

# REVISIONES TERAPEUTICAS

## LO "NUEVO" Y LO "VIEJO" EN LA TERAPEUTICA DE LA SIFILIS VISCERAL TARDIA

V. SORRIBES-SANTAMARIA.

Profesor adjunto de Patología Médica.

Cátedra del Prof. M. BELTRÁN BÁGUENA.

Es la actual una de las épocas de la Medicina en que más útil resulta el estudio crítico de los problemas que van apareciendo en todos los capítulos del saber médico. Esto es así, porque la época actual se caracteriza, entre otras cosas, por la velocidad con que los hechos se desarrollan, sobre todo en el campo de la terapéutica, hasta tal punto, que lo de un día viene a ser perfeccionado o sustituido al siguiente, en el que hay que revisar todo lo anterior a la luz de las nuevas aportaciones con necesidad de hacer un estudio crítico que valore los hechos en su justa medida, según la experiencia propia y recopilación de la ajena. La terapéutica de la sífilis visceral tardía es uno de los capítulos que más ha cambiado en un espacio de tiempo de muy pocos años, pero no de tal modo para que "lo nuevo" haya destruído todo "lo viejo". Es por ello por lo que un estudio de este capítulo de la Patología que ofreciera una visión de conjunto al médico general y al internista nos ha parecido interesante hacer una revisión del momento actual del tratamiento específico de unos síndromes viscerales de etiología común que pueden simular casi toda la Patología visceral y que, si bien es verdad ha perdido importancia como problema social en los países de civilización adelantada, la conserva en toda su magnitud en el campo de lo individual, de donde todavía tardará en perderla por completo, así como en ciertos países en donde la proporción de luéticos alcanza un tanto por ciento muy elevado, como hemos señalado en nuestra revisión de conjunto "El momento nosológico actual de la sífilis visceral tardía en Patología Interna".

Del estudio crítico del problema en esta revisión, el juicio que merece la situación actual del tratamiento de la sífilis visceral tardía no siempre se puede precisar y definir de una manera concreta, pues en algunos aspectos para poder adoptar una posición definitiva hace falta la perspectiva del tiempo que en ciertos puntos no poseemos. ¿Cuál será el resultado desde el punto de vista de la sífilis visceral tardía tanto en el aspecto profiláctico como curativo de la corriente actual de la terapéutica de la sífilis en general? Por ello, es cierto, que en algunos aspectos, el mejor juicio crítico es el que espontáneamente nace de la exposición detallada del desarrollo de los hechos, pues para conocer una cosa no hay como ver cómo ella se desarrolla, exposición crítica que le dará vida a este juicio, y como todo lo vivo evolutivo, con elasticidad para ir adaptándose a los nuevos hechos.

## LA PROFILAXIS DE LA SIFILIS VISCERAL TARDIA.

La terapéutica de la sífilis visceral tardía comienza con la profilaxis de la misma en períodos más recientes de la sífilis o en los períodos de latencia. En este sentido, como señala en un trabajo SÁINZ DE AJA, la reducción tan extraordinaria de la sífilis tardía a través de estos últimos años se debe a la terapéutica arsено-bismútica, con la que tantas pautas se han marcado con vistas no sólo a la curación del enfermo, sino de la profilaxis de las complicaciones viscerales tardías, consiguiéndose un 99,74 por 100 de curaciones. La misma orientación siguieron las terapéuticas energéticas de asalto seguidas por las sostenidas de consolidación y repetición y de las de seguridad en busca de la negativización de las sero-resistencias, en donde pensando con la sífilis visceral tardía se aplicaron para la solución del problema otros remedios coadyuvantes como el reposo, climatoterapia, talasoterapia..., que, en ocasiones, han sido capaces de negativizar sero-resistencias a juzgar por las observaciones de SIMON, MILIAN, TOBIAS y otros, aduciendo que, el reposo sobre todo, aumenta el poder inmunitario del sujeto. La utilización de la terapéutica desensibilizante o estimulante como autohemoterapia, seroterapia, etc., preconizadas por algunos como PAWIY y otros; proteinoterapia, organoterapia, vacunas endovenosas recomendadas por GOUGEROT y THIROLOIX; hiposulfito sódico propuesto por RAVAUT, BOCAJE y RICHON; aceites azufrados empleados por SCHROEDER; sales de plata y oro, derivados de tierras raras, cloruro de cerio o bien la malarioterapia, preconizada por KYRLE, no han dado resultados definitivos. Igualmente las radiaciones ultravioleta, así como la roentgenoterapia utilizada por FERNET y LEIGHEB, así como la sangre irradiada en manos de HECHT-CLEDA y RIEHL tampoco han dado resultados esperanzadores. Por otra parte, la penicilinoterapia tiene un poder de negativización menor que los antisifiliticos clásicos más potentes, en estas sero-resistencias para algunos favorecedoras de la sífilis visceral tardía, como se deduce de los trabajos de los anglosajones y, sobre todo, de MARSHALL.

Todo el mundo está de acuerdo en afirmar que la menor frecuencia de la sífilis visceral tardía y la menor probabilidad de que ésta aparezca, radica en el tratamiento precoz intenso y sostenido de los sifilíticos en la primo-infección, en donde se puede afirmar comienza la terapéutica profiláctica de la sífilis visceral tardía. Según esto, aparentemente, el problema de las complicaciones viscerales podría quedar resuelto por unas normas por las que se rigieran todos los enfermos en los períodos primo-secundarios, por lo menos en aquellos que en estos períodos acudiesen al médico. Tanto en la era prepenicilínica como en la actual, en el fondo todos admiten debe hacerse el tratamiento inicial no sólo con miras a la curación clínica momentánea y definitiva, sino desde el punto de vista de la profilaxis de las complicaciones viscerales tardías. Este concepto pronto arraigó en el ánimo de los sifiliógrafos, al observar que la sífilis visceral tardía se relacionaba con la sí-

filis inicial, apareciendo aquella con más frecuencia cuando el tratamiento de ataque había sido corto en cantidad, duración y calidad. Las reglas de tratamiento expuestas por FOURNIER constituyeron un progreso para la era mercurial, pero no fueron suficientes para ratificar lo que ya en el ánimo de todos estaba, y así, aun exigiendo en sus consejos terapéuticos que el tratamiento de ataque durara por lo menos un año, subiendo más tarde a tres, cuatro y hasta siete años, las sífilis viscerales tardías continuaban apareciendo en los enfermos que ellos creían bien tratados, lo que distaba mucho de ser cierto, y aun hasta perjudicial, desde el punto de vista de las sífilis viscerales tardías, cuya frecuencia se ve favorecida de una manera absoluta, según algunas escuelas, por los tratamientos insuficientes. Fué SEZARY el promotor de la asociación arsénico-bismútica como la de mayor eficacia para curar clínica y biológicamente de una manera precoz la enfermedad, administrando grandes cantidades de arsénico necesarias para destruir el agente etiológico de la sífilis, administrado de una manera rápida y masiva por unos y de manera más lenta para prevenir los accidentes por otros más prudentes. En los últimos años que precedieron a la era penicilínica las escuelas americanas sostienen el punto de vista de la necesidad de continuar el tratamiento durante un año como mínimo sustituyendo el arsénico en los intervalos por bismuto o mercurio. Trabajos americanos publicados en el año 1946 proponían la sustitución de los arsenobenzoles por los arsenóxidos. La objeción que se le podría hacer a este tratamiento de ataque, cuyo fin más que la esterilización del sujeto es la curación de las lesiones cutáneo-mucosas contagiosas y no la profilaxis de la sífilis evolutiva, es más teórica que real, ya que debe ir unido axiomáticamente a las curas de confirmación, consolidación y seguridad. Pero donde comienza la verdadera profilaxis de la sífilis visceral tardía es en este ataque al treponema, que por no ser siempre igualmente sensible a todos los antisifiliticos, así como la tolerancia del sujeto a los mismos, la mayoría de los autores aconsejan someter a los enfermos, de no haber una contraindicación particular, a la triple y simultánea acción del arsénico, bismuto y mercurio. GOUIN propuso una leucocito-reacción para la investigación de la sensibilidad particular de cada sujeto a estos metales y ser ésta la norma para la elección del metal a utilizar en los tratamientos de consolidación en la profilaxis de la sífilis visceral tardía. En este sentido, uno de los puntos más debatidos ha sido cuál ha de ser el tiempo de duración de estos tratamientos profilácticos de las complicaciones viscerales en aquellos sujetos con serologías negativas, líquido cefalorraquídeo normal y sin ningún proceso clínico a los que no se puede tener sometidos durante toda la vida a un tratamiento intensivo, pero que, por otra parte, tampoco se les puede abandonar, ya que algunas de las sífilis viscerales tardías aparecen en sujetos que dejaron el tratamiento cuando se encontraban aparentemente curados, por lo que GOUGEROT aconsejó una o dos curas de bismuto cada año a fin de prevenir el riesgo y poner a cubierto al enfermo del peligro que para él supone las futuras y posibles complicaciones viscerales tardías.

Respecto a la penicilina como antisifilitico profiláctico de la sífilis visceral tardía, el tiempo la está valorando correctamente. Quizá este futuro sea más incierto de lo que sería si nos guiáramos exclusivamente por la eficacia de la terapéutica penicilínica de los períodos anteriores, pues las terapéuticas dema-

siado breves con la penicilina, con arreglo a pautas audaces con la posibilidad de provocar sífilis decaídas, seguidas de latencias asintomáticas, prólogo de complicaciones viscerales posteriores por una parte, y por otra, la falsa creencia que al enfermo proporciona la curación rápida del proceso, que de enfermedad crónica de curación difícil y larga se convierte aparentemente en benigna y de curación rápida, hace que el enfermo pierda su asiduidad en ser vigilado, como acertadamente ha señalado VILANOVA; lo que en conjunto hace que el problema de la sífilis visceral tardía siga en pie en toda su importancia para el individuo enfermo y para el médico, que, por la menor frecuencia, necesita de un mayor recuerdo en el momento del diagnóstico diferencial y de la terapéutica, sin contar con la existencia todavía del problema como hecho social en aquellos países de mayor morbilidad.

Según la encuesta de la OMS, hecha en 55 países según el plan de 294 pautas terapéuticas procedentes de 277 centros donde el problema se estudia, se puede llegar a posiciones extremas como la de SEZARY, en 1951, para el que la penicilina en los períodos primo-secundarios tiene un valor complementario de segundo orden. Quizá estas divergencias justifiquen que el 47,8 por 100 de los centros europeos no empleen en períodos precoces de la sífilis la penicilina sola, sino en curas mixtas con la metaloterapia.

Si bien es verdad que ninguna cepa de treponemas resistente al arsénico ha sido aislada hasta la actualidad, tampoco clínicamente se ha podido demostrar esta resistencia a la penicilina demostrada objetivamente por pruebas clínicas serológicas y bacteriológicas. Sin embargo, para muchos autores europeos en la profilaxis de posteriores complicaciones viscerales comparan las curvas breves de penicilina y sus resultados con las curas breves de arsénico, que tan brillantes resultados proporcionaron en el comienzo de la arsenoterapia, pero también con sorpresas a distancia, por lo que después de un tratamiento de ataque con penicilina instauran una terapéutica con bismuto. Por el contrario, en la mayoría de los centros norteamericanos se emplea la penicilina sola, pero ello condicionado a que el enfermo se someta a una estrecha vigilancia periódica para estar atentos a yugular las recaídas que, en ocasiones, más bien puede tratarse de reinfecciones, ya que las curas clásicas de bismuto protegían al enfermo con esta metalo-prevención de nuevas reinfecciones, como no ocurre con los tratamientos breves de penicilina. En este aspecto profiláctico de tanta seguridad en la terapéutica arsénobismútica con el 99,74 por 100 de curaciones comprobadas estadísticamente por DEGOS, VISSIAN y BASSET en 1950, confirmando los estudios de SEZARY, aparte de sus riesgos farmacológicos, uno de los inconvenientes que se le atribuyen en la crítica comparativa con la penicilina es su duración, lo que hace que, según los americanos, en Estados Unidos el 85 por 100 de los pacientes abandonaran la terapéutica dentro de los seis primeros meses, aunque en este sentido, y sin que ello prejuzgue ninguna posición, lo mismo puede ocurrir con la vigilancia continuada a que han de estar sometidos los sujetos tratados en períodos precoces con penicilina sola, la que, a su vez, puede también ofrecer la garantía del 99,74 por 100 a base de esta vigilancia. Este es el único camino de poder saber si la penicilina sola es real y definitivamente eficaz, pues en la asociación con la metaloterapia no

se puede separar la acción antisifilítica de los dos componentes del tratamiento.

La profilaxis de las lesiones viscerales tardías, tanto en la época penicilínica como en la de la metaloterapia, no está sólo en manos del médico, sino también en la docilidad del enfermo, así como, ahora como entonces, en hacer un tratamiento "precoz, intenso y prolongado, recurriendo a la asociación de varios medicamentos". Estas palabras tienen su misma validez para la terapéutica de la sífilis visceral tardía, cuyos problemas generales abordamos a continuación.

#### TERAPÉUTICA DE LA SÍFILIS VISCERAL TARDÍA. NORMAS GENERALES.

La terapéutica curativa de la sífilis visceral tardía es siempre un problema muy delicado. Dos hechos fundamentales deben tenerse en cuenta en esta terapéutica: 1.<sup>o</sup> Que la resistencia del germen a los antisifilíticos en este período evolutivo de la sífilis es mucho mayor que durante el período primo-secundario, y aunque se pueda hacer desaparecer el cuadro clínico, la curación definitiva no es de esperar rápidamente, por lo que el tratamiento debe ser continuo y sin límites de tiempo prefijados. 2.<sup>o</sup> Los accidentes terciarios, y especialmente los gomas, responden al estado de mayor alergia de la sífilis.

De lo más arriba expuesto se deduce que a la par de necesitar antisifilíticos enérgicos de alto poder treponemídico, su aplicación se ha de ajustar a las reacciones del enfermo, que es necesario vigilar y moderar cuando aparecen. Para ello, en los casos en que es necesario emplear treponemicidas potentes como el arsénico o la penicilina y además tienen, desde el punto de vista anatomo-clínico, un carácter hipérergico, lo que han tendido a demostrar reacciones como la de la luetina, empleando el luo-test de MOLLER y BRANDT, según DEGOS, o la del suero de caballo, según DUJARDIN, el empleo del mercurio antecediendo a los antisifilíticos más potentes puede moderar dichas reacciones. Por todo lo anterior, la elección del medicamento, según el momento del tratamiento, los períodos de intervalo, la medicación coadyuvante, las medidas generales y dietéticas a adoptar, etc., son de la mayor trascendencia. Hace ya veinte años, DONZELOT y HEUYER llamaron la atención respecto a la prudencia del tratamiento antisifilítico en los enfermos afectos de sífilis arteriales y neurológicas que no toleraban una dosis superior de 0,15 de novoarsenobenzol, mientras que los enfermos en el período primario del chancre sifilítico toleraban dosis de 0,90, siendo más frecuentes en aquéllos los accidentes que, a su vez, eran más graves, no sólo utilizando el arsénico, sino también con el bismuto y mercurio como consecuencia de la tara visceral, el sobreesfuerzo compensador de otras vísceras, el mal estado hemopoyético, la inestabilidad neurovegetativa y psíquica, etc., todo lo cual, junto con otras circunstancias, hacen también en la actualidad que con la penicilina, en la que, a pesar de la diversidad de opiniones a este respecto, hemos observado reacciones desagradables en el tratamiento de las infecciones cardiovasculares con participación coronaria, hayamos de tener también en cuenta en el tratamiento curativo de la sífilis visceral tardía las siguientes normas generales:

1.<sup>o</sup> Los estados caquécticos avanzados, los enfermos de avanzada edad (alta senilidad), así como enfermos no caquécticos, más jóvenes, pero con es-

tado general precario y lesiones viscerales "fijadas", los tratamientos han de ser prudentes.

2.<sup>o</sup> En las hepato-nefritis y otros síndromes viscerales sifilíticos tardíos que cursan con insuficiencia hepato-renal, pero que han sobrepasado ya el período de descompensación, el tratamiento específico antisifilítico, sobre todo penicilínico, no agrava el proceso; por el contrario, debe acometerse rápidamente dentro de las normas de corrección terapéutica que exija cada caso, según la víscera y la forma clínica.

3.<sup>o</sup> Es conveniente saber que, en ocasiones, las leucoplasias coexistentes en estos enfermos, así como las lesiones precancerosas, pueden sufrir un espoloneamiento evolutivo neoplásico bajo la influencia del tratamiento.

4.<sup>o</sup> Durante el tratamiento de una sífilis visceral tardía, el sujeto debe estar vigilado mucho más de cerca que el enfermo que es tratado en los períodos primo-secundarios, al comenzar el mismo o al repetir dicho tratamiento, sobre todo, tanto más cuanto el síndrome visceral corresponde a un órgano constitucionalmente débil o por haber sido afectado por algún proceso anterior, debiendo vigilarse con pruebas funcionales simples.

5.<sup>o</sup> El tratamiento de iniciación de las sífilis viscerales tardías debe ser muy prudente, lo que se consigue hoy fácilmente de una manera casi absoluta con la penicilina a causa de los fenómenos congestivos, edematosos o hemorrágicos a nivel de los focos de lesión con aparición de hemiplejias u otros accidentes hoy menos frecuentes que en la era de la iniciación del tratamiento por la metaloterapia (publicaciones de SEZARY, MARGAROT y otros).

6.<sup>o</sup> El medicamento de elección en la sífilis cardio-vascular y otras sífilis viscerales tardías es la penicilina, cuya acción se ve beneficiada en algunas ocasiones por el empleo del cianuro de mercurio endovenoso protegiendo con opiáceos al enfermo si es necesario, comenzando por 1/4 c. c., pasando a 1/2 c. c. cada dos días, llegando a 1 c. c. diario en series de 20, como preconiza FLANDIN, indicadas para la iniciación del tratamiento, o más largas, como aconsejan MILIAN, DEGOS y otros, en el curso del mismo, llegando este último a series de 200 inyecciones. Nosotros lo hemos empleado con muy buenos resultados en la sífilis cardio-vascular precediendo al empleo de la penicilina cuando había participación coronaria, evitándonos desagradables reacciones que han aparecido en algún caso cuando se ha empleado penicilina sola.

7.<sup>o</sup> En la sífilis nerviosa, como la P. G. P., la penicilina ha cobrado un valor de terapéutica de primer orden, conservado el suyo la malarioterapia y pasando a un segundo plano el de los arsenicales pentavalentes indicados en las formas parcialmente reducidas por la penicilina y la malarioterapia.

8.<sup>o</sup> La piretoterapia provocada por los diversos procedimientos no parece dar los buenos resultados conseguidos por la malarioterapia.

9.<sup>o</sup> En las sífilis viscerales tardías el tratamiento coadyuvante no específico es de la mayor importancia.

10. El tratamiento sintomático es de interés porque permite ganar la confianza del enfermo, que aumentará su docilidad a nuestra terapéutica, siendo de destacar la atropina a grandes dosis y la eserina en las crisis tabéticas, según su signo vagotónico o no, los analgésicos, sedantes, oxígeno... Las medicaciones antihistamínicos y la cortisona pueden ensayarse.

11. En las infecciones mixtas el papel de la penicilina es de un gran valor, con una acción heteroterapéutica a lo Milian al mismo tiempo que actúa específicamente.

12. El tratamiento penicilínico debe continuarse con otros antisifiliticos de consolidación y de seguridad en la sífilis visceral tardía para completar la acción treponemica intensa de la penicilina.

#### LA PENICILINA Y OTROS ANTIBIÓTICOS. SUS ASOCIACIONES MEDICAMENTOSAS.

Después de los trabajos fundamentales de NEILMAN y HERREN sobre la inyección de penicilina a ratones infectados de treponemas; los de WISSEMAN y DERON "in vitro"; de LEVADITI y VAISMAN en la infección experimental del conejo; de FLAZIE y FRIEDEN, SLEEPER y KOLMER; las experiencias de LOURIE y COLLIER, así como los de MAHONEY, ARNOLD y HARRIS y los de MARSHALL en la clínica, la penicilina ha venido a ser un medicamento de alto valor treponemicida con una actividad de primer orden en las lesiones sifilíticas. En ella, por otra parte, se reúnen grandes ventajas, como su inocencia farmacológica, la desaparición extraordinariamente rápida de los treponemas en las lesiones, la brevedad de la cura..., así como su acción sobre infecciones asociadas al proceso sifilitico. Todavía algunos autores, sin menospreciar el valor de un fármaco de tan alto poder treponemicida como la penicilina, expresando su juicio crítico respecto a la misma exponen sus dudas respecto a la menor brillantez de la eficacia antisifilitica de la penicilina a lo lejos, en comparación con su actividad inmediata tan brillante, creyendo que, debido a esto, son más numerosas las recidivas en aquellos enfermos tratados con penicilina que en aquellos otros tratados con arsénico y bismuto en los períodos primo-secundarios. Aunque ello quiere decir que la penicilina no es la terapéutica "sterilans magna", existiendo reservas respecto a si el enfermo queda completamente al abrigo de las complicaciones viscerales tardías, que pueden aparecer después de un período de latencia más o menos largo, desde luego, constituye en la actualidad el tratamiento de elección de la sífilis como medicamento único o en combinación con otros medicamentos como el bismuto en los períodos primo-secundarios, evitando el riesgo de otros antisifiliticos como el arsénico. En el tratamiento de las sífilis viscerales tardías no sólo tiene el valor de la terapéutica de fondo, sino que la penicilina ha venido a llenar un gran hueco, sobre todo en aquellos enfermos que por su mal estado general o por tratarse de lesiones en avanzado estado, con mal estado funcional o de órganos incapaces de soportar el menor tóxico antisifilitico al encontrarse entre dos fuegos, el de la sífilis y el del antisifilitico. Todos estos problemas en estos casos pueden soslayarse y, al mismo tiempo, emplear con la penicilina una terapéutica antisifilitica potente comparable con la de los metales pesados (HUNEZ y DUJARDIN).

Se puede decir que la acción de la penicilina en el tratamiento de las lesiones de las sífilis viscerales tardías desde los trabajos de MAHONEY y colaboradores es de tal importancia, que su acción curativa se puede comparar con la del arsénico, aunque prácticamente es un poco inferior, evolucionando favorablemente hacia la cicatrización estas lesiones en un plazo de seis a cuarenta y dos días.

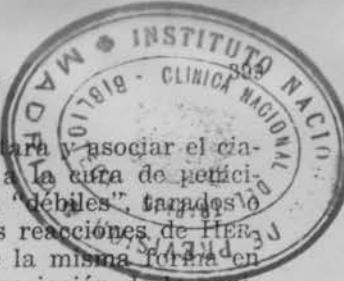
Si bien la acción de la penicilina es notable, en la sífilis visceral tardía su acción es menor que en

períodos anteriores de eficacia casi absoluta y su poder esterilizante en estas complicaciones viscerales tardías está lejos de ser demostrado, oponiéndose a ello las mismas condiciones histopatológicas de este tipo de lesiones. Cuanto más nos alejamos de la fecha de la contaminación, menos rápidamente se negativizan las reacciones a la reagina, llegando un momento en que el test de NELSON no se negativiza más (GRAZIANSKY).

El estado actual de la terapéutica de las sífilis viscerales tardías, desde el punto de vista de las escuelas americanas, se refleja muy bien en las palabras de McELLIGOTT escritas en 1955: "En este período de la sífilis, es difícil saber exactamente hasta cuándo y en qué cantidad es suficiente el tratamiento que se hace; sin embargo, la cantidad de penicilina a emplear ha de ser superior a la utilizada en los períodos primo-secundarios, aunque, según McELLIGOTT, en un futuro próximo se demuestre que las cantidades necesarias no son muy superiores. A pesar de todo, aún se le concede una extraordinaria importancia a la cuidadosa vigilancia del enfermo después del tratamiento, tanto clínicamente, como con todos los medios auxiliares de que se puede disponer, vigilancia de mucho más interés que la obcecada actitud de los tratamientos llamados de seguridad que, por otra parte, nada aseguran, con la ventaja, además, mediante esa vigilancia, de los consiguientes fármacos antisifiliticos de mayor toxicidad, tan empleados en la era prepenicilínica." Esta vigilancia es la condición que imponen las escuelas americanas como imprescindible para poder aceptar la terapéutica con solo penicilina, ya que, de lo contrario, en el balance de las ventajas-inconvenientes gana terreno la asociación de penicilina-bismuto u otro antisifilitico, como hacen algunas escuelas europeas, haciendo correr al enfermo "un doble riesgo de curación". Luego si la penicilina es menos eficaz en los períodos tardíos de la sífilis como unánimemente se reconoce, es indudable que ello puede aplicarse al tratamiento de las sífilis viscerales tardías, en cuya terapéutica, aunque las dosis de PAM o penicilina-bezantina deban ser superiores a las empleadas en períodos primo-secundarios, la dosis de ataque o "dosis epidemiológica" debe suprimirse por razones de orden reactivo y falta de necesidad.

Tratar una sífilis visceral tardía no equivale en la actualidad a administrar al enfermo dosis menores o mayores de penicilina, cuyo procedimiento no abarca todos los extremos de la terapéutica correcta de estas complicaciones viscerales tardías. El tratamiento debe ser repetido cuando hay pruebas de la progresión de la enfermedad, aparecen recaídas o las reacciones serológicas se vuelven claramente positivas después de haberse reducido a débilmente positivas o convertido en negativas. Ha quedado bien demostrado cómo las lesiones tardías regresan bajo la acción de la penicilina, cicatrizando rápidamente los gomas en las lesiones abiertas al mismo tiempo que desaparecen las alteraciones serológicas y en el líquido cefalorraquídeo se establece la normalidad. Comprobaciones necrópsicas desde el lado morfológico, ponen de manifiesto la regresión de las lesiones inflamatorias, así como los distintos grados de infiltración de la pared arterial de la aorta en sujetos que han muerto después de un tratamiento de cuatro a cinco semanas de penicilina. En procesos como la tabes dorsal se puede detener la progresión de la enfermedad, aunque queden alteraciones de los reflejos y disturbios de la marcha con cierto grado de ataxia, y la influencia extraordinaria

## TERAPEUTICA DE LA SIFILIS VISCERAL TARDIA



sobre la P. G. P. y otras neuro-lúes está completamente demostrada. Ahora bien, el hecho de que después del tratamiento de la sífilis visceral tardía por la penicilina, las reacciones serológicas permanezcan positivas ha sido motivo para discutir su eficacia definitiva a distancia. Sin embargo, la verdad es que en muchos casos puede observarse una lenta caída de los títulos de las reacciones serológicas, descenso que continúa durante varios años, como también ocurría con la metaloterapia de la era prepenicilínica, siendo esta positividad residual interpretada por los americanos como una secuela o cicatriz "serological scar" de la enfermedad curada. De la misma forma es interpretada la seroresistencia en el tratamiento de la sífilis secundaria por penicilina, a la que no le conceden ningún valor como expresión de evolutividad y, por tanto, sin interés en la problemática de la profilaxis de la sífilis visceral tardía. Así se expresan autores como THOMAS, MELLO, LANDY y, en 1954, CHESTER, CUTLER y PRICE, respecto a las positividades serológicas residuales en el tratamiento de las sífilis latentes. Sin embargo, según otras escuelas, tanto la recaída serológica como la persistencia de la sero-positividad después de seis a doce meses tras haber finalizado el tratamiento, aconsejan, como se indica en un editorial del *Lancet* en 1954, repetir la terapéutica. Otros datos clínicos, junto a la serología, pueden ayudar a sentar la indicación de un nuevo tratamiento; pero en el terreno clínico las recidivas, al igual a como ocurre en los períodos primarios, en donde en ocasiones resulta muy difícil distinguirlas de reinfecciones, en las sífilis viscerales tardías pueden pasar desapercibidas hasta que de nuevo llevan ya un cierto tiempo de evolución, no haciéndose el diagnóstico antes si no se recurre a la vigilancia mediante pruebas funcionales, a la serología, prueba de inmovilización, a las alteraciones del líquido cefalorraquídeo..., para descubrir la progresión de la enfermedad. Así, pues, todos los autores no están de acuerdo respecto a la falta de riesgo que para algunos no supone la persistencia de la seropositividad. Esta puede ser expresión de lesiones asintomáticas localizadas en órganos vitales y, por tanto, de la mayor consideración, lo que hace que, por otra parte, antes de comenzar el tratamiento, se aconseje por algunas escuelas hacer preceder prudentemente a la cura de penicilina cuando no lo contraindica ninguna lesión visceral o alguna razón de otra índole, un tratamiento, aun breve, de bismuto o cianuro de mercurio, tan defendido por DEGOS, SEZARY y otros. Con estas asociaciones se han conseguido por algunos autores, como BOLGERT y LEVY, mejores resultados que con la penicilina sola en el tratamiento de lesiones en períodos anteriores de la enfermedad. GOUGEROT, DEGOS, YVES y BUREAU llegan a observar incluso que la asociación penicilina-bismuto da en ocasiones resultados inferiores a los del bismuto solo, lo que, según MERLEN y HURIEZ, se debería a que la penicilina ostaculizaría a través del estímulo de la eliminación, e interfiriendo la impregnación del organismo, la acción del bismuto. Las mejorías conseguidas con estas asociaciones las atribuye SEZARY específicamente a la acción de los metales empleados. DUREL aconseja emplear en la sífilis tardía y en las latencias el bismuto a continuación de la penicilina, latencias descubiertas fundamentalmente en el examen periódico de las prostitutas y reconocimientos preprenupciales; asociar el bismuto a quince millones de unidades de penicilina en las sífilis sintomáticas tardías en los sujetos que DUREL denomina "fuer-

tes" por estar exentos de toda cura y asociar el cianuro de mercurio precediendo a la cura de penicilina en los sujetos que él llama "débiles", tardos cardio-aórticos, y evitar así las reacciones de HERXHEIMER, debiendo proceder de la misma forma en la sífilis nerviosa. Aunque la asociación de la penicilina al bismuto y al mercurio mejora los resultados según algunas estadísticas, el hecho de que todos los autores no lleguen a las mismas conclusiones se debe, según aquellos que defienden tal asociación, a la diferencia existente en la pauta del tratamiento, fundamentalmente en el orden cronológico de esta asociación, según se deduce de lo anteriormente expuesto. Sin embargo, aun empleando la penicilina y el bismuto no simultáneamente, sino uno a continuación del otro, las escuelas americanas en su mayoría no superan los resultados obtenidos con la penicilina sola. A pesar de ello, para muchas escuelas europeas el criterio de seguridad se encuentra en esta asociación, único modo de poder garantizar el futuro de estos enfermos en relación con las complicaciones viscerales tardías. Este criterio asociativo deriva, según la experiencia de aquellas escuelas que lo defienden, de que con el tratamiento único de penicilina no se llega a ese cien por cien de los éxitos conseguidos con la cura clásica novarseno-bismútica en los períodos primo-secundarios, tan defendida por SEZARY en Francia aún a mitades de 1951. El mismo THOMAS señala que hay un cinco por ciento de casos de sífilis tardía que requieren una terapéutica penicilínica más intensa de lo que es corriente, debiéndoseles tratar con cuarenta o cincuenta millones de unidades de penicilina prolongando el tratamiento durante tres o cuatro semanas, existiendo en su dilatada experiencia algún caso de sífilis tardía en que hubo necesidad de emplear arsenicals y bismuto, aunque, por otra parte, desde el lado experimental no se haya podido demostrar existan cepas de espiroquetas resistentes a la penicilina, según COUTTS y GRACIANSKY, después de revisar la bibliografía y, por tanto, sin que ello vaya contra la anterior aseveración de THOMAS, ya que, como veremos, el mecanismo de acción de la penicilina en la curación de la sífilis es más complejo que su simple acción directa sobre el treponema. Estas diferencias en los resultados de la penicilina sola y sus asociaciones, como dice GHUTE (OMS, 1954-55), se deben al relativo valor de los datos estadísticos, que es muy limitado como consecuencia de diversas circunstancias: la cortedad de los períodos de observación, los distintos períodos en que la enfermedad es tratada, distinto momento evolutivo, evaluación incompleta de las estadísticas, etc.; sin embargo, la OMS ha aconsejado en el tratamiento de la sífilis visceral tardía mucha prudencia y cianuro de mercurio precediendo al empleo de la penicilina, mejorando la asociación de la penicilina a la piretoterapia los resultados obtenidos en algunos casos de sífilis tardía congénita, en las sero-resistencias y en la sífilis parenquimatosa, en donde las dosis de penicilina deben ser suaves al principio para luego ir elevándolas gradualmente, quedando desterrada la vía intrarráquidea por la realidad del paso de la barrera hemato-encefálica por la penicilina en estas circunstancias con la evitación consiguiente de los riesgos de paraplejias, síndromes de cola de caballo, etc., como se deduce de los trabajos de SEZE, LICHWITZ, WEISSENBACH.

El criterio de asociación puede perseguir otros objetivos además de la mejoría de los resultados estadísticos y el margen de seguridad, siendo uno de

ellos las sero-resistencias. El poder de negativización en comparación con el de los antisifilíticos de primera fila de la era metaloterápica es menor sin discusión ninguna. En este sentido, en Francia, MM. DEGOS y LORTAT-JACOB obtienen tras dos series de 10 millones de penicilina en el tratamiento de períodos primo-secundarios de la sífilis un 29 por 100 de fracasos, en donde las sero-reacciones no se negativizan. Sin embargo, como ocurría en la época de la metaloterapia antilúética, también en la era penicilínica la asociación medicamentosa es una de las bases fundamentales para mejorar los resultados en el tratamiento de las sero-resistencias. Aunque TZANCK consigue la negativización de algunos casos mediante la penicilina en serologías irreducibles, la mayoría de los resultados en general se obtienen cuando se cambia o se asocian los antisifilíticos mixtificando los tratamientos. Así, pues, en esta asociación la penicilina, como antilúético de primera línea, juega un importante papel.

La evitación de las reacciones de HERXHEIMER es otro de los objetivos de la asociación de la penicilina a otros antisifilíticos. Aunque el peligro de estas reacciones ha sido exagerado por muchos, como señalan BEERMAN y colaboradores, para los cuales la mayoría de las reacciones, incluso para el arsénico, así interpretadas, no se han debido más que a la acción vasculotóxica del medicamento y no a la reactivación de los focos inflamatorios, no observando BRUESTCH en su trabajo de 1952 ningún riesgo con la penicilina incluso a dosis altas y en cuyo estudio aporta al problema hasta datos morfológicos. A pesar de la opinión de este autor y de otros que como él se manifiestan, es evidente que estas reacciones de HERXHEIMER se han de tener en cuenta en el tratamiento con penicilina, sobre todo en los enfermos que DUREL denomina dentro de las sífilis viscerales tardías sujetos "débiles", en los que estas reacciones pueden alcanzar un carácter de verdadera gravedad. Así ocurre, por ejemplo, en las nefritis de la sífilis secundaria o en la sífilis cardio-aórtica tardía, en cuyo tratamiento MOORE insiste en la mala reacción del miocardio cuando existe afectación de las coronarias en la terapéutica de la sífilis cardio-aórtica por la penicilina. Esta es también nuestra experiencia al haber perdido algún enfermo de estas características, en cuyo tratamiento no se ha hecho preceder a la penicilina una cura de bismuto, o mejor, de cianuro de mercurio. JOHNSON y SHAPIRO observan reacciones de HERXHEIMER en el tratamiento con penicilina, incluso muertes a las cuarenta y ocho horas de haber terminado el tratamiento, roturas de aneurismas, aunque sin poder demostrar indiscutiblemente la relación directa de causa y efecto. JOULIE atribuye estos accidentes a las reacciones acaecidas en las placas gelatiniformes de la endoarteria y obliteración del ostium coronario. BICKEL ha publicado sus observaciones respecto a la necesidad de interrumpir el tratamiento al décimo día de su comienzo por aparición de crisis de angina de pecho, aparición de signos alarmantes electrocardiográficos y por cianosis. BUTTERLY y FISHMAN observan infartos de miocardio por exacerbación de las lesiones de las coronarias el tercer día del tratamiento y a continuación del empleo de las primeras trescientas mil unidades.

Las bases del tratamiento de la sífilis con penicilina y sus pautas ha sido objeto en estos últimos años de numerosas publicaciones, que casi constituyen una lista interminable. Poco a poco todos estos trabajos han ido confluyendo en unos puntos que en la actualidad constituyen el fundamento del empleo

de la penicilina en la sífilis, valederos para su tratamiento en todos sus períodos y, por tanto, de mayor importancia que los esquemas rígidos, que no pueden admitirse por un sin fin de circunstancias, como variaciones individuales, tipo de sífilis visceral a tratar, su variedad, forma evolutiva, tipo anatomo-clínico, clase de penicilina, forma de administración, rapidez de eliminación, etc. Respecto a la concentración eficaz, aunque EAGLE demostró que una concentración de 0,002 U. O. por c. c. en sangre era suficiente, las cifras establecidas por MAHONEY de 0,03 U. O. a 0,06 U. O. por c. c. son las mantenidas para el tratamiento de la sífilis. Estas cifras no vienen a expresar más que el grado de absorción, por lo que para THOMAS y la mayoría de los autores, más importancia que la altura de la penicilinemia la tiene la duración de las concentraciones efectivas en los tejidos, lo que en las sífilis viscerales puede estar en relación con el tipo de lesión que debe tenerse en cuenta en la terapéutica, dado que su forma histopatológica puede constituir un obstáculo para alcanzar la suficiente concentración tisular de penicilina. Expresión de los esfuerzos para favorecer la persistencia de niveles eficaces de penicilina, son los intentos de disminuir la velocidad de su eliminación con Diodrato, p-aminohipurato, ácido benzoico, benzoato sódico, coronamida o Benamid, o bien graduar su absorción mediante las penicilinas llamadas retardadas, como la de la primitiva fórmula de ROMANSKY y RITTMAN, en 1944, de aceite y cera de abejas, hoy ya abandonada; la tan eficazmente empleada penicilina G cristalizada-procaína, descrita por SULLIVAN y colaboradores en 1948 que, inyectada en forma microcristalina, aumenta extraordinariamente su acción prolongada con niveles eficaces, y que, con el 2 por 100 de monoesterato de aluminio (PAM), cuya preparación fué descrita por BUCKWALTER y DICKINSON, todavía mejora los resultados obtenidos, que aún se ha intentado mejorar con preparados como la penicilina Binetamida (penicilina G de la N-bencil-B-feniletilamina) empleada clínicamente por NELSON y colaboradores, de acción intermedia entre la penicilina procaína y la penicilina Benzatino o D-penicilina-G N,N'-Dibenciletilendiamina, o también penicilina DBED, descrita en 1953 por ELIAS SZABO y SEIFTER, y cuyos resultados en la sífilis son buenos, como se deduce de los trabajos de VILANOVA y otros. Según la OMS, el PAM o la p. p. con m/Al. es el tratamiento de elección para el tratamiento de la sífilis. Sin embargo, en la sífilis visceral tardía es aconsejable, en ocasiones, asociar al tratamiento penicilina en solución acuosa por dos razones; en primer lugar, por el tipo histopatológico de la lesión como anteriormente señalábamos, y en segundo, para quedar a cubierto de las variaciones individuales respecto al grado y velocidad de absorción, así como del grado de rapidez de eliminación renal, ya que se calcula que de cada 250 pacientes aparece uno con un metabolismo atípico de la penicilina. El efecto sobre la serología se manifiesta entre el veinte y el doscientos días o más todavía, según el periodo de la sífilis que se trate, observándose por la serología cuantitativa una caída de la reagina que puede ser completa de cuatro a seis meses del tratamiento penicilínico, por lo que la falta de acción rápida de la serología no debe hacer pensar en la ineficacia de la penicilina dotada de una inercia de acción que puede terminar influenciando la serología aún mucho tiempo después de haber terminado el tratamiento sin ninguna nueva aplicación medicamentosa, atribuyendo la negativización al nuevo medicamento apli-

cado cuando se hace una asociación, lo que se puede deber en realidad a la acción de la penicilina.

El modo de acción de la penicilina en la sífilis es tan complejo como la sífilis misma, a la que BEERMAN denomina en 1955 como la enfermedad más complicada de las conocidas en Medicina. De la mayor importancia, según EAGLE, en la acción terapéutica de la penicilina en la sífilis, es la duración del tratamiento y la concentración en los focos de infección. Aumentando la cantidad de penicilina por encima de los niveles óptimos no se acelera la muerte del organismo causal ni "in vivo" ni "in vitro". Cuando el germen es atacado por la acción de la penicilina, algunos mueren y los más resistentes dejan de multiplicarse, quedando la infección detenida; más tarde, los últimos mueren bajo la acción de las defensas del organismo. Los gérmenes no reanudan inmediatamente su multiplicación después de que la penicilina es eliminada, pasando de dos a cuatro horas antes de que recobren su virulencia y reanuden su multiplicación y durante cuyo tiempo pueden considerarse como relativamente avirulentos y sensibles a las defensas del organismo. Solamente después de ese tiempo recobran su poder toxo-infectioso, pudiendo multiplicarse y recobrar su resistencia. Así, pues, la acción total de la penicilina es la suma de la duración de los niveles efectivos en los focos de infección por encima del tiempo que necesita el germen para recobrarse y multiplicarse, y aun cuando varias generaciones pudieran hacerlo, ello carece de significación en el número total ante la acumulación y repetición de los efectos adversos para el germen de las nuevas acciones de la droga. De ello se deduce como consecuencia inmediata que las soluciones acuosas de penicilina que proporcionan niveles efectivos en los tejidos, solamente durante tres o cuatro horas pueden ser usadas con seguridad administrándolas cada ocho horas. En los trabajos de PRATT y DUFRENOY se pone de manifiesto la acción de la penicilina sobre los mononucleóticos del germen así como sobre sus funciones sulfhidrilo, hasta el punto que en el terreno experimental la capacidad de sobrevivir y aun de crecer los organismos bajo la acción de la penicilina depende de la habilidad en restaurar citoquímicamente los grupos —SH, imprescindibles para su sistema respiratorio ante el estímulo deshidrogenante de la penicilina. MITCHEL aporta trabajos demostrativos respecto al disturbio en la fracción nucleótidos y ácido nucleico de gran valor.

Mientras que la eficacia de la penicilina en la sífilis es comparable con la de otros antisifiliticos de primera fila, como el arsénico, por ejemplo, por el contrario, su toxicidad es incomparablemente menor. Si bien la penicilina posee un cierto grado de toxicidad variable para las especies de animales, en el hombre es muy pequeña, necesitando recurrir a dosis como las señaladas en el trabajo de WHIPPLE de 1951 de 86 millones de unidades diarias, o de BATEMAN de 1952 de 12 millones de unidades hora por vía endovenosa para que estas reacciones tóxicas directas por el fármaco se produzcan con capacidad mortal. Sin embargo, con las dosis corrientes de penicilina ya indicadas, pueden observarse una serie de accidentes no tóxicos, sino reaccionales, a la penicilina, a los componentes retardadores de su absorción, a las impurezas de su composición o como expresión de reactivación de los focos inflamatorios. Por otra parte, estas reacciones dependen del tipo de administración: parenteral, oral o local.

La mayoría de las veces los fenómenos más merecen la denominación de pequeñas reacciones o incidentes que de mayores reacciones o accidentes, que son muy raros, y que aunque se ha descrito algún caso de muerte súbita tras 300.000 unidades de penicilina, habiendo visto nosotros un caso de sincope cada vez que se le inyecta penicilina aunque sea en pequeñas cantidades precisamente en un luético, son excepcionales. Entre los incidentes reactivos destacan fundamentalmente el dolor local poco habitual, fenómenos febriles, aclaramientos, calambres musculares, episodios psicóticos, fuerte astenia, fenómenos pruriginosos, eczematiformes, edematosos, etcétera, semejantes a la enfermedad del suero, y donde la sensibilidad del sujeto juega el papel más importante. Las reacciones debidas a la administración local pueden ser en ocasiones muy desagradables, como, por ejemplo, cuando se trata de la introducción directa de la penicilina en el sistema nervioso por vía intrarráquídea. Esta vía ha sido muy nociva, hasta el punto de haberle llamado REESE, MASTEN y BAYLEY uno de los "desastres de la humanidad", abandonándose esta vía de introducción de la penicilina después de la corriente inicial favorable en el año 1945, a raíz de los trabajos de NEYMAN. Como demuestran los casos de ZELLWEGR y otros muchos, la penicilina por esta vía puede provocar no con demasiada rareza meningitis abacterianas, hemorragias o trombosis cerebrales y meníngeas, aracnoidosis, cuadros convulsivos, cefaleas intensas, vómitos, cianosis, etc., aun a dosis pequeñas que no han rebasado nunca la de 10.000 unidades a una concentración no mayor de 4.000 unidades por centímetro cúbico de suero fisiológico y la dilución previa con el líquido cefalorraquídeo. Estos accidentes aparecen especialmente cuando se utiliza la vía cisternal, el camino intraventricular y más todavía cuando la inyección se hace intraparenquimatosamente. Por vía suboccipital, TELLO, entre otros, ha demostrado experimentalmente en perros los accidentes letales que puede ocasionar la penicilina introducida por esta vía, hoy prácticamente rechazada tanto en la terapéutica como en el sentido de las neuro-reactivaciones (VOSS).

Aunque con la procaina se han descrito fatalidades como las publicadas por BELL en 1954, y BELL, RANNIE y WYNNE en el mismo año, la mayoría de las reacciones como las cardiovasculares, la cianosis, etc., descritas en el tratamiento de sifilíticos, suelen tener un carácter pasajero. La importancia de estos accidentes es menor cuando se tiene en cuenta que, en ocasiones, se han debido a defectos de técnica, como algún caso que señala BELL de pequeñas embolias pulmonares, o como señala BATCHELOR respecto al gusto metálico que perciben algunos pacientes, que se debe exclusivamente al ingreso del medicamento en vena.

La administración local de penicilina en los ojos puede acompañarse de reacciones inflamatorias conjuntivales e incluso alteraciones de retina, como se ha descrito en algún caso, aunque el riesgo es tan pequeño que se ha de despreciar en la terapéutica.

La administración oral de la penicilina en el tratamiento de la sífilis no se ha generalizado y no pasa de las primeras experiencias clínicas, pero en todo caso también esta administración puede acompañarse, como ya señaló CROSS en 1949, de glositis, lengua negra por el pigmento de las papillas filiformes por crecimiento del monilia albicans.

Ciertos fenómenos que pueden observarse son de-

bidos a una acción indirecta de la medicación específica, que provoca una exacerbación pasajera del treponema, fenómenos que entran dentro del cuadro de la reacción Jarichs-Herxheimer. La posibilidad de una reacción de este tipo por la penicilina fué sugerida por GRAVES, CARPENTER y UNANGST. Clínicamente se traducen por fiebre que se acompaña o no de reacciones generales, siendo la intradermorreacción a la penicilina generalmente negativa. Estas reacciones febriles son bastante frecuentes por otra parte, y así PERIN y SISSMANN la observaron en dos de los tres casos de sifilis viscerales tardías tratados con penicilina, oscilando las temperaturas entre 37,1 y 38 grados, elevaciones febriles que pueden ser mucho más altas, no apareciendo cuando previamente a la penicilina se utiliza otro antisifilitico como el bismuto o mercurio; esta elevación febril para los americanos puede tener un valor diagnóstico evidente, siendo necesario el control sistemático de la temperatura para obtenerlo, interesando sobre todo en el tratamiento de sifilis viscerales tardías con serología negativa. Las neurorreactivaciones en las sifilis nerviosas como consecuencia de su tratamiento por penicilina puede dar lugar a cuadros clínicos diversos, como síndromes convulsivos, mielitis transversa aguda, fenómenos psíquicos con alucinaciones, accesos maniacos, etcétera, apareciendo precozmente alrededor de las doce horas de iniciado el tratamiento como verdaderas reacciones de Herxheimer, reacciones no exentas de peligro, pues a pesar de que su característica es la fugacidad, se han publicado casos de muerte en el tratamiento de P. G. P., tabes, sifilis cardiovascular y gomas cerebrales (SCOTT y cols.) como consecuencia de estos fenómenos secundarios indirectos. EPSTEIN aconseja un tratamiento previo a la penicilina por un antisifilitico como el bismuto o el mercurio por unas semanas, según el proceder de WORSTERDROUGHT u otro. La administración de pequeñas dosis de penicilina como 1.000 unidades cada dos horas hasta seis inyecciones, continuando luego cada dos horas hasta otras seis inyecciones de 2.500 unidades cada una, para ascender por último a 5.000 unidades igual número de veces, pasando a las treinta y seis horas a administrar las dosis fuertes, no ha permitido impedir reacciones a la penicilina, que resumiendo se podría decir obedecen a la ley del "todo o nada".

De lo anterior se deduce que el tratamiento de la sifilis tardía con penicilina debe atacarse con ciertas precauciones, como así se hacia con otros antisifiliticos de gran poder treponemicida, sobre todo cuando se trata de sifilis nerviosa, cardiovascular o de mujeres embarazadas, en estas últimas a causa de la frecuencia con que puede aparecer el "choque placentario" con hemorragia uterina y aborto, por algunos exagerado.

Autores como MOSONYI y cols. y otros han señalado que los tratamientos prolongados de penicilina entrañan un cierto déficit de vitamina C, por lo que es conveniente su administración para favorecer las defensas naturales. Según los trabajos de LOZA y otros, la administración simultánea de ioduro potásico favorece el paso de la penicilina a través de la barrera hematoencefálica.

La asociación de los antihistamínicos al empleo de la penicilina como medio de proteger al enfermo de algunos accidentes de sensibilidad exige en ocasiones, según BRUESTCH, la aplicación de vitamina C y vitamina P para evitar la tendencia edematosas por los antihistamínicos, ya que la vitamina C

impide la dislocación de macromoléculas del colágeno y la vitamina P actúa modificando los receptores tisulares al mismo tiempo que potencializa la acción de la vitamina C.

El ACTH y la cortisona se han empleado en el tratamiento de la sifilis tardía tanto aisladamente como junto a la penicilina. Ya SHELDON y cols. los habían empleado satisfactoriamente en el terreno experimental sobre el conejo con evidente aceleración en la desaparición de las lesiones. DAVIS, en 1953, comunicó la reducción de los fenómenos alérgicos de la penicilina con cortisona sin necesitar más de 100 miligramos al día de cortisona, siendo la dosis media de 50 mg., con lo que bastaba para reducir los fenómenos que habían aparecido. DISTELHEM y COHEN han empleado el ACTH y la cortisona en el tratamiento de los dolores lancinantes de los tabéticos, que según estos autores los padecían del 73 al 88 por 100 de los pacientes. Independientemente de la interpretación patogénica de estos dolores, ya como expresión de las alteraciones de las neuronas sensitivas periféricas o de procesos irritativos inespecíficos sobre las alteraciones específicas, según la actitud patogenética de ORR y ROWS, el empleo del ACTH y de la cortisona ha dado resultados satisfactorios gracias a su acción antiinflamatoria. El resultado fué rápido y persistente empleando el ACTH por vía endovenosa a razón de 10 unidades diarias, que se repitieron siete días continuando con cortisona a razón de 100 mg. diarios, que al tercer día de su empleo se redujo a 75 mg. y a 50 mg. el quinto día. La dosis de mantenimiento fué de 25 miligramos de cortisona diarios. En junio de este mismo año de 1955 GRACIANSKY y GRUPPER, después de una experiencia de 90 enfermos en cuatro años, aconsejan sea examinada la acción beneficiosa que se puede obtener de la cortisona asociada sistemáticamente a la penicilina al comienzo del tratamiento, en especial cuando se trata de complicaciones viscerales de la sifilis. Siguiendo a estos autores, esta asociación puede reportar al enfermo varios beneficios: impedir o atenuar la reacción de Jarichs-Herxheimer; favorecer la reparación de las lesiones, acción muy interesante en la sifilis visceral tardía; mejor tolerancia de la penicilina e inhibición de los fenómenos alérgicos. La dosis recomendada es la de 100 mg. de cortisona durante cinco a ocho días en general. Actualmente recomiendan la hidrocortisona por vía oral en cuatro o cinco tomas en una dosis total diaria de 60 a 120 mg., utilizándola intraarticularmente en las artropatías tabéticas y localmente la cortisona en instalaciones oculares en las complicaciones de los ojos como la keratitis intersticial.

En el tratamiento de la sifilis en general, y en especial en su forma visceral tardía, han sido ensayados clínicamente otros antibióticos. Expresión de estas orientaciones son los numerosos trabajos que han aparecido estos últimos años siguiendo esta orientación sin que hasta ahora se hayan podido superar los resultados obtenidos con la penicilina en ningún período de la sifilis. Respecto a la estreptomicina, además de la acción potenciadora de este antibiótico sobre la penicilina aisladamente, ha sido empleada sin grandes resultados por algunos autores y satisfactoriamente por otros como FERRER-HOMBRARELLA con negativización de la serología. Después de los iniciales estudios experimentales con aureomicina de HEYLMAN en el tratamiento de las espiroquetosis, han aparecido muchísimos posteriormente como los de O'LEARY, KIERLAND, HERRELL,

LEVADITI y VAISMAN, por ejemplo. WILLCOX ha seguido el mismo camino con resultados esperanzadores coincidiendo con HENDRICKS, WEICH, RODRÍGUEZ y cols. empleando 60 mg. por kilo y día consiguiendo negativizaciones en ocho días. YBGANG y ALEXANDER y muchos otros también han ensayado la aureomicina con resultados favorables. KIERLAND y O'LEARY, en 12 enfermos de sífilis nerviosa, como sífilis meningovascular, P. G. P., tabes, etc., han obtenido con una dosis de 50-90 gr. total, a razón de 2-4 gr. diarios, buenos resultados comparables a los de la penicilina, observándose la mejoría más marcada a los 6-10 meses de terminado el tratamiento; por ello aconsejan en los casos de penicilin-resistencia o penicilin-sensibilidad el empleo de la aureomicina. Con la terramicina se han obtenido los mismos resultados, pero con una acción tóxica superior, mientras que la asociación terramicina-bismuto no ha superado los efectos de la asociación penicilina-bismuto (LEVADITI y VAISMAN). Con el cloranfenicol, ROBINSON, FOX, DUVALL en 1951 y TAGGORT en 1952 obtienen buenos resultados en la sífilis precoz. BESSEMANS y DEROM han ensayado clínicamente la tirotricina. Todos estos estudios corresponden más a períodos precoces de la sífilis que a las complicaciones viscerales tardías, en cuyo campo además ha transcurrido todavía poco tiempo para poder enjuiciar correctamente estos tratamientos, hasta ahora de resultados inferiores a la penicilina.

#### LA METALOTERAPIA Y OTROS PROCEDERES TERAPÉUTICOS.

El porvenir que estos últimos años ha deparado a la metaloterapia en el tratamiento de la sífilis visceral ha sido el de un abandono casi completo por aparición de otros procederes terapéuticos igualmente eficaces, y en ocasiones de acción superior, con menos riesgo tóxico, una mayor brevedad en el tratamiento, menor coste económico e incluso de un espectro más amplio sobre procesos asociados. Sin embargo, el hecho de que aunque no se haya descubierto ninguna raza de treponemas resistentes a la penicilina, no invalida que EAGLE haya puesto de manifiesto una serie de mecanismos de resistencia a la penicilina por degradación intracelular de la misma, baja reactividad bacteriana y otros mecanismos no bien conocidos, así como que THOMAS en el tratamiento de la sífilis visceral tardía haya tropezado con algún caso en que ha habido necesidad de la aplicación de arsénico y bismuto y, por último, el que, como dice GRACIANSKY, la acción de la penicilina esterilizante en la sífilis visceral tardía está lejos de ser demostrada, hace todo ello tememos la necesidad de referirnos a la metaloterapia, que, por otra parte, viene a ser defendida en estos últimos años (1951) por algún autor como SEZARY, y que conserva como proceder terapéutico de asociación, cuyo valor ya hemos señalado, un papel estimable, siendo utilizada la metaloterapia como tal en un gran número de centros, como se ve en la última encuesta realizada por la O. M. S. Con ello proporcionamos un resumen de este aspecto del tratamiento de la sífilis visceral de un asunto que ocupa muchas páginas de las sifiliografías alejadas del médico práctico en el tiempo por ser menos frecuentes ese tipo de obras como consecuencia lógica de la disminución de la morbilidad y la moderna terapéutica.

Los arsenicales trivalentes son antisifiliticos poderosos, pero de gran toxicidad, por lo que en las sífilis viscerales tardías pueden ser medicamentos de ataque y de seguridad, pero con grandes precauciones y precedidos de curas preparatorias por su alto poder reactívante. A los primeros preparados les sustituyeron el 914 o neosalvarsán, neoarsenobenzol, neoarsfenamina, etc. Si bien su dosificación oscila entre 0,15 gr. y 0,90 gr. para un adulto de 60 kilos de peso aproximadamente por término medio, habiendo llegado algunos como MILIAN a dos centigramos por kilo de peso, es decir, a 1,20 gramos en un adulto de 60 kilos; en la sífilis visceral tardía no sólo estas dosis no se emplean, sino que en los casos excepcionales en que el neoarsenobenzol se puede emplear, no sobrepasará la dosis de 0,45 gr. por inyección en un adulto del peso citado con intervalos de cuatro días entre las inyecciones. Aunque las técnicas de ataque de POLLITZER y CHEVALIER en América y Francia, respectivamente, así como la de TZANCK o la de PINARD llegaron en algún momento a ganar el ánimo de algún autor para aplicarlas en la sífilis visceral tardía, estos tratamientos son arriesgadísimos y desaconsejables, como también lo son aquellas técnicas que en los terciarios viscerales de la sífilis, empleando dosis muy pequeñas, favorecen complicaciones posteriores, como por ejemplo ocurre con la técnica de SICARD. El sulfarsenobenzol es bien tolerado, sus dosis elevadas pueden fraccionarse en un mismo día, la inyección intramuscular no le hace perder actividad y el dolor se evita con la mezcla de seis centigramos de producto por cada centímetro cúbico de agua destilada, a la que puede añadir un anestésico cuando la mezcla se hace con suero glucosado, al que a su vez se añade fenol o guayacol. Su solución en agua bidestilada sirve para la vía endovenosa. Su dosificación de 0,012 a 0,015 por kilo, la dosis inicial de 0,18 gr. a 0,30, la dosis máxima de 0,84 a 0,90, cantidad total, 0,10 gr. por kilo. Derivados del neosalvarsán por combinaciones amínicas (miosalvarsán), acetilaminicas (sonsalvarsán), no tienen gran actividad, que tampoco aumenta al añadirle radicales metálicos y no son bien tolerados como el arsénico en general en las sífilis viscerales tardías. El arsenóxido, representante químicamente del óxido de la mitad de la molécula del 606, fué desecharado por ERLICH por tóxico y muchos años después revalorizado en Norteamérica. Debido a la poca estabilidad de alguno de los preparados de arsenóxido, otros representan el dicloruro correspondiente de los anteriores. Su actividad treponémica, diez veces superior al neosalvarsán, hace que las dosis a emplear sean menores, lo que no evita el dolor local y la fuerte esclerosis venosa ni tampoco los riesgos del arsénico en la sífilis visceral tardía a pesar de la cortedad de las curas. La dosis es de 0,10 de arsenóxido ó 0,12 de dicloroarsina, repetida durante quince días y precedida de dosis menores de tanteo. Respecto a los arsenicales pentavalentes, son menos activos que los arsenobenzoles, pero sin embargo han dado muy buenos resultados dentro de la sífilis visceral tardía en la parenquimatosa del S. N., siendo su mayor peligro la neuritis óptica. En su primera época tuvieron un gran predicamento en el tratamiento de sostén de las sífilis antiguas latentes. El atoxil, la hecina de MOUNEYRAT, hace mucho dejaron ya de ser utilizados. El acetilarsán en inyecciones de 3 c. c. con 0,14 de arsénico y 5 c. c. al 0,23 por 100 en series de 16 ampollas, a razón de dos ampollas por semana, así como el stovarsol, tan

preconizado por SEZARY y BARBE en la neurosífilis parenquimatosa, y particularmente en la P. G. P. en series de 20 a 30 inyecciones intramusculares dosificadas de 0,50 a 1 gr., dieron mediocres resultados. Posteriormente los americanos preconizaron la triparsamida, principalmente en el tratamiento de la P. G. P., cuyo contenido en arsénico es de 25,33 por 100. En general, ya en la era prepenicilínica el tratamiento por el arsénico pentavalente era un tratamiento de excepción. El empleo del arsénico en la actualidad en la sífilis visceral tardía es también un tratamiento de excepción.

El valor del bismuto en el tratamiento de la sífilis visceral tardía todavía tiene hoy un valor como medicamento de asociación a la penicilina. Su valor en la clínica humana se remonta a SACERAC y LEVADITI en 1921, después de los tanteos de ODIER en 1768, de ORFILAY en 1842, DUBINSKY en 1870, de BALZER en 1889 y SAUTON y ROBERT en 1916. De menor rapidez e intensidad terapéutica que el arsénico, su acción treponemica de primera fila prolongada y la profunda tolerancia con menos riesgo, le hacen un buen medicamento para el tratamiento de la sífilis visceral tardía, sobre todo asociado a la penicilina, cuya combinación es muy estimable en la actualidad. Los productos de bismuto hidrosolubles fueron sustituidos por otros más activos y mejor tolerados a partir de las comunicaciones de LEVADITI y FOURNIER en 1935 al preconizar estas sales de bismuto en solución oleosa y que en general contienen de 0,04 a 0,07 gr. de bismuto por ampolla, que se inyecta bisemanalmente en series de 12 a 16 ampollas. Los preparados de bismuto insoluble a base de sales de bismuto en suspensión oleosa conteniendo de 0,13 gr. y hasta 0,20 gr. por ampolla como el salicilato de bismuto, en general se dosifican a razón de una inyección bisemanal de 2 c. c. en series de 14 a 18 inyecciones. Los preparados de bismuto semiinsoluble, así llamados por GOUGEROT por su solubilidad franca en contacto con los humores, se utilizan en suspensión oleosa al 10 por 100 con un contenido de bismuto metal que va de 0,02 a 0,12 gr. Los preparados de bismuto coloidal con suspensiones coloidales o dispersiones oleosas conteniendo 0,08 gr. ampolla. Las suspensiones de bismuto metal, aunque son activísimas, son muy mal toleradas. Los compuestos de bismuto por vía oral nunca han llegado a generalizarse, así como los endovenosos, existiendo por último preparados de bismuto en combinación arsenical con una riqueza de un 13 por 100 de arsénico. En las sífilis ya antiguas el bismuto empleado es el insoluble, aconsejando algunos como GOUGEROT la alternancia de los preparados solubles con los insolubles. Puede decirse con MILIAN que la eficacia del bismuto es intermedia entre el arsénico y el mercurio, de tal forma que, empleando cifras arbitrarias, si la actividad del primero fuera de 10 y la del último como 4, la del bismuto sería como 7. Su influencia sobre la serología y su modo de actuar le hace valiosísimo en la profilaxis de las recidivas y como medicamento de asociación de la penicilina. Aunque SMECHULA y CANON le consideran menos eficaz en este sentido que el mercurio, sin embargo es superior al mismo, siendo las sífilis resistentes al bismuto mucho más raras que las resistentes al arsénico y al mercurio.

Uno de los antisifilíticos que más servicios ha prestado en el tratamiento de las sífilis viscerales tardías es el mercurio, siendo el más antiguo y el más discutido, y mientras algunos le consideran úni-

camente como un dato histórico con la aparición de la penicilina, otros por el contrario, como DEGOS, le creen muy útil, no encontrando ninguna justificación para su abandono. Su poco poder reactivo puede hacerle el medicamento de elección en la iniciación del tratamiento, como por ejemplo, en la sífilis cardiosaótica. De la misma opinión es BARBE y otros autores. Su acción a dosis suaves y continuadas puede en algunos casos rendir preciosos servicios, sobre todo en su forma de cianuro por vía endovenosa, bien tolerado en las sífilis viscerales tardías aun en largas series según ABADIE y DEGOS. En los rapport del VII Congreso de Dermatólogos y Sifiliógrafos, celebrado en Bruselas Lieja en 1949, se revaloriza en su justo término al mercurio, dándosele una actividad de 4 en las ponencias de MARGAROT y RIMBAUD. El trabajo de TOURAIN y ROBIN demuestra la acción mercurial en algún caso capaz de hacer regresar el proceso habiendo fracasado el tratamiento arsenical y bismútico. En el Congreso citado el trabajo de ABADIE y DEGOS demuestra lo eficaz que puede ser el mercurio en el tratamiento de la sífilis terciaria visceral, en afecciones de miocardio, aorta, vasos periféricos, etc. Con la iniciación del tratamiento de las sífilis viscerales con el cianuro de mercurio se pueden soslayar las consecuencias de la acción más rápida y reactívante de la penicilina, y así lo hemos hecho nosotros en los casos de afectación coronaria, arrepintiéndonos cuando así no hemos procedido. En algunos casos el ideal es utilizar la penicilina en medio de dos series, una de cianuro de mercurio inicial y otra de bismuto terminal. Su acción diurética puede ser además provechosa en el tratamiento de algún tipo de sífilis visceral. El cianuro de mercurio obtenido por CULLINGWORTH es el medicamento de elección, prescribiéndose en solución al 1 por 100 a la dosis de uno o dos centigramos todos los días o cada dos días, siendo insuficiente la clásica serie de 12 inyecciones, que debe alargarse hasta 20 ó 30, habiendo llegado DEGOS hasta 100 y 200 inyecciones, según la gravedad del caso y tolerancia, con brillantes resultados en aortomiocarditis sifilíticas. La vía de administración, la endovenosa. Otras sales solubles de mercurio como el benzoato de mercurio y el biyoduro de mercurio intramusculares a la dosis de 0,02 son muy dolorosas. Los preparados insolubles intramusculares dieron frecuentes complicaciones. A este tipo corresponden los preparados de aceite gris al 40 y 16 por 100. Las otras vías de administración del mercurio, percutánea, oral y rectal, no tienen aquí indicación alguna.

El yodo y sus compuestos tuvieron en cierta época gran predicamento; hoy han sido relegados a un plano muy secundario, debido a que carecen de acción treponemica directa, como ha demostrado HEUCK. La pretendida apetencia de los yoduros por el sistema vascular es la razón fundamental de su indicación como medicación coadyuvante poco eficaz en la sífilis cardiovascular con lesiones miocárdicas y alteraciones orgánicas y funcionales de las coronarias, en las que ya desde ROMBERG se les aconseja junto a otros antisifilíticos. Sin embargo, ya en 1941 STEWART y SMITH llamaron la atención respecto al empleo del yoduro potásico en afecciones cardiovasculares, en cuyo empleo se ha tener en cuenta las alteraciones electrocardiográficas observadas por el empleo de estas sales potásicas por sus efectos tóxicos sobre el miocardio. En general, ya aisladamente o en forma de yodobismutatos, el yodo

puede estar indicado en las sifilis latentes tardías, donde puede sensibilizar las lesiones sifiliticas y más tarde éstas evolucionar bajo la influencia de otros antisifilíticos de fondo con los que puede alterar en los tratamientos intermitentes y continuos. DUJARDIN los preconiza como resolutivos en los procesos infiltrativos y moderador de la esclerosis reactiva en los procesos de reparación tisular, no siendo preciso para conseguir estos efectos utilizar dosis mayores de 2 a 4 gr. por períodos de diez a veinte días. El yoduro sódico puede ser particularmente eficaz en la sifilis vascular del sistema nervioso, donde es preconizado por SÁNCHEZ COVISA y otros. Según STOCKES y cols., la dosis máxima diaria es de 10 gr. y la mínima de 7 en solución al 10 por 100. Otro tipo de preparados de compuestos de yodo son los orgánicos de tendencia vasodilatadora y reabsortiva. Los trabajos de LOEB y VAN DER VELDE buscando combinaciones orgánicas de yodo y ácidos grasos en busca de preparados de intensa actividad y fijación en los tejidos ricos en lipoides como el sistema nervioso o como también se llaman preparados lipotrópicos, tienen un valor más experimental que práctico. Antiguamente en las sifilis viscerales tardías con reacciones serológicas irreductibles era en el yodo donde los clínicos ponían mayores esperanzas; en la actualidad, en algún caso como aconseja DEGOS se puede emplear algún aceite yodado como el lipiodol en inyección intramuscular a la dosis de 5 c. c. dos veces por semana en series de 12 inyecciones asociadas al cianuro de mercurio cuando tras el empleo de la penicilina exista esta indicación.

Después de las primeras observaciones clínicas de una manera sistemática, entre los años 1887 y 1922 publica WAGNER VON JAUREGG los éxitos de la malarioterapia en el tratamiento de la P. G. P., mereciendo el Premio Nobel de Medicina al venir a tierra lo que en el ánimo de todos existía, la incurabilidad de la P. G. P., inoculando terciaria benigna seguida de una terapéutica específica arsenobismútica. Las reacciones biológicas irreductibles, la profilaxis de la P. G. P. en el periodo preclínico de Ravaut, la atrofia óptica primaria, crisis gástrica de tabes dorsal, dolores fulgurantes, neurosifilis asintomática (latencia tardía) y también la tabes reciente para algunos, son indicaciones de la malarioterapia. La P. G. P. galopante o neurosifilis rápidamente progresiva suele empeorar. La técnica de MOLLARET y SCHNEIDER inyectando subcutáneamente 0,03 gr. de un preparado de quinina (Rhodopquine) durante tres días en el cuarto o quinto

acceso, provoca una suspensión de los mismos durante ocho días, apirexia que es más prolongada si la inyección se hace en el octavo acceso, bastando para renovarlos la autohemoterapia. La sustitución de la malarioterapia por la piretoterapia presenta para algunos autores como GONZÁLEZ MURILLO la misma actividad; sin embargo, éste no es el criterio general. En la piretoterapia infecciosa, PLAUT, STEINER, WEYGANDT y otros han utilizado la spirochetta duttoni, SALOMON, BERCK, THEILER y KLAY lo han hecho con la spirochetta morsus-muri y JAHNEL y LANGUE con la spirochetta castellani; ROGER, JOYEUX, PIERI, OLMER, CLAUDE y COSTE lo han intentado con la fiebre botonosa y SICARD y HAGENUAU con la tripanosomiasis. Ninguno de estos procederes consiguió ni mereció difundirse. Lo contrario ha ocurrido con la piretoterapia no infecciosa utilizando nucleína, nucleinas y albuminoides, leche, abscesos de fijación y vacunas como la de Dmelcos, antitífica, antiplágena, polivalente, tuberculina, etc. Las técnicas electropiretógenas preconizadas por los americanos para casos de serologías irreducibles y sifilis quimio-resistentes proporcionaron una actividad terapéutica en la P. G. P. mucho menor a la de la malarioterapia, la que asociada a la penicilina parece mejorar los resultados según algunas estadísticas.

Los tratamientos a base de exaltar el fenómeno de "esofilaxia" de HOFFMANN con fricciones dérmicas con pomadas a base de trementina según OELZE, con preparados a base de yodo y gelatina en inyección según FINGER y su escuela, mediante baños de luz ultravioleta según LEHNER y RAJKA, con radioterapia cutánea según SCHULTZE y WINTZ, con radioterapia profunda del cerebro, etc., tienen solamente un fundamento teórico. Como consecuencia de las ideas de heteroalergia introducidas por DUJARDIN y del valor pronóstico de la respuesta de la piel de los sifilíticos a la luetina y proteínas inespecíficas, negativas según DEGOS en las sifilis tardías analérgicas de pronóstico sombrío, DUJARDIN, GOUGEROT y PEYRE preconizaron una proteinoterapia en inyecciones intradérmicas semanales de suero de caballo sensibilizando al sujeto y modificando la marcha evolutiva de una sifilis que en un principio fuese analgésica. La balneoterapia, sobre todo en lo que se refiere a las aguas sulfurosas, tiene para algunos un indudable valor, siendo defendida por PEYRI, GARCÍA AYUSO y otros, sobre todo en casos con serología irreductible y síndromes viscerales sifilíticos que cursen con un mal estado general.