horas antes de ingerir sus alimentos, para soslayar algunos de los trastornos inherentes a dicho medicamento; las náuseas y vómitos y otras reacciones de menor cuantía que suelen ocurrir en algunos casos, a despecho de todas las precauciones, los cuales contribuyen a alejar a ciertos sujetos susceptibles de estos largos tratamientos.

Con el propósito de obviar tantas dificultades, se ha llegado en determinadas regiones de los Estados Unidos (Boston, Nueva York) a los extremos de imponer por la fuerza dichos planes de rutina, mediante represión legal; y no obstante esto se registran en dichos lugares tratamiento incompleto en cifras que pasan del 60%. Por consiguiente, considérase en la actualidad que los métodos de tratamiento rutinarios a base de Arsénico más Bismuto no llenan las necesidades para ataques epidemiológicos de alguna envergadura contra la Sífilis. Hemos de hacer constar, sin embargo que hubo países como Suecia y sus vecinos escandinavos, que lograron reducir a 0 (cero) la incidencia de la Sífilis en el año 1938; aunque ello fue factible a base de medidas drásticas de represión legal y a la cultura avanzadísima de sus habitantes, inexigible a la mayoría de los países, desgraciadamente incluso el nuestro, sino, si acaso, hasta dentro de muchas décadas de intensa educación sanitaria.

base arsenicales más Bismuto, para el tratamiento de aquellos pacientes migratorios, reacios a la cooperación indisciplinados, inconscientes o promiscuos, con Sífilis temprana, en quienes la necesidad de un dominio rápido de la infecciosidad exige hospitalización, con 1 a 2 semanas de terapia, solamente.

Estos son los sistemas de arsenoterapia intensiva o masiva administrados intravenosamente por la técnica de gota a gota -- por la de la jeringa. Sus resultados son magníficos, pero no justifican, sin embargo, su marcada peligrosidad; ellos acusan una mortalidad de 1 por 200 pacientes tratados, además del gran número de individuos a quienes hubo de suspendérselos el tratamiento a causa de complicaciones graves debidas sin duda a la arsenoterapia ultraintensiva. Este severo índice de mortalidad obligó desde luego a circunscribir tales sistemas ultrarápidos a escasas manos muy expertas. Con el anhelo de disminuir esta peligrosidad, algunos científicos norteamericanos inventaron métodos semi-intensivos, intermediarios entre los descritos previamente y los clásicos de larga duración. Sus representantes son: el de Eagle, de 12 semanas y el del Ejército Norteamericano de 28 semanas. Son de un tiempo bastante corto para retener el interés de los enfermos y producen buenos resultados clínicos y de salubridad pública. Pero aún estos no se hallan libres de riesgos; así los señalan sus resultados, que arrojan un índice de mortalidad fluctuante entre 1:400 a 1:1000 el primero y 1:1000 a 1:3000 el segundo. Tales índices indican que los antedichos sistemas semi-intensivos tampoco son de recomendarse para el tratamiento ambulatorio de rutina, salvo en aquellos pa-

que voluntariamente acepten sus riesgos adicionales, en obsequio de su corta administración.

En un artículo de Harry Eagle, Harold J. Magnuson y Ralph Fleischman, del Servicio de Salubridad Pública de los Estados Unidos, se hace una consideración de la acción de la Penicilina y el Mafarside en el tratamiento de la Sífilis experimental. Estos autores consignan que la penicilina y el Mafarside han obrado como sinérgicos en el tratamiento de los animales en experimentación, con la ventaja de que las dosis totales de dichas drogas con mucho menores, disminuyendo así la toxicidad de las mismas. Otros experimentaron con Penicilina más Bismuto o -- fiebre artificial, obteniendo resultados parecidos. En el hombre, sin embargo, no han sido debidamente comprobados los beneficios de tales asociaciones, por lo menos con la dosificación y los períodos de tiempo estudiados hasta ahora. La administración de 60 mgrs. de clorhidrato de oxofenarsina diariamente o a días alternos, hasta formar un total de 480 miligramos, sola o con la adición de 0.20 grs. de subsalicilato de bismuto cada 2 ó 3 días (5 inyecciones), concurrentemente con la Penicilina no ha reducido notoriamente los promedios de fracasos. Más aún el agregado de estas drogas a la terapia penicilínica cambia un método prácticamente inocuo en otro más peligroso, dada la toxicidad de los preparados de Arsénico y de Bismuto.

Por estas razones, y puesto que los resultados con Penicilina sola han llegado a ser tan satisfactorios, la terapia coadyuvante con compuestos arsenicales o bismúticos no parece aconsejable como tratamiento de ataque de la Sífilis temprana.

y quizás prácticas de tal terapéutica combinada de ataque, en pacientes en quienes ha fracasado un tratamiento original con Penicilina.

La terapéutica antisifilitica a base de Penicilina sola en función social.

Desde que se demostró la capacidad espiroquetocida de la Penicilina, se desarrolló una serie de estudios ordenados, -- con el objeto de establecer la relación dosis-tiempo óptima -- para el tratamiento de la Sífilis temprana. La rutina seguida para el tratamiento del grupo de pacientes que formó la base -- del trascendental reporte original relativo al asunto de la penicilinoterapia, consistió en 1.000.000 U. de Penicilina amorfa, administradas intra-muscularmente, en dosis de 25.000 U., a intervalos de 4 horas, que hacían un total de 48 inyecciones (8 días). Este plan original fué escogido arbitrariamente, pero estudios subsiguientes demostraron su gran proximidad a la relación dosis-tiempo que parece ofrecer las mejores perspectivas de éxito en el tratamiento.

El segundo plan experimental empleaba la Penicilina G cristalina demostrada como mejor que cualquiera de las sales amorfas: 2.400.000 U. administradas en dosis fraccionadas, con intervalos de 3 horas; y el tercero sólo 1.700.000 U., pero reduciendo los intervalos a 2 horas. Probablemente más satisfactorio de los horarios para el tratamiento de la Sífilis temprana fué el que empleaba 2.400.000 U. Penicilina administradas en inyecciones intra-musculares de 40.000 U., con intervalos de 2 horas, hasta hacer un total de 85 inyecciones (7 días). La --

tes tratados según este último plan fué aproximadamente del 4% incluyendo reinfecciones que no -pudieron ser diferenciadas,- de recidivas clínicas, ni pueden serlo al presente.

Se siguieron series de estudios encaminadas a establecer - el intervalo de tiempo más corto que pudiera ser requerido pa- ra que una excesiva cantidad de Penicilina combata infecciones sifilíticas tempranas. De marcado interés fué el hallazgo de- que el horario que emplea 20.000 U. cada 2 horas, hasta cons- tituir un total de 36 inyecciones (3 días), produjo un patrón de cura comperable al del plan de 7 días. Una serie en la -- cual el período de tratamiento fué reducido a 48 horas falló- en dar promedios de curas comparables a los planes de 7 y de 3 días.

Durante todo este período experimental los productores far- macéuticos experimentaron con vehículos que retardaban la ab- sorción del antibiótico, procurando obviar la frecuencia de - las inyecciones,. El primero de estos productos logrados usa- ba como vehículo cera de abejas y aceite de cacahuete o sea - la fórmula de Romansky. La Penicilina sí preparada, amorfa o cristalina, dio niveles sanguíneos terapéuticos sostenidos du- rante 20 a 26 horas, por medio de una única inyección intramus- cular de 600.000 U.. El plan inicial consistía en administrar 600.000 U. diariamente, hasta completar 6 millones de unidades en total. Este sistema presentó proporciones de fracasos ex- actamente comparables a los que siguieron a los planes con Pe- nicilina en solución acuosa (15% al cabo de un año) aunque con la ventaja de no necesitar hospitalización.

El dolor local y las reacciones alérgicas son ligeramente -

acuosas. El dolor local y las induraciones pueden ser minimizados mediante la precaución de inyectar una burbuja de aire al final para evitar la entrada de la sustancia en la masa grasa subcutánea al extraer la aguja.

Vino después la Procaína-Penicilina en aceite, preparada por la doble descomposición de la Penicilina sódica y el Clorhidrato de procaína. Esta última es la menos tóxica de todos los anestésicos locales usados, aproximadamente $\frac{1}{2}$ de la toxicidad propia de la Cocaína. El plan inicial con este producto fué el siguiente: 600.000 U. diarias hasta hacer un total de 3.000.000 U. (5 días). De este modo se trataron primeramente 54 enfermos 3 de ellos con lesiones primarias manifiestas, campo oscuro y serología positivos; 2^o con lesiones primarias, campo oscuro positivo y serología negativa; 27 con Sífilis secundaria y 4 -- con Sífilis latente temprana. Todos fueron observados durante un período de 1 a 3 meses. En 6 pacientes con chancro, examinados 24 horas después de la dosis inicial de 600.000 U. de Procaína-Penicilina G en aceite, se encontró completa desaparición de los treponemas; todos los enfermos con Sífilis primaria o secundaria curaron de sus lesiones en el mismo tiempo que con las preparaciones de Penicilina previamente usadas, de los pacientes con chancro sero-negativos ninguno desarrolló serología positiva durante el período de observación; y los de serología positiva mostraron un progresivo decrecimiento en los títulos serológicos. Sólo 2 sujetos de los sometidos a este plan sufrieron síntomas sugestivos de reacción Jarisch-Herxheimer; ninguno

Más recientemente se puso a la disposición de la terapéutica antisifilítica un producto de Penicilina-Procaína en aceite con 2% de monostearato de aluminio. Las experiencias iniciales con este nuevo preparado fueron grandemente satisfactorias. Se encontró que 600.000 U. aplicadas a intervalos de 24 horas, con un total de 3 inyecciones (3 días), eran capaces de producir concentraciones demostrables en la sangre por un período hasta de 7 días. Basándose en esta información fué tratada una serie de 100 pacientes de Sífilis temprana, con la rutina arriba esquematizada. Los porcentajes de curados fueron comparables a los obtenidos con los planes de 7 y de 3 días. Si este descubrimiento llega a confirmarse por una observación más prolongada, sería una promesa de que la futura terapia de la enfermedad puede implicar un tan insignificante trabajo como es el de aplicar 3 inyecciones y un período de tratamiento no mayor de 48 horas.

COMO LA TERAPEUTICA ANTISIFILITICA SIMPLIFICA
EL PROBLEMA SIFILIS EN ORDEN SOCIAL.-

TRATAMIENTOS RECIBIDOS POR PACIENTES SIFILITICOS QUE FUERON CESADOS POR AUSENCIAS MAS O MENOS PROLONGADAS (tomando como mí nimum 3 meses), O POR TERMINACION DE LOS MISMOS, DURANTE LOS AÑOS 1945-1946-1947-1948 Y LOS 3 PRIMEROS MESES DE 1949.-

Diferentes clases.-	(A)	(B)	(C)	(D)	(E)	TOTAL	%
S. PRIMARIA.	5	210	315	280	34	844	21.2
S. SECUNDARIA.	2	265-	395	240	41	943	23.7
S. TEMP.LATENTE.	0	36	92	47	8	183	4.6
S. ANT.LATENTE.	0	4	27	7	4	42	1.1
S. LATENTE.	24	328	889	399	185	1825	45.9
S. CONGENITA.	1	4	28	11	3	47	1.2
SIFILIS?	0	20	36	22	15	93	2.3
TOTALES.	32	867	1782-	1006	290	3977	
%	0.8	21.8	44.8	25.3	7.3		

(A) Tratamiento completo

(B) Más de 20 inyecciones de Arsénico.

(C) Más de 7 inyecciones de Arsénico.

(D) Menos de 7 inyecciones de Arsénico.

(E) No recibieron inyecciones.

Nota: La clasificación de la Sífilis es la que estaba anotada en las tarjetas. Sífilis? significa no clasificada.

(Revisión del fichero de la División de Enfermedades Venéreas de la Dirección General de Sanidad).

El plan de tratamiento seguido consta de 30 inyecciones de Mafarside. a razón de 2 semanales. más 30 de subsalicilato de

El costo de una dosis de 0.060 grs. de Maferside, en ampollas colectivas, (frascos de 10 dosis individuales = 0.60- grs.) es aproximadamente de 14 centavos de colón. La dosis de 0.060 gramos en ampollas individuales, cerca de 30 centavos de colón.

Un frasco de 60 cc. de subsalicilato de bismuto cuesta un colón. Cada dosis individual, 1.7 centavos.

Por consiguiente, el valor de las medicinas administradas en un tratamiento completo debe estimarse aproximadamente en \$5.20 por individuo.

Para encontrar el costo completo por paciente fuera necesario saber previamente el costo del personal empleado en la administración de las inyecciones, en número suficiente y bien adiestrado; el de Médicos que deben seleccionar los casos adecuados para recibir el tratamiento, a fin de no someterlos a riesgos innecesarios, de esperarse en una terapia tóxica, gracias a un diagnóstico riguroso, clínico y serológico; y desecharlos o someter a planes distintos a sujetos que por sus taras orgánicas no estén capacitados para soportar el método rutinario (viejos, enfermos del sistema cardio-vascular, hepáticos, etc.). En fin, un grupo de Enfermeras sanitarias, cuyo número corresponda a la localidad de que se trate, para visitar a los pacientes, instándoles a seguir su tratamiento con la regularidad y la perseverancia debidas, hasta su completa curación.

Además, el costo real por individuo no equivale únicamente a la cantidad representada por el consumo per cápita de medicamentos y lo que en función administrativa le correspondiera; -

tal costo real debe establecerse a base de las cantidades totales gastadas en drogas, dividido por el número de personas que hayan recibido dosis útiles de los medicamentos. En el cuadro anterior, por ejemplo, vemos que únicamente 899 pacientes del total de 3977 recibieron dosis útiles, desde el doble punto de vista curativo y sanitario, desperdiciándose enormes sumas en los 3078 enfermos restantes.

Cabe también señalar que los individuos que recibieron el tratamiento según el cuadro anterior, sea completo o incompleto, son todos residentes urbanos. Su aplicación en la población rural, en nuestro medio, fué- y es prácticamente imposible.

SIFILITICOS TRATADOS CON PENICILINA SOLA, DE ABRIL A OCTUBRE DEL PRESENTE AÑO INCLUSIVE, EN LA CLINICA CENTRAL DE ENFERMEDADES VENEREAS DE LA DIRECCION GENERAL DE SANIDAD.

	(A)	(B)	
SIFILIS PRIMARIA	184	9	
SIFILIS SECUNDARIA	71	5	(A) Pacientes que terminaron el tratamiento.
S. TEM. LATENTE.	60	5	
S. ANTIG. LATENTE.	15-	0	(B) Pacientes que no terminaron el tratamiento por diversas causas.
SIFILIS LATENTE.	4	1	
SIFILIS CONGENITA.	3	0	
TOTALES.	337	20	
%	94.4	5.6	

Al principio se siguió el plan de 300.000 U. de Penicilina - procaína en aceite, administrada diariamente durante 10 días. - Después, 600.000 U. de la misma preparación y con igual intervalo, durante cinco días.

te vale \$3.88. Este es, por consiguiente, el costo de un tratamiento antisifilítico suministrado por la Dirección General de Sanidad. El gasto de administración resulta prácticamente nulo. La responsabilidad médica baja al mínimo, si tomamos en cuenta la ausencia casi absoluta de toxicidad del medicamento, que vuelve innecesarios, por consiguiente, el diagnóstico riguroso y el estricto seleccionamiento de los enfermos. La población rural puede y debe beneficiarse fácilmente de esta maravillosa droga, haciendo uso del siguiente plan de tratamiento: 2 inyecciones de 1.200.000 U. cada una, aplicadas con un intervalo de 5 ó 7 días entre las dos. .

Si comparamos el número de enfermos tratados con Penicilina con el de los que recibieron la terapia a base de Arsénico más Bismuto, notaremos al primer golpe de vista la enorme diferencia que media entre los porcentajes de aquéllas que terminaron su tratamiento con uno u otro sistema: 94.4% para los primeros y 0.8% para el segundo.

Los resultados obtenidos con la Penicilina - Procaínica, - más el 2% de monostearato de aluminio, sugieren que la futura terapia de la sífilis puede implicar tan poco trabajo, ya lo dijimos, como 3 inyecciones y un período de tratamiento no mayor de 48 horas. Esto señala que el porcentaje 94.4% podrá elevarse en un futuro próximo al 100%.

A nadie se escapa la gran importancia que tienen los últimos adelantos logrados en la lucha antisifilítica, con la terapia antibiótica moderna desde el punto de vista de la Salubridad Pública, en particular de aquellos países que, como el

cos reducidos. La PENICILINA es para ellos la esperanza de que en día no lejano logren desembarazarse de este terrible azote - de la Humanidad.

C O N C L U S I O N E S .

- 1o.- La Sífilis es originaria de América.
- 2o.- La Sífilis fué maligna durante los primeros 50 años de su arribo a Europa; pero luego después se atenuó gradualmente, hasta haber llegado a presentar casos con gran cantidad de gérmenes en la sangre sin siquiera manifestar su existencia.
- 3o.- El nombre de Sífilis le viene a la enfermedad del protagonista de un poema de Girolamo Fracastorius, llamado "Syphilus", derivado de dos voces griegas: "puerco" y "amor", porque dicho personaje era "porquerizo".
- 4o.- Durante siglos se confundieron la Sífilis y la Gonorrea, mientras no se descubrieren los agentes específicos correspondientes a cada una de ellas.
- 5o.- El advenimiento de las reacciones serológicas, que tanto facilitan el diagnóstico de la Sífilis, no deben borrar los prodigios de agudeza clínica de grandes Médicos existentes de 1500 a 1850.
- 6o.- El Mercurio, introducido en la terapéutica por los árabes, en el siglo X, fué de los primeros medicamentos usados contra la Sífilis, desde luego en forma de unguento, para fricciones, hasta 1583 en que se utilizó la vía oral, a fines del siglo XIX las inyecciones intra-musculares y a principios del XX las intravenosas.

- 7o.- Las fricciones mercuriales, consideradas como las más efectivas, han persistido hasta nuestros tiempos, sobre todo en Pediatría..
- 8o.- Se cree que el Mercurio debe su acción antisifilítica a que es capaz de inhibir el desarrollo de las espiroquetas; a que aumenta la resistencia de los tejidos a la acción de las mismas,.
- 9o.- El Yodo, introducido a mediados del siglo pasado, ha conservado su utilidad hasta nuestros días, en el terciarismo de la Sífilis.
- 10o.- El Arsénico, en forma de "606" descubierto por Erlich en 1910, fué el primer medicamento antisifilítico que produjo verdadera revolución en la terapéutica específica; pero sus graves inconvenientes contribuyeron a que se descubrieran numerosos productos más, hasta llegar al moderno Mafarside.
- 11o.- Desde un principio se dió la preferencia a los arsenicales de aplicación intravenosa, aunque los hay también para la vía oral.
- 12o.- Los arsenicales producen tres grandes clases de complicaciones: las causadas por el propio medicamento, las rotivadas por su preparación y administración y las debidas a los propios pacientes. Tales complicaciones se vuelven más de temer cuando se aplican tratamientos intensivos. Las más graves de estas son las llamadas "Crisis Nitritoides", las cutáneas y las sanguíneas.
- 13o.- El Bismuto, aunque iniciado hace un siglo, no fué sino -

los metales pesados. Los preparados lanzados al comercio son innumerables, entre insolubles y solubles, los primeros de acción más tardada que los segundos y todos menos tóxicos que los arsenicales y los mercuriales, de donde su reputación de coadyuvante ideal para los arsenicales.

- 14o.- El advenimiento de la Penicilina y su maravillosa acción sobre la Sífilis temprana, constituye el progreso terapéutico-sanitario más notable de todos los tiempos.
- 15o.- Mahoney y sus asociados fueron los primeros que dieron a conocer, en 1943, excelentes resultados de la Penicilina en la Sífilis temprana.
- 16o.- el "patrón" de la Penicilina está guardado en Washington en la Administración Federal de Alimentos y Drogas. Un miligramo de Penicilina G Cristalina sódica equivale a 1650 unidades. Todos los fabricantes de Penicilina están obligados a comparar mensualmente su material con el "patrón de referencia".
- 17o.- La Penicilina, de por sí, se absorbe y elimina muy rápidamente, aunque una parte se pierda en el organismo. La que se recoge en la orina tiene alta concentración antibacteriana y se utiliza sin reacción tóxica, alguna, -- pues, al contrario, al pasar por el cuerpo pierde las -- sustancias pirogénicas que pudiera contener.
- 18o.- Esta rapidez en la eliminación obligó a poner las primeras inyecciones cada 2 o 4 horas, día y noche, a razón de 25.000 U. cada una, durante 8 días.

- 19o.- Para evitar molestias al enfermo, pero manteniendo siempre el nivel sanguíneo conveniente al efecto terapéutico, ha habido necesidad de encontrar las maneras de retardar la absorción y la excreción de la Penicilina. La primera se debe a Romansky y Rittman, quienes en 1945 presentaron la suspensión en cera de abejas y aceite de cacahuete, que hizo posible el tratamiento ambulatorio; la última corresponde a Buckwalter y Dickison y consiste en suspensión de Penicilina con Procaína en un gel de aceite de cacahuete con Estearatos de Aluminio. Esta forma es de aplicación menos dolorosa y reduce el número de pacientes sensibles a la Penicilina.
- 20o.- La penicilina per se es atóxica, excepto si se usa por vía intra-tecal. Las reacciones molestas que producen son parecidas a las de la enfermedad del suero; Urticaria (frecuente), rashes maculares, máculo-papulares y eritematosos generalizados; rara vez adquiere forma alérgica, ni obligan a interrumpir el tratamiento.
- 21o.- La Penicilina, tal como se usa en la actualidad, cura más rápidamente la Sífilis que el más eficaz standard de la quimioterapia existentes hasta ahora.
- 22o.- Entre la terapéutica antigua, que hacía durar el tratamiento de la Sífilis hasta 25 años, puede decirse sin esperanzas de curación y la actual que reduce esta a horas (apenas algunos días), hay una distancia inmensa, en favor de los individuos, pero, sobretodo, en favor de la acción salvadora de la sanidad de prevenir dicho mal, reduciendo

- 23o.- Para los efectos del tratamiento se dividía la Sífilis en temprana y tardía, que pueden ser además activas o latentes. A la primera se le daba una duración de 3- a 4 años y había también el tratamiento abortivo, aplicable al aparecer y ser diagnosticado el chancro.
- 24o.- Dos grandes variantes se introdujeron en el tratamiento: las interrupciones hasta de 8 meses y la continuidad, - que bajó de 76 semanas hasta 26 y últimamente 12 semanas. El tratamiento intensivo intravenoso, gota a gota, hasta 5 días de duración, con 10 horas diarias, fué preciso abandonarlo, por demasiado peligroso, no obstante haber despertado un gran entusiasmo.
- 25o.- Aunque el tratamiento arsénico-bismuto-mercurio debe ser considerado como muy próximo a desaparecer, consideramos importante hacerle figurar en una tesis como esta, - para los innúmeros Médicos de fuera de la Capital que - todavía sigan fieles a él, por falta del conocimiento suficiente y experiencia necesaria sobre la Penicilino**ter**apia.
- 26o.- La designación de Sífilis temprana contagiante, su más-grave manifestación, constituye el período más peligroso desde el punto de vista sanitario-social y el que mejor domina la nueva droga. Las dosis elevadas de Penicilina, a la cual se hace durar considerablemente la absorción y la eliminación, aseguran resultados deslumbradores y el verdadero tratamiento ambulatorio, ante el - que desaparecen las últimas reticencias para someterse -al sistema.

- 27o.- La Sífilis es patrimonio exclusivo de la humanidad y por consiguiente el hombre es su único reservorio. Las lesiones húmedas, tempranas, de las mucosas y de la piel, son las grandes transmisoras de la enfermedad.
- 28o.- La transmisibilidad de la Sífilis depende: a) de la edad de la infección; b) de la presencia de lesiones húmedas; c) de la infecciosidad de las secreciones; d) de los tejidos que constituyen reservorios de los microorganismos; e) del contacto íntimo con suficiente cantidad de gérmenes; f) de correspondientes puertas de entrada en los individuos susceptibles, que satisfagan los requerimientos de los treponemas.
- 29o.- Dice Moor: "Un sistema bien organizado de investigación de individuos probablemente enfermos, por pruebas serológicas rutinarias y por el ataque epidemiológico, soluciona muchas de las dificultades encontradas para lograr que los pacientes se sometan al tratamiento. Si fuera generalmente aplicado, la demanda de tratamiento sería 3 veces mayor que el presente."
- 30o.- El diagnóstico precoz de la Sífilis es de capital importancia y debe ser confirmado por el Laboratorio (campo obscuro), en el chanero de menos de dos semanas; pasado ese tiempo se vuelve imposible encontrar los treponemas por hallarse ya seca la lesión. En estos casos habrá que esperar la cuarta o hasta la sexta semana, época en que aparece positiva la prueba serológica.
- 31o.- Si se instituye el tratamiento cuando la infección está-

todavía en la fase sero-negativa, se obtendrá la curación biológica, que implica la coexistencia de las curaciones sintomáticas, y serológica y el exterminio completo de los terponemas en todos los casos; pero si se espera la positividad de las reacciones sanguíneas para comenzarlo, bajan en un 20% las probabilidades de tal curación.

- 32o.- El tratamiento ideal será, en todo caso, el que se muestre capaz de dominar la propagación de la Sífilis, con razonable seguridad de curación, en el menor tiempo posible y con el minimum de riesgo para el paciente.
- 33o.- La última palabra en materia de medicación antisifilítica es la combinación de Penicilina-Procaína en aceite con el 2% de Monostearato de Aluminio, que permite practicar inyecciones cada 24 horas y reducir el tratamiento a 3 inyecciones de 600.000 U. cada una, es decir, el minimum de trabajo, el minimum de gasto y el minimum de molestias para el enfermo con igual o mayor porcentaje de curaciones que con cualquier otro medicamento.

F I N

B I B L I O G R A F I A

BECKER, S.W. and OBERMAYER, M.E.: Modern Dermatology and Syphilology
Second Edition, 1947.

Savy, P.: Traité de Thérapeutique Clinique. Cuatième Edition, 1942.

CLARK, E.G.: The Epidemiology of Syphilis, Cap. Xll. School of Public
Health, Columbia, University, 1947.

ABBOTT LABORATORIES INTERNATIONAL & Co.: Revisión de los Conoci-
mientos Actuales sobre la Penicilina, 1946.

RECENT ADVANCES IN THE STUDY OF VENEREAL DISEASES. A Symposium.
Published by Venereal Disease Education Institute in cooperation
with The United States Public Health Service, 1948.

SYPHILIS STUDY SECTION NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH U.S. PUBLIC
HEALTH SERVICE: The Status of Penicillin in the Treatment of Sy-
philis, The Journal of the American Medical Association, Volume
136, No. 13 March 27, 1948.

MAHONEY, J.F.; The Treatment of Syphilis in The United States, "The
Practitioner", Oct. 17, 1949.

PARKE, DAVIS & Co.: Notas sobre el Tratamiento Moderno de la Sífi-
lis, 1946.

ARNOLD, R.C., MAHONEY, J.F., NICHOLSON, F.P. and WRIGHT, R.D.: The Jour-
nal of Venereal Disease Information, Vol. 30, 125-127, May, 1949.
