

PENICILINA G BENZATINA EN EL TRATAMIENTO DE LA SIFILIS¹

CLARENCE A. SMITH, M.D.², MAURICE KAMP, M.D.³, SIDNEY OLANSKY, M.D.⁴
Y ELEANOR V. PRICE⁵

Si bien el informe hecho en 1943 sobre la eficacia de la penicilina en el tratamiento de la sífilis representó un paso de alta significación en nuestros esfuerzos de control de la sífilis, los años siguientes han sido testigos de la determinación de los métodos óptimos de aplicación de la penicilina en las diversas etapas de la sífilis, y del descubrimiento de numerosas formas de dosificación y compuestos de penicilina, cada uno de ellos con ventajas sobre los que le precedieron.

La adopción de cada nueva preparación de penicilina ha sido el resultado de pacientes investigaciones clínicas encaminadas a determinar su eficacia en el tratamiento de la sífilis, y por consiguiente su posible aplicación en los programas de salud pública. Como es bien sabido, la elaboración de las preparaciones de penicilina del tipo de absorción lenta simplificó el tratamiento del paciente individual e hizo posible los programas de tratamiento en masa, los cuales han resultado altamente eficaces en todo el mundo.

La eficacia de la penicilina G procaína en aceite con 2% de monostearato de aluminio (PAM) está ahora bien documentada tanto por estudios clínicos cuidadosamente hechos, tales como los efectuados por el Programa de Enfermedades Venéreas del Servicio de Salud

Pública de Estados Unidos, como por los resultados de programas de tratamiento en masa, tales como el llevado a cabo en las Islas Vírgenes; el hecho entre los indios navajos, y los efectuados por la Organización Mundial de la Salud. En los últimos años se ha presenciado la entrada en escena de la penicilina G benzatina, que es una preparación que, en una dosis de 2.400.000 unidades, mantiene en la mayoría de los pacientes un nivel de esta sustancia en la sangre por períodos de hasta 4 semanas. Según nuestra propia experiencia esta preparación es altamente eficaz en el tratamiento de la sífilis primaria y secundaria.

En este informe nos agradecería pasar brevemente revista a nuestra experiencia con el empleo de la penicilina G benzatina en el tratamiento de la sífilis temprana, y dar cuenta oficialmente por primera vez de nuestros resultados de la aplicación de la penicilina G benzatina en el tratamiento de la neurosífilis asintomática.

SIFILIS TEMPRANA

Los informes preliminares (1, 2) sobre la eficacia de este preparado indican que los resultados logrados en el tratamiento de casos de sífilis temprana en dosis de 2.500.000 unidades eran equivalentes, si no mejores, a los obtenidos empleando dosis de 4.800.000 unidades de penicilina G procaína con un 2% de monostearato de aluminio. Los excelentes resultados expuestos en estos informes han sido confirmados ahora por un número mayor de casos bajo un período de observación de más de 2 años. En el Cuadro No. 1 se presenta una comparación de la penicilina G benzatina con la PAM.

Además de la etapa secundaria que se emplea en la comparación de los planes de tratamiento, este cuadro muestra también los resultados posteriores al tratamiento de sífilis primaria con penicilina G benzatina.

¹ Presentado en la XIII Reunión Anual de la Asociación Fronteriza Mexicana-Estadounidense de Salubridad que se celebró del 6 al 9 de mayo de 1955 en México, D. F.

² Jefe del Programa de Enfermedades Venéreas, División de Servicios Especiales de Salubridad del Servicio de Salud Pública, Washington, D. C.

³ Funcionario del Control de Enfermedades Venéreas, Departamento de Salubridad de Chicago, Chicago, Illinois.

⁴ Director del Laboratorio de Investigaciones de Enfermedades Venéreas, Chamblee, Georgia.

⁵ Estadístico del Programa de Enfermedades Venéreas, División de Servicios Especiales de Salubridad, Servicio de Salud Pública, Washington, D. C.

CUADRO No. 1.—Comparación de penicilina G benzatina y PAM en el tratamiento de sífilis secundaria.

Plan de tratamiento	Etapas de sífilis	Número de casos			Resultados 2 años después del tratamiento			
		Total	Observados por más de:		Porcentaje acumulado tratamiento repetido			Porcentaje seronegativo*
			1 año	2 años	Total	Fracaso clínico o serológico	Reinfección	
Penicilina G benzatina 2.500.000 unidades 1 inyección	Primaria seronegativa	55	27	11	0,0	—	—	100,0
	Primaria seropositiva	67	33	13	4,0	2,0	2,0	96,0
	Secundaria	155	90	37	5,5	0,9	4,6	94,5
PAM 4.800.000 unidades Una sesión 2-4 sesiones	Secundaria	166	117	83	7,7	3,8	3,9	91,0
	Secundaria	415	241	91	11,7	7,8	3,9	88,3

* Negativo o menos de 4 unidades Kahn.

Hasta la fecha no se han observado fracasos entre los 52 pacientes tratados de sífilis primaria seronegativa, de los cuales 27 han estado bajo observación por más de un año, y 11 por más de dos. Entre 67 pacientes de sífilis primaria seropositiva, 2, o sea una tasa acumulada de 4,0 %, han requerido más tratamiento, uno por recaída serológica y el otro por reinfección. El grupo mayor comprende 155 pacientes tratados por sífilis secundaria; 90 de ellos fueron observados por más de un año y 37 por más de dos. La tasa acumulada de tratamientos repetidos es de 5,5 % (0,9 % por fracaso serológico o clínico y 4,6 % por reinfección). Las tasas de seronegatividad correspondientes a las tres etapas, dos años después del tratamiento, son de 100,0 % en el caso de la sífilis primaria seronegativa; 96,0 % en el de la primaria seropositiva, y 94,5 % en el de la sífilis secundaria.

Se verá que los resultados posteriores al tratamiento de sífilis secundaria con penicilina G benzatina son ligeramente mejores que los obtenidos con 4.800.000 unidades de PAM administradas, bien en una sola sesión o divididas en 2, 3 ó 4 sesiones. Las tasas de seronegatividad dos años después del tratamiento son de 91,0 % si el plan es de una sola sesión, y de 88,3 % tratándose del plan de la división en dos de la dosis.

Las tasas acumuladas de tratamientos

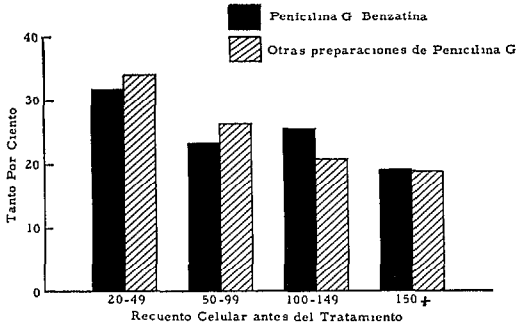
repetidos son de 7,7 % y 11,7 %, respectivamente. Si se consideran las reinfecciones como resultado de tratamientos que tuvieron éxito, los tres planes de tratamiento que se muestran son mejores que el que supone un 92 % de tratamientos con éxito de sífilis secundaria.

NEUROSIFILIS ASINTOMÁTICA

Los planes de tratamiento que son eficaces contra la sífilis secundaria, se consideran generalmente adecuados para el tratamiento de la sífilis latente. Sin embargo, en lugares donde la falta de facilidades clínicas impide la evaluación completa del líquido céfalorraquídeo no es siempre posible descartar la presencia de neurosífilis asintomática en pacientes diagnosticados como latentes. Si se pudiera establecer que los planes de tratamiento empleados contra la sífilis latente fueran también adecuados para el tratamiento de los casos de neurosífilis asintomática, quedaría eliminada la necesidad de hacer los exámenes de rigor del líquido céfalorraquídeo a los casos de sífilis al parecer latente.

Como la penicilina G benzatina se usa ahora casi exclusivamente en algunos Estados para el tratamiento de la sífilis, parece aconsejable en este momento determinar si este preparado, que ha resultado ser tan eficaz en el tratamiento de la sífilis temprana,

FIG. 1.—Porcentaje de distribución de casos de neurosífilis asintomática por recuento celular antes del tratamiento.



es, en el mismo plan de dosificación, suficiente para el tratamiento eficaz de la neurosífilis asintomática. A las mismas instituciones que suministran tratamiento y que cooperaron en la evaluación de la sífilis temprana se les solicitó que trataran de acuerdo con el plan de sífilis temprana de 2.500.000 unidades de penicilina G benzatina administrada en una sola inyección a los pacientes a quienes se les había diagnosticado neurosífilis asintomática. Con el fin de que las pruebas de pacientes tratados en las diversas clínicas participantes sean comparables, se envían especímenes de sangre y de líquido céfalorraquídeo al Laboratorio de Investigación de Enfermedades Venéreas, de Chamblee, Georgia, donde se efectúa la reacción cuantitativa de Kolmer, la VDRL y la determinación total de proteína. El recuento de células se efectúa en la clínica de tratamiento y como éste se hace antes de efectuar el examen completo del líquido céfalorraquídeo, sólo los pacientes que tienen 20 o más células antes del tratamiento se tienen en cuenta en la evaluación.

El estudio hasta la fecha comprende 47 pacientes afectados de neurosífilis asintomática, los cuales han sido observados por períodos de tres meses a dos años después del tratamiento hecho con 2,5 (ó 2,4 en 16 casos) millones de unidades de penicilina G benzatina. Para fines de comparación se usan en este estudio una serie de 53 pacientes afectados de neurosífilis asintomática tratados con otros preparados de penicilina G (acuosa,

POB o PAM) en cantidades que varían entre 4,0 y 5,9 millones de unidades.

Los dos grupos son similares en cuanto a que los pacientes de ambos dieron pruebas positivas de fijación de complemento con el líquido espinal y un recuento celular mínimo de 20 antes del tratamiento. Como puede verse en la Fig. 1, la distribución de casos por recuento de células antes del tratamiento es aproximadamente la misma; las diferencias entre los dos grupos varían de 0,2% en los pacientes con 150 células o más, a 4,7% en los pacientes con 100-149 células.

El contenido de proteína total antes del tratamiento fué escasamente más bajo en los pacientes tratados con penicilina G benzatina que en los pacientes tratados con otros preparados de penicilina G; la media en mg. por 100 cm³ fué de 46 antes y de 55 después. Como las pruebas se hicieron en distintos laboratorios, quizás la razón de estos resultados se deba a diferencias de la técnica empleada.

Aunque el grado de positividad del líquido espinal en los dos grupos es aproximadamente el mismo, la serie de penicilina benzatina contiene más pacientes de más edad (y por lo tanto, pacientes afectados de sífilis por más tiempo), más casos de sífilis no tratada, más hombres y más de la raza negra que la serie tratada con otros preparados de penicilina G. No es posible decir hasta qué punto influyeron estos factores en el resultado del tratamiento, debido a que el grupo que se presenta aquí fué muy pequeño. En general, la distribución de razas parece inclinarse a favor del tratamiento con penicilina G benzatina, ya que los de la raza negra responden mejor al tratamiento (3); la menor edad de los casos y la más corta duración de la infección influirían en los resultados del tratamiento a favor de las otras preparaciones de penicilina G.

Como las células obtenidas en el recuento son el componente del líquido espinal que responde más rápidamente al tratamiento, dicho recuento se utiliza en la Fig. 2 como término de comparación de resultados al tercer mes de tratamiento. La porción en

negro de las barras representa pacientes con recuento celular normal (0-4), y la parte rayada de las barras representa pacientes con un recuento casi normal (5-9). 71 % de los pacientes que dieron un recuento celular de 20-99 antes del tratamiento, mostraron un recuento celular completamente normal tres meses después del tratamiento con penicilina G benzatrina. La tasa fué menor (45 %) entre los enfermos que dieron un recuento celular de 100 o más antes del tratamiento.

Entre los pacientes tratados con otros preparados de penicilina G, el porcentaje que tenía un recuento celular completamente normal fué escasamente más bajo, tanto en los pacientes con 20-99 células y en los de 100 o más células, que entre los pacientes tratados con penicilina G benzatrina (indicados con flechas). Sin embargo, cuando se incluyen pacientes que tienen un recuento celular próximo al normal, esta diferencia ligera entre los dos tratamientos se invierte.

La Fig. 3 representa un cuadro gemelo del anterior que muestra los resultados de un año después del tratamiento. Las diferencias observadas al tercer mes entre pacientes con recuento celular anterior al tratamiento de 20-99 y de 100 o más, así como entre tipos de penicilina, han desaparecido prácticamente.

Los porcentajes residuales de pacientes que no llegaron a obtener un recuento celular normal o cercano al normal dentro del año siguiente al tratamiento, representan los casos que son fracasos potenciales. Este aspecto está representado en la Fig. 4, en la cual se comparan las tasas acumuladas de recaídas de líquido espinal en las dos series. Hacia el décimoctavo mes posterior al tratamiento, 21 % de los pacientes tratados con penicilina G benzatrina habían recaído, en comparación con 10,5 % de los pacientes tratados con otros preparados de penicilina G. Veinticinco meses después del tratamiento, la tasa de recaída en este último grupo había ascendido al 15,8 %. Si ocurre un aumento similar entre los pacientes tratados con penicilina G benzatrina, colocará a la tasa de recaída bien por encima del 25 % después de dos años de

FIG. 2.—Porcentaje de pacientes con recuento celular normal tres meses después del tratamiento por neurosífilis asintomática.

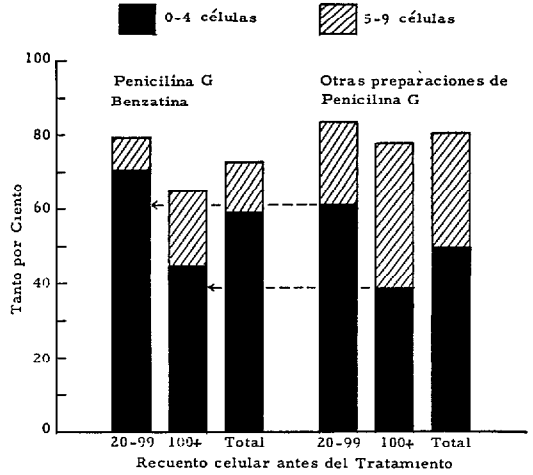
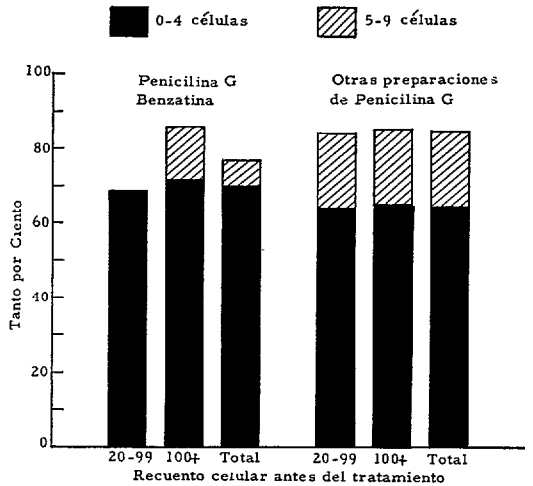
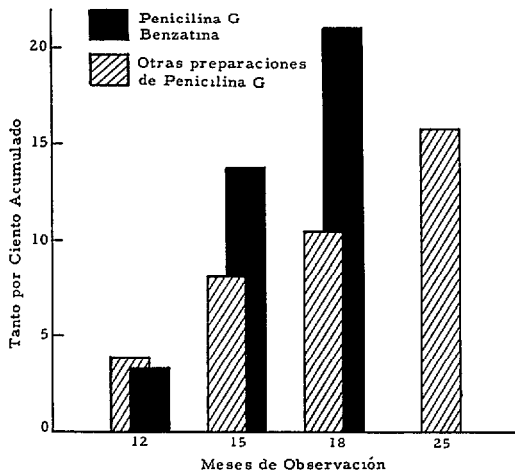


FIG. 3.—Porcentaje de pacientes con recuentos celulares normales un año después del tratamiento por neurosífilis asintomática.



observación posterior al tratamiento. Por otro lado, si no ocurren más recaídas mientras aumenta el porcentaje de pacientes observados, la tasa de recaídas de 21 % a los 18 meses se reducirá. Estos datos preliminares sugieren sin embargo, que tal vez sea necesario aumentar la dosis de 2.500.000 unidades de penicilina G benzatrina para el tratamiento de neurosífilis asintomática—y de casos aparentes de sífilis latente si no se puede hacer la evaluación de líquido cefalorraquídeo.

FIG. 4.—Tasa acumulada de recaída de líquido espinal entre pacientes tratados por neurosífilis asintomática.



REACCIONES AL TRATAMIENTO

Además de la eficacia de un preparado de penicilina, su toxicidad es de importancia considerable en la dirección de los programas de control de enfermedades venéreas, porque se ha creado la impresión de que el uso de la penicilina está lleno de peligros significativos de reacción. Esto ha llevado a algunos a poner en duda la conveniencia del empleo de la penicilina en programas de tratamiento en masa del tipo que es necesario en actividades de control en ciertas circunstancias. Nuestra experiencia nos ha mostrado que este temor no tiene razón de ser, y el informe de nuestros hallazgos, que damos a continuación, puede ser de interés significativo.

En un informe anterior (4), de 16.345 pacientes tratados con penicilina en 24 centros de prevención y control, se observó que las reacciones a la penicilina ocurrían sin duda con menor frecuencia entre los pacientes de clínica que entre pacientes tratados en el consultorio particular del médico. Esto se atribuyó a la gran proporción de los de la raza negra y de jóvenes adultos en los grupos que concurren a la clínica de enfermedades venéreas—dos grupos que toleran bien la penicilina.

Se notificaron reacciones a la penicilina en 109 de los 16.345 pacientes tratados. La urticaria, la más frecuente de las reacciones, se

observó en 90 pacientes. Ocurrieron cuatro reacciones anafilactoideas—todas posteriores a la administración de PAM. Por desgracia, el estudio incluía aproximadamente 12.000 pacientes tratados con PAM y sólo 4.000 pacientes tratados con penicilina G benzatrina. Dado que el shock anafiláctico ocurrió en aproximadamente uno de cada 4.000 pacientes tratados, no se puede atribuir significancia al hecho de que ninguna se observó entre los pacientes tratados con penicilina G benzatrina. Y, además, aunque no se observó durante el período cubierto por el estudio, se sabe que el shock anafiláctico suele presentarse con posterioridad a la administración de penicilina G benzatrina (5).

La tasa por 1.000 pacientes tratados fué de 7,96 con el PAM, en comparación con 2,54 en la penicilina G benzatrina. La diferencia, se concluyó, se pudo haber debido a planes de tratamiento más largos y por lo tanto a una mayor ocasión de observación de reacciones a PAM que a la penicilina G benzatrina, la cual se administra generalmente en una sola inyección. Este razonamiento pareció justificado, ya que no se observó diferencia significativa entre los dos tipos de penicilina cuando se administraron ambas en una sola sesión.

Desde la fecha de nuestro informe anterior, se agregaron a las series casi 3.200 pacientes tratados con penicilina G benzatrina, lo que arroja un total de 7.109 pacientes tratados con este tipo de penicilina. La incidencia de reacciones permaneció más o menos igual—2,39 por 1.000 pacientes tratados.

La única institución que envió casos adicionales fué la Clínica Municipal de Higiene Social de Chicago. Por esto, las comparaciones que se hacen a continuación entre penicilina G benzatrina y PAM se limitarán a los casos tratados en la citada clínica. Las tasas de reacción posteriores a la administración de ambas preparaciones de penicilina fueron bajas—2,20 por 1.000 pacientes tratados con penicilina G benzatrina y 4,52 por 1.000 pacientes tratados con PAM. En ambos grupos, más de las dos terceras partes de los pacientes tenían menos de treinta años

CUADRO No. 2.—*Penicilina G benzatina comparada con penicilina procaína y monostearato de aluminio —Tasa de reacción por 1.000 pacientes tratados.*

Tipo de caso tratado	Penicilina G benzatina		Penicilina procaína y monostearato de aluminio			
	Total de casos	Casos que reaccionaron		Total de casos	Casos que reaccionaron	
		Cantidad	Tasa		Cantidad	Tasa
Tratamiento epidemiológico..	854	3	3,51	1032	2	1,94
blenorragia.	2206	2	0,91	2147	3	1,40
sífilis	108	2	18,52	136	10	73,53
otros.	20	—	0,00	1	—	0,00
Total.	3188	7	2,20	3316	15	4,52

de edad y más del 90 % eran de la raza negra. La urticaria fué la reacción principal que se notificó y la presentaron seis de los siete casos con reacciones a la penicilina G benzatina y doce de los quince casos que reaccionaron a la PAM. Un paciente tratado con penicilina G benzatina se quejó de náuseas y vómitos. Las otras tres reacciones a la PAM fueron disnea, prurito generalizado y shock anafiláctico.

La penicilina G benzatina se administró en una sola inyección. Aunque la PAM fué administrada en una sola inyección en los casos de blenorragia y como tratamiento epidemiológico, los planes de tratamiento de los casos de sífilis variaron entre pocos días y tres semanas. Una comparación de la incidencia de reacciones a los dos preparados de penicilina por tipo de caso tratado aparece en el Cuadro No. 2. La mayor diferencia se observó entre pacientes tratados por sífilis—18,52 en la penicilina G benzatina, en comparación con 73,53 en la PAM. Como se dijo anteriormente, la mayor duración de los planes de tratamiento con PAM facilitó la observación de las reacciones.

Al hacerse una revisión de estos casos se comprobó, sin embargo, que en todos, excepto tres, las reacciones ocurrieron, o bien inmediatamente después de la inyección inicial de penicilina o después que se había completado el curso del tratamiento planeado; es decir, que la relación entre la notificación de reacciones y la terminación del tratamiento sugiere que no hubo ningún factor

que pudiera haber inducido solamente a los pacientes tratados con PAM y no a los tratados con penicilina G benzatina, a regresar con el fin de notificar reacción. En otras palabras, sólo tres de las quince reacciones al medicamento PAM podrían haber pasado sin notificar si estos tres pacientes no hubieran regresado a recibir más tratamiento.

En la serie de pacientes tratados con penicilina G benzatina no se observaron reacciones después del cuarto día posterior al tratamiento; en el grupo tratado con PAM, las dos terceras partes de las reacciones ocurrieron después del cuarto día posterior a la administración de la inyección inicial. Esto sugiere: 1) que la penicilina G benzatina, la cual mantiene un nivel sanguíneo comprobable por varias semanas, no tiende a producir reacciones retardadas, y 2) que las inyecciones repetidas de PAM aumentan el riesgo de reacciones al tratamiento.

CONCLUSIONES

1. La observación hecha durante dos años después del tratamiento, ha confirmado los datos preliminares según los cuales una sola inyección de 2.500.000 unidades de penicilina G benzatina, en casos de sífilis infecciosa temprana, produce resultados iguales o superiores a los que se obtienen con planes de tratamiento que emplean 4.800.000 unidades de penicilina procaína y monostearato de aluminio.

2. Los datos preliminares sugieren que una

sola inyección de 2.400.000 o de 2.500.000 unidades de penicilina G benzatina puede no ser bastante para el tratamiento de la neurosífilis asintomática.

3. Los niveles sanguíneos mantenidos por

largo tiempo después de la administración de penicilina G benzatina, no parecen inducir reacciones retardadas.

4. Las inyecciones repetidas de PAM aumentan el riesgo de reacción al tratamiento.

REFERENCIAS

- (1) Smith, C. A., *et al*: Treatment of Early Infectious Syphilis with N,N' Dibenzylethylenediamine Dipenicillin G, *Am. Jour. Syph. Gonor. and Ven. Dis.*, 38:136, 1954.
- (2) Shafer, J. K., y Smith, C. A.: Treatment of Early Infectious Syphilis with N,N' Dibenzylethylenediamine Dipenicillin G. A Second Report, *Bull. Wld Hlth. Org.*, 10:619, 1954.
- (3) Cooperative Clinical Studies: Penicillin in the Treatment of Asymptomatic Central Nervous System Syphilis. II. Results of Therapy as Measured by Laboratory Findings. Trabajo inédito.
- (4) Smith, C. A., *et al*: Penicillin Reactions in a Venereal Disease Clinic Population, *Antibiotic Annual*, 1954-55.
- (5) Grekin, R. H., y O'Brien, J. F.: Anaphylactic Reactions from Bicillin. Report of Two Cases, *Am. Jour. Syph. Gonor. & Ven. Dis.*, 38:143, 1954.

BENZATHINE PENICILLIN G IN THE TREATMENT OF SYPHILIS (*Summary*)

A single injection of 2,500,000 units of benzathine penicillin G has been found effective in the treatment of early syphilis. Post-treatment results have shown that this amount was equivalent to those obtained with schedules using 4,800,000 units of procaine penicillin and aluminum monostearate. Patients with asymptomatic neurosyphilis have been treated with either 2,400,000 or 2,500,000 units of benzathine penicillin G and results compared with a similar group of patients treated with other penicillin G preparations. Re-

sults in this group suggest that increased dosage may be necessary for the treatment of asymptomatic neurosyphilis and latest syphilis. The incidence of reactions in patients treated with benzathine penicillin G has been about 2.39 per 1,000. Studies on penicillin reactions show that benzathine penicillin G, which maintains a detectable blood level for several weeks, does not tend to produce delayed reactions, and that repeated injections of PAM increase the risk of reactions to treatment.