

UN ESTUDIO DE LA OMS RELATIVO A LOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO DE LA SIFILIS TEMPRANA, EN USO EN TODO EL MUNDO^{1, 2}

R. R. WILLCOX, M.D.

A cargo del Departamento de Enfermedades Venéreas, Hospital King Edward VII, Windsor, Venereólogo, Hospital St. Mary, Londres, Consultor de la OMS en Treponematosis

La penicilina, utilizada por primera vez hace diez años en el tratamiento de la sífilis, constituye actualmente el tratamiento de elección de esta treponematosis. Su empleo implica un nuevo principio de sifiloterapia por medio del cual pueden administrarse frecuentemente dosis curativas antes de que se haya desarrollado por completo el proceso inmunológico del huésped. Antiguamente, cuando se administraron dosis subcurativas de arsénico y bismuto durante prolongados períodos de tiempo, el panorama inmunológico se contemplaba de modo muy diferente. Los médicos acostumbrados a estas últimas drogas tenían inculcada la doctrina de la consolidación según la cual era necesario seguir administrando el tratamiento regular durante muchos meses, aun después de obtenida la seronegatividad. Al ser adoptada la penicilina, muchos médicos, como es fácil comprender, no se encontraban preparados para abandonar su antigua manera de pensar,

y aun hoy, en algunas partes del mundo el arsénico, el bismuto, el mercurio y a veces la misma penicilina se agregan al uso inicial de la penicilina como consolidación del tratamiento. Todavía algunas clínicas solo confían en las drogas a base de arsénico y bismuto.

La situación, pues, no difiere mucho de la que existía inmediatamente después de la primera Guerra Mundial, cuando se había visto que las nuevas arsfenaminas poseen una capacidad treponemicida muy superior a las preparaciones de mercurio que se usaban antes. Las publicaciones médicas de la época muestran que los clínicos no estaban preparados aún para abandonar el uso del mercurio, aunque se reconocía la superioridad terapéutica de las arsfenaminas.

Así Hazen (6) y Harrison (4), recomendaban la neoarsfenamina y el mercurio en el tratamiento de la sífilis temprana y aun en 1926 se proponía esta última droga como alternativa del bismuto (Harrison (5)). Baketel (1) usaba el mercurio con arsfenamina, y en su libro de texto, dedicado casi por completo a la administración de la entonces "droga maravillosa", todavía estimó pertinente esta cita de una autoridad en la materia: "En todos los casos debemos todavía considerar el mercurio como nuestra áncora de salvación en el tratamiento de la sífilis".

Las dudas sobre el resultado final eran manifiestas, y en aquella época la mayoría de los autores consideraban que la reversión a la condición seronegativa no indicaba una "curación" a menos que fuera seguida de observación prolongada. Así Hazen (6) escribió: "Una de las cosas más difíciles, en relación con la sífilis, es saber cuándo está curado el paciente, es decir, definitivamente

¹ Publicado en inglés en el *Bulletin of the World Health Organization*, Vol. 10, No. 4, 1954, p. 579.

² A continuación aparecen los países y territorios que tomaron parte en este estudio, así como el número de participantes de cada uno de ellos: *Norte América*: Canadá 2, Estados Unidos de América, 24; *Centro y Sur América*: Argentina 1, Bermuda 1, Bolivia 2, Brasil 1, Colombia 1, Costa Rica 1, Cuba 1, Chile 1, Ecuador 3, El Salvador Honduras y Nicaragua 1, Guatemala 2, Guayana Inglesa 1, Haití 1, Indias Occidentales Inglesas 5, Panamá 1, Perú 2, Surinam 1, Venezuela 5; *Asia*: Afganistán 1, Birmania 9, Ceilán 2, India 63, India Francesa 1, Indonesia 1, Malaya 2, Tailandia 17; *Mediterráneo Oriental*: Egipto 1, Irak 4, Irán 2, Israel 4, Líbano 1, Pakistán 1; *Europa*: Austria 1, Bélgica 8, Dinamarca 4, España 1, Finlandia 4, Francia 8, Grecia 2, Irlanda 3, Italia 4, Noruega 4, Países Bajos 3, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte 11, Suecia 5, Suiza 5, Yugoslavia 4.

curado. Ciertamente es que la reacción Wassermann negativa no significa necesariamente que esté curado del todo". Y Baketel escribe (1): "Creemos necesaria una eterna vigilancia al considerar una 'curación', y como se ha dicho ya, durante años debemos mantener esos casos bajo la cuidadosa observación de la reacción Wassermann." Del mismo modo Harrison (4) escribió: "... si es necesario continuar el tratamiento después que la reacción Wassermann se ha vuelto negativa (y creo firmemente que esto es necesario), considero que el único procedimiento razonable consiste en no emplear mercurio solamente, sino también los compuestos de arsenobenzol, que son mucho más poderosos."

Por otra parte, Parnell y Fildes (8) expresaron puntos de vista un tanto diferentes en una investigación patrocinada por el Comité de Investigación Médica relativa al tratamiento en la Marina Inglesa de la sífilis con preparaciones arsenicales. Resulta alentador observar que, en estas pruebas, se resta importancia al empleo del mercurio como coadyuvante. La declaración de que "No existe prueba alguna de que la sífilis pueda permanecer latente durante años, si entendemos por ello que su presencia puede mantenerse totalmente indemostrable . . . el prolongado período de observación que antes se creía necesario para poder aceptar la curación, no es, *en general*, necesario, si el caso se trata en la forma aquí adoptada", podría haberse escrito 30 años después y sin duda no dejó de ser una afirmación atrevida en aquella época.

Sin embargo, las dosis de compuestos de arsenobenzol utilizadas en esas pruebas superaban un poco la mitad de una de las tres o cuatro series de drogas de arsfenamina y bismuto que después se adoptaron como tratamiento estándar de la enfermedad en muchas partes del mundo. De este modo, esta pronta aceptación, digna de encomio, de un nuevo principio de tratamiento, vino finalmente a ser considerada prematura. Resulta interesante observar que el trata-

miento empleado por estos investigadores cuyos puntos de vista se expresaron claramente con tal convicción, era de naturaleza semi-intensiva (seis inyecciones de 0,45 g de neoarsfenamina administradas a intervalos de tres días). Por lo tanto, el tratamiento empleado guarda cierta semejanza con la actual penicilino-terapia, y quizás esto explique el evidente enfoque moderno del informe.

El veredicto de la historia fué favorable a los que desplegaron cautela. El mercurio fué reemplazado a su debido tiempo por el bismuto, pero hasta la segunda Guerra Mundial los principales sifilógrafos (Moore (7), por ejemplo) aun recomendaban el tratamiento continuo con drogas de arsénico y bismuto durante un año completo después que las pruebas del suero y del líquido cerebrospinal resultaban negativas. En esa época, con el fin de evitar la dislocación militar producida por los prolongados cursos de tratamiento administrados a soldados sifilíticos, se introdujeron de nuevo los esquemas más tóxicos intensivos y semi-intensivos, pero resultó necesario usar las drogas arsenicales y de bismuto. El descubrimiento, en 1943, de la eficacia de la penicilina en el tratamiento de la sífilis, brindó la oportunidad de sustituir esas drogas por un tratamiento intensivo seguro, tan bien recibido por las fuerzas armadas.

En la actualidad contamos con una serie de datos para juzgar la eficacia de la penicilino-terapia. La aceptación mundial de un período de observación de dos años a contar de la normalidad clínica y serológica logradas mediante el tratamiento a largo plazo de la sífilis temprana con arsénico y bismuto, sigue en vigor hoy día en lo que atañe a la penicilino-terapia, lo mismo que el diagnóstico por medio de la punción lumbar en cuanto prueba de curación. Esto nos permite comparar los resultados de los tratamientos cortos a base de penicilina con los obtenidos anteriormente, y no queda duda sobre la relativa eficacia del nuevo tratamiento.

Sabemos que una prueba sérica positiva de sífilis se convierte en negativa a veces

CUADRO NO. 1.—*Participantes en el estudio y esquemas de tratamiento devueltos, por regiones.*

Región	Número de países		Número de esquemas por cada región de la OMS	Número de esquemas por cada región de estudio	Número de esquemas de los cuales se tienen informes detallados
	Número de países	Número de participantes			
Grupos de la OMS					
Las Américas	26	57	70	—	—
Sudeste de Asia	7	139	139	—	—
Pacífico Occidental	1	2	2	—	—
Mediterráneo Oriental	6	13	16	—	—
Europa	15	66	67	—	—
Total .	55	277	294	—	—
Grupos de estudio					
Norte América	2	26	—	31	31
Centro y Sur América	24	31	—	39	37
Asia	8	141	—	141	88
Mediterráneo Oriental	6	13	—	16	16
Europa	15	66	—	67	67
Total .	55	277	—	294	239

en unos meses de tratamiento intensivo de sífilis temprana con penicilina y que una prueba sérica positiva no indica necesariamente actividad de la enfermedad (estos aspectos son tratados extensamente por Idsoe y colaboradores³) y se nos ocurre pensar hasta dónde la no valoración de estos hechos fué causa de los más prolongados tratamientos de épocas pasadas y que persisten aún, si bien en escala menor, en algunas clínicas. Se considera que estos antecedentes históricos explicarán hasta cierto punto la resistencia, claramente mayor de las clínicas europeas en comparación con las clínicas de otras partes del mundo, a comprender las posibilidades de la penicilina— punto que reaparece repetidamente en el material que aquí se estudia.

EL PRESENTE ESTUDIO

Creyendo que un estudio de los métodos de tratamiento de la sífilis temprana empleados en enero de 1953 proporcionarían

³ *Bulletin of the World Health Organization*, Vol 10, No. 4, 1954, p. 507.

datos de utilidad para las discusiones técnicas sobre sífilis que tendrían lugar en la Sexta Asamblea de la Salud (3), la OMS envió un cuestionario a 403 destacados venereólogos y clínicas de enfermedades venéreas de todo el mundo. Se recibieron 277 respuestas (68,6%) de 55 países dando detalles sobre 294 esquemas de tratamiento.

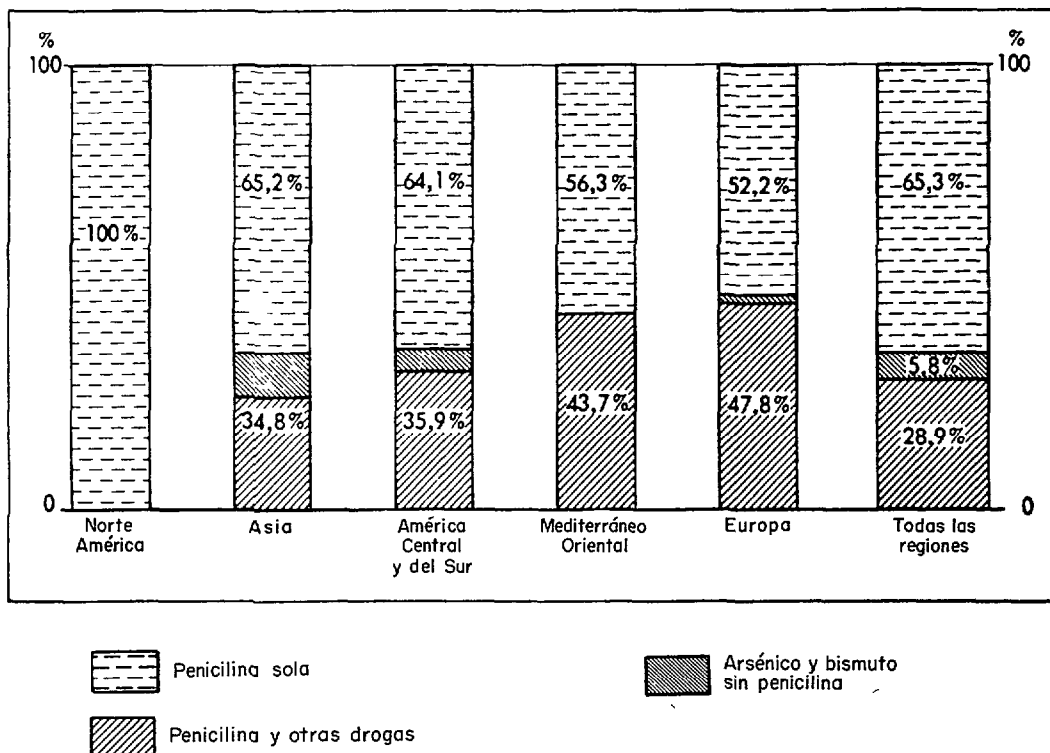
La agrupación de las clínicas participantes y el número de esquemas comprendidos en este estudio, figuran en el Cuadro No. 1, por región y país. Para mayor conveniencia se hicieron algunos reajustes geográficos. Europa y el Mediterráneo Oriental conservan su base regional de la OMS, pero en este estudio Asia abarca la región de la OMS del Sudeste de Asia y Malaya. Las Américas se han dividido en zona norteamericana, que comprende el Canadá y los Estados Unidos, y América Central y del Sur, que abarca las islas del Caribe.

USO DE LA PENICILINA SOLA

La fe en la penicilina como único agente curativo de la sífilis temprana alcanzó su máxima expresión en las clínicas norteamericanas, y de esta zona no se recibió respuesta alguna indicando el empleo de otra droga que no fuera la penicilina. Tomando el mundo en conjunto, 192, o sea el 65,3% de las clínicas, usaban penicilina solamente; 85, o sea el 28,9%, empleaban penicilina juntamente con otras drogas; y 17, o sea el 5,8% utilizaban la quimioterapia del metal sin penicilina (Fig. 1).

En Europa solamente una clínica empleaba arsénico y bismuto, sin penicilina, como tratamiento de elección, prefiriendo las drogas más antiguas a la que se consideraba aún como preparación problemática. Otras 16 clínicas de Asia y de Centro y Sur América usaban también la quimioterapia del metal sin penicilina, pero debido únicamente a que no se obtenía penicilina con facilidad, que si hubiera podido obtenerse, se la hubiera preferido. Las 277 clínicas restantes, o sea el 94,2% empleaban penicilina, bien sola o en combinación con otras drogas.

FIG. 1.—Porcentaje de las clínicas incluidas en la encuesta que emplearon penicilina en el tratamiento de la sífilis temprana (294 esquemas de tratamiento).



Al parecer, en Europa existía menos confianza en las virtudes de la penicilina, pues solamente el 52,2% de los 67 esquemas europeos estudiados empleaban este antibiótico con carácter exclusivo. El Cuadro No. 2 muestra los países que presentan cuatro o más esquemas, y se observará que, en lo que se refiere a Europa, esta falta de fe en el empleo exclusivo de la penicilina no era compartida por los países del norte, pues no menos de 15 de los 17 esquemas empleados en esta región (88,2%) usaron la penicilina sin otra ayuda.

USO DE DISTINTOS ESQUEMAS EN DIFERENTES FASES DE LA SÍFILIS TEMPRANA

La experiencia prueba que, para una dosis determinada de penicilina, el porcentaje de tratamientos fallidos es más elevado en la sífilis secundaria que en la sífilis primaria seronegativa. Esto se observó también en la era del arsénico y el bismuto, y los casos

de sífilis secundaria recibían entonces un tratamiento considerablemente más intenso que los de sífilis primaria seronegativa. En la actualidad, algunas clínicas administran una dosis graduada de penicilina o un esquema graduado de consolidación con arsénico y bismuto, cuando se emplea, a las diferentes fases de la sífilis temprana. En las Figs. 2 y 3 se resume la situación mundial en esta materia de acuerdo con los 238 esquemas de penicilioterapia y con los 239 esquemas de tratamiento en que se utilizan todas las drogas, sobre lo que tenemos informes detallados.

En las regiones donde abunda la penicilina, resulta más fácil administrativamente prescribir el mismo tratamiento de penicilina para todas las fases de la enfermedad y, como se notará, es lo que se hace en Norte América. Aun cuando las existencias de penicilina sean relativamente escasas y la dosis em-

CUADRO NO. 2.—*Total de esquemas de tratamiento y tratamiento con penicilina sola.**

Área y país	Número de esquemas de tratamiento devueltos*	Tratamiento con penicilina sola	
		número	porcentaje del total de esquemas de tratamiento
<i>América del Norte</i>			
E.U.A.	29	29	100
Otros	2	2	100
Total	31	31	100
<i>Centro y Sur América</i>			
Venezuela.	5	5	100
Otros	34	20	58,8
Total	39	25	64,1
<i>Asia</i>			
Ceilán	45	45	100
Birmania	9	9	100
Tailandia	17	10	58,8
India	63	22	35,1
Otros	7	6	85,7
Total	141	92	65,2
<i>Mediterráneo Oriental</i>			
Irak	6	6	100
Israel	5	1	20,0
Otros	5	2	40,0
Total	16	9	56,2
<i>Europa</i>			
Dinamarca.	4	4	100
Finlandia	4	4	100
Noruega	4	4	100
Suecia	5	3	60,0
Bélgica.	8	4	50,0
Yugoeslavia	4	2	50,0
Gran Bretaña	12	5	41,7
Suiza	5	2	40,0
Francia	7	2	28,6
Italia	4	1	25,0
Otros...	10	4	40,0
Total	67	35	52,2
Total de totales	294	192	65,3

* Solamente se mencionan por separado los países que enviaron 4 o más esquemas de tratamientos.

pleada constituya un "riesgo calculado" para asegurar los mayores beneficios al mayor número, con frecuencia resulta más conveniente, desde el punto de vista administrativo, aplicar un solo esquema a todas las formas de sífilis temprana en las regiones donde los medios de diagnóstico y tratamiento se encuentran en proceso de perfeccionamiento: esto es patente en Asia.

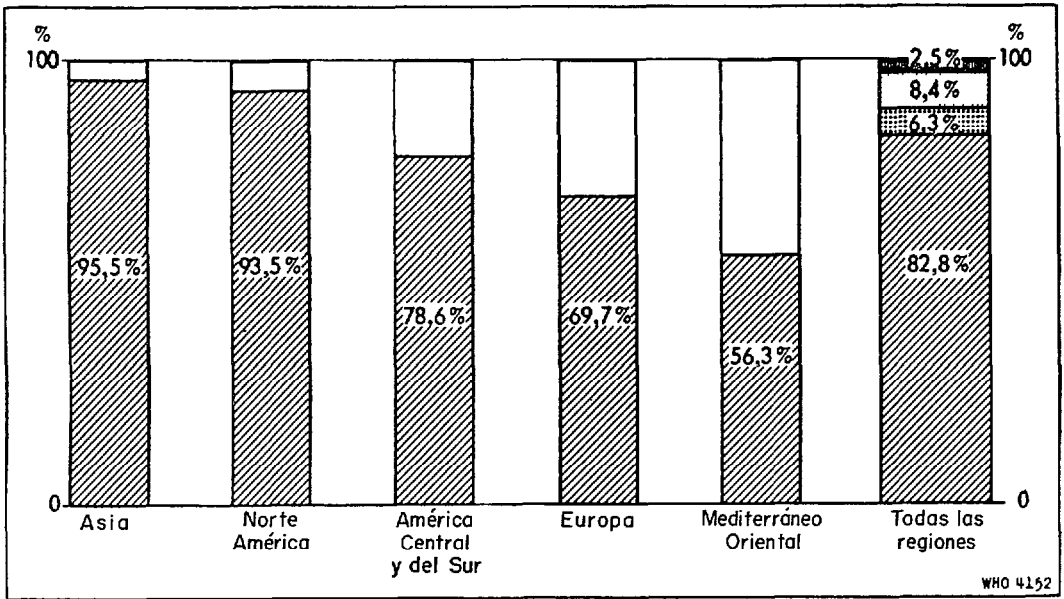
En casi todas las clínicas de Norte América y Asia y con menos frecuencia en Europa y el Mediterráneo Oriental se usaron en general los mismos esquemas en los tres estados de la sífilis temprana.

A este respecto debe notarse que la Comisión de Expertos en Enfermedades Venéreas y Treponematosi (9), de la OMS, guiada por consideraciones de economía en las zonas donde la penicilina, por razones financieras, es escasa, recomendó diferentes esquemas de penicilina en la sífilis primaria seronegativa y en la seropositiva, así como en la sífilis secundaria. La mayoría de las clínicas que remitieron datos para el presente estudio no hicieron, sin embargo, esta distinción, ni trataron de establecer un nivel diferente. Algunas clínicas acostumbraban administrar un tratamiento más corto de la sífilis primaria seronegativa que de la sífilis primaria seropositiva y de la sífilis secundaria, y otras empleaban diferentes esquemas en las tres. Solamente en 6,3% de los esquemas de penicilina y en 7,1% de los esquemas que abarcaban las otras drogas, se hacía la distinción de todas las formas de sífilis primaria y de sífilis secundaria.

TIPO DE PREPARACION DE PENICILINA

Uno de los primeros adelantos en el tratamiento de la sífilis con penicilina consistió en la evolución de las preparaciones de efecto retardado que permiten mantener los niveles de suero treponemicida durante 24 o más horas después de una sola inyección. Esto condujo, finalmente, al descubrimiento por Buckwalter y Dickison (2) de la penicilina procaína G con monoestearato de aluminio (PAM), que es el preparado de

Fig. 2.—*Tratamiento a base de penicilina en que se emplea el mismo esquema en todas las fases de la sífilis temprana (238 esquemas de tratamiento).*



El mismo tratamiento en todas las fases.



En la sífilis primaria seronegativa y seropositiva, el mismo tratamiento; en la sífilis secundaria, diferente.



En la sífilis seropositiva primaria y secundaria, el mismo tratamiento; en la sífilis primaria seronegativa, diferente.



Diferentes tratamientos en todas las fases

elección recomendado por el Comité de Expertos en Enfermedades Venéreas y Treponematosis, de la OMS.

Se verá, por la Fig. 4, que Europa ha sido la región más lenta en utilizar este adelanto terapéutico, y que casi el 40 % de las clínicas europeas participantes preferían la penicilina procaína en agua o penicilina cristalina acuosa. Por otra parte, el PAM era la preparación de penicilina de uso corriente en nueve décimas aproximadamente de las clínicas de Asia y las Américas.

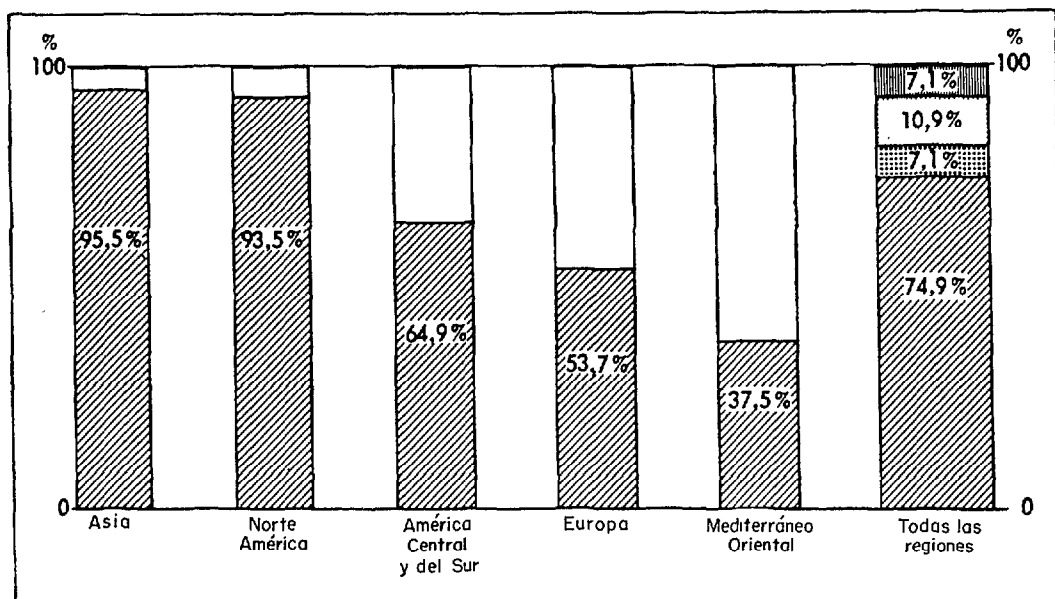
Es necesario decir que aun cuando la penicilina procaína en agua tiene un efecto notablemente menor que el PAM en la prolongación de la penicilinemia, en las

dosis prescritas produce un nivel de suero suficiente durante las 24 horas siguientes a cada inyección, y resulta bastante eficaz en el tratamiento de la sífilis siempre que el paciente complete los esquemas recomendados. Aun así, un porcentaje de clínicas, mayor en Europa que en las otras regiones estudiadas, empleaban la penicilina cristalina acuosa G, que requiere múltiples inyecciones diarias, lo que actualmente debe considerarse como un régimen poco práctico.

En los países del norte y del sur de Europa se usaba el PAM con mayor frecuencia que en Gran Bretaña y en los países occidentales y centrales (Cuadro No. 3).

Se comunicó que se estaban ensayando en

FIG. 3.—Esquemas con todas las drogas empleando el mismo tratamiento en todas las fases de la sífilis temprana (239 esquemas).



El mismo tratamiento en todas las fases

En la sífilis seronegativa y seropositiva, el mismo tratamiento; en la sífilis secundaria, diferente

En la sífilis seropositiva primaria y secundaria, el mismo tratamiento; en la sífilis primaria seronegativa, diferente.

Diferentes tratamientos en todas las fases

cinco clínicas norteamericanas y en una sudamericana las sales de aminobencilo como depositarias de la penicilina—penicilina diamina—de efecto retardado. En una clínica norteamericana se empleaba el tratamiento panbiótico. Todos estos esquemas de tratamiento se hallaban en la fase experimental y no se incluyeron en este estudio.

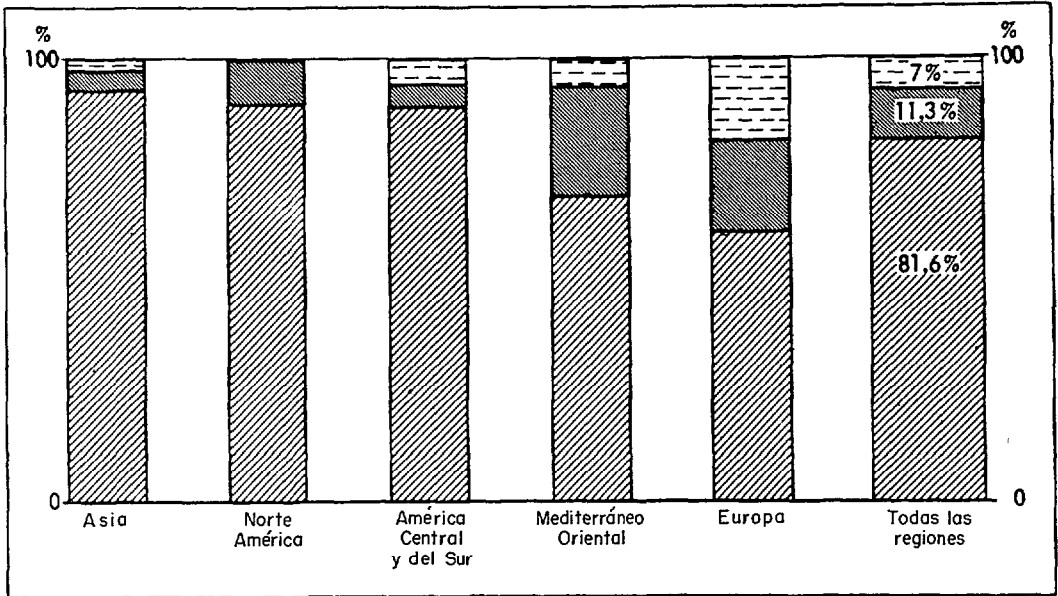
DOSIS DE PENICILINA




En conjunto, la dosis mundial media de penicilina administrada en todas las fases de la sífilis temprana, se encuentra entre 4,8 millones y 6,0 millones de unidades (Fig. 5). La tendencia a aumentar la dosis según lo avanzado de la enfermedad era insignificante en todas partes, excepto Europa, donde era considerable. En las clínicas europeas, no sólo eran mucho más elevadas las dosis de penicilina que en otras partes, sino que se administraba una cantidad considerable-

mente mayor de penicilina en la sífilis secundaria que en la sífilis primaria seropositiva, y mayor cantidad en la sífilis primaria seropositiva que en la sífilis primaria seronegativa (Fig. 6). Esta tendencia se observó también en otras regiones aunque no en forma tan marcada como en Europa.

La dosis total de penicilina se administraba generalmente durante un curso inicial en todas las regiones, excepto Europa, donde se hacía algún uso de la droga con fines de "consolidación". De los 238 esquemas de penicilinoterapia en estudio, solamente 31 prescriben el empleo de dosis mayores de 10 millones de unidades en la sífilis secundaria, y 26 corresponden a Europa, y 15 de éstos empleaban más de 13 millones de unidades y 8, veinte millones de unidades o más, ¡siendo el más elevado no inferior a 36 millones de unidades! Existía por lo tanto una considerable diferencia en las dosis de peni-

FIG. 4.—Tratamientos a base de penicilina empleados en diferentes regiones (294 esquemas de tratamiento).



-  Penicilina de acción retardada-PAM-(incluyendo 9 tratamientos en que se emplea penicilina procaína en aceite)
-  Penicilina procaína en agua (incluyendo dos tratamientos en que se emplea penicilina "fortificada")
-  Penicilina acuosa (incluyendo 5 tratamientos que pueden haber consistido en penicilina G acuosa o penicilina procaína en agua)

cilina empleadas en Europa, en comparación con las de otras partes del mundo. Esta diferencia era más acentuada con respecto a la sífilis secundaria, pero se observaba también en la sífilis primaria tanto seropositiva como seronegativa.

DURACION DEL CURSO INICIAL DE PENICILINA

En la Fig. 7 puede verse la duración media, en días, del curso inicial de penicilina en 233 de los 238 esquemas de penicilinoterapia. Esta era menor en el Mediterráneo Oriental (10,4-11,1 días) y en América Central y del Sur (10,4-12,7 días) que en Europa (14,1-14,9 días). En todas las regiones, excepto Asia y Norte América, la duración del tratamiento terapéutico guardaba hasta cierto punto relación con lo avanzado de la enfermedad y era mayor en la sífilis secun-

daria que en la primaria seronegativa. Por otra parte, la duración media del tratamiento en Asia (13,1-13,2 días) y en Norte América (13,3-13,6 días) no diferían mucho de las de Europa.

Como se manifestó anteriormente, las clínicas de Asia y Norte América usaban el PAM de manera predominante. Como se observará al estudiar los esquemas del PAM más detalladamente, en esta zona se hacía más uso del notable poder retentivo del PAM (juzgando por la duración de la penicilinemia) y se lograban en estas regiones tratamientos relativamente más prolongados que en Europa con un número menor de inyecciones.

ESQUEMAS DE PAM

Se empleó el PAM en 194 esquemas, y se dispone de información sobre 190. Las dosis

CUADRO No. 3.—*Distribución en Europa de los esquemas de tratamientos de la sífilis temprana que usan PAM.*

Región y país	Esquemas			
	Número por país	Número que usan penicilina	Número que usan PAM*	Porcentaje que usan PAM
Europa Septentrional				
Suecia	5	17	13	76,5
Dinamarca	4			
Finlandia	4			
Noruega	4			
Europa Meridional				
Italia	5	11	8	72,7
Yugoeslavia	3			
Grecia	2			
España	1			
Islas Británicas				
Gran Bretaña	12	15	9	60,0
Irlanda	3			
Europa Occidental y Central				
Bélgica	8	23	10	43,5
Francia	7			
Suiza	5			
Países Bajos	3			
Austria	1			
Total	67	66	40	60,6

* Se incluye un tratamiento de penicilina procaína en aceite.

medias de PAM administradas durante el curso inicial figuran en el Cuadro No. 4. La dosis promedio más baja era de 4,5 millones de unidades en la sífilis primaria seronegativa en América Central y del Sur, y superior a 7,3 millones de unidades en la sífilis primaria seropositiva y en la sífilis secundaria, en Europa. Del mismo modo, el promedio de inyecciones usadas en las tres fases de la sífilis temprana variaban de 11,9 a 13,0 en Europa, y en el resto del mundo, de 6,3, tratándose de sífilis primaria seronegativa, en Centro y Sur América, a 8,0, con sífilis secundaria en Asia. Estas notables diferencias entre Europa y el resto del mundo confirman la renuencia europea a aprovechar la ventaja del menor

número de inyecciones necesarias cuando se emplea el PAM.

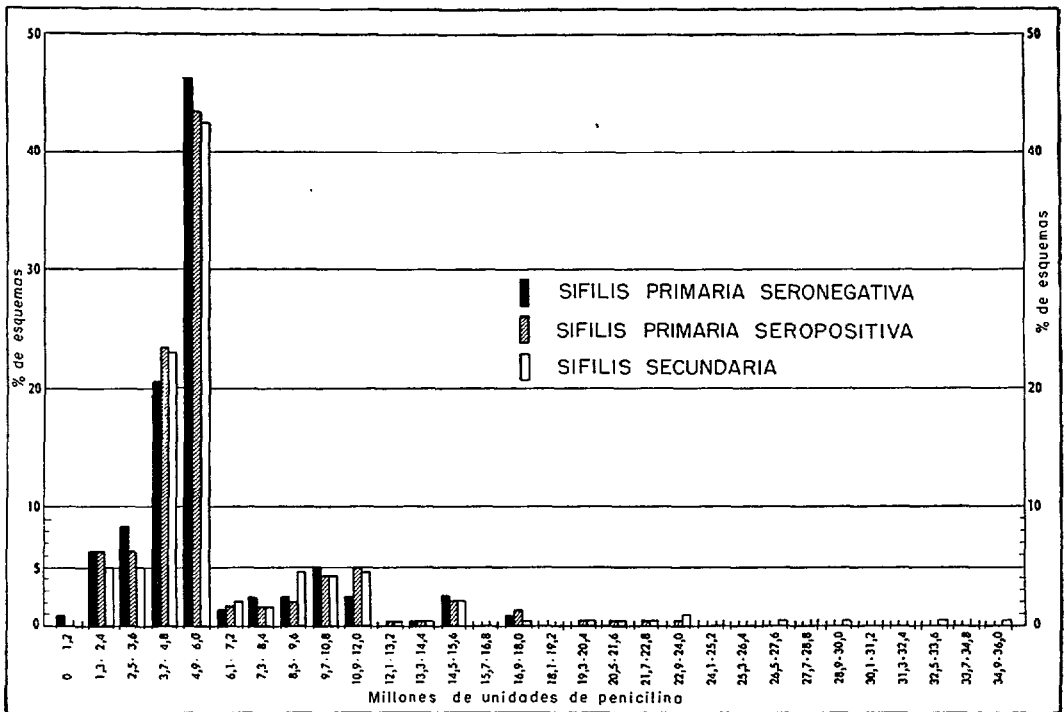
Este punto se ilustra en la Fig. 8, que da los porcentajes de los esquemas en que se emplean inyecciones diarias y los porcentajes de esquemas que hacen mayor uso de la mayor permanencia del PAM en el suero, bien mediante inyecciones solas o repetidas a intervalos de dos a siete días.

DOSIS EPIDEMIOLOGICAS DE PAM

En el cuarto informe del Comité de Expertos en Enfermedades Venéreas y Treponematosis (9), de la OMS, se recomienda, no sólo que se emplee el PAM en el tratamiento de la sífilis, sino también que se use una dosis mínima de 2,4 millones de unidades en el tratamiento de la sífilis primaria y 4,8 millones de unidades en el de la sífilis secundaria. Se propone un número de esquemas por medio de los cuales estas dosis pueden extenderse de uno a 17 días. En todas las fases de la sífilis temprana se recomienda, sin embargo, que la mitad de la dosis total (esto es, 1,2 millones de unidades tratándose de sífilis primaria y 2,4 millones de unidades, tratándose de sífilis secundaria), por razones epidemiológicas, se administre en el momento de hacer el diagnóstico, de manera que, en caso de que el paciente no vuelva a presentarse, haya recibido ya una dosis curativa mínima (denominada dosis de "seguridad" o "epidemiológica").

En los casos de sífilis secundaria, se aceptó este principio hasta cierto punto, en más de la mitad de los esquemas estudiados, en que se administró una dosis total de 1,2 millones de unidades de penicilina o más, de una sola vez en 103 de los 190 esquemas (54,2%). Sin embargo, las dosis de 2,4 millones o más unidades (recomendadas por el Comité de Expertos en Enfermedades Venéreas y Treponematosis, de la OMS) se emplearon solamente en 28 (14,7%) de los 190 esquemas. El principio de la dosis epidemiológica inicial se aceptó más generalmente en Asia, mientras que en Europa se observó una marcada re-

FIG. 5.—Distribución de 238 esquemas de tratamiento de acuerdo con la cantidad total de penicilina.



nuencia a este respecto (Fig. 9). El hecho de que, al parecer, las nuevas ideas se aceptan con mayor facilidad en las regiones menos desarrolladas, permite esperar que sea posible acelerar la tasa normal de adelantos médicos y de otra clase en esas zonas—lo cual es un requisito para el éxito de los muchos programas sanitarios que, con asistencia de la OMS, se vienen ejecutando en todos los campos.

CONSOLIDACION

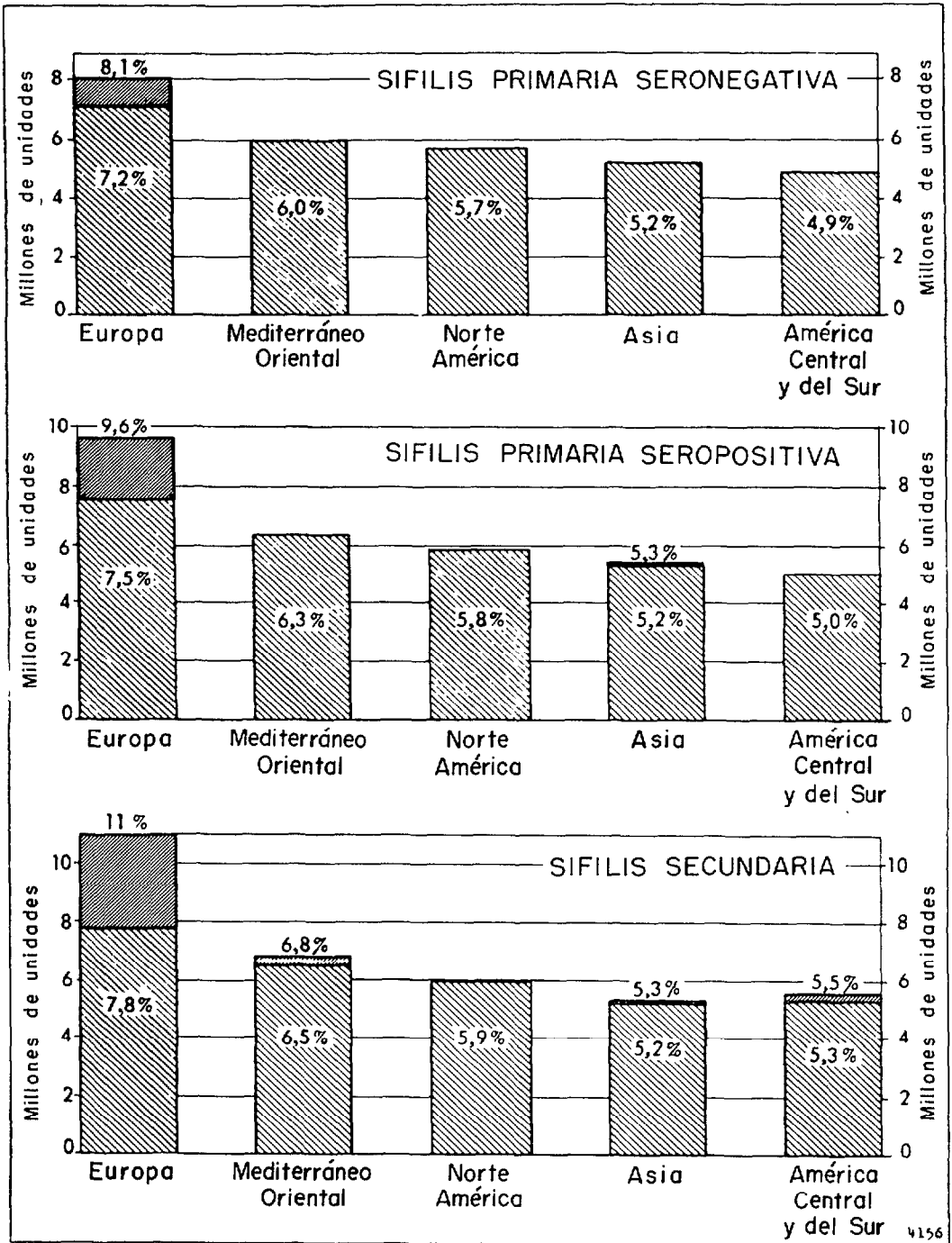
El concepto de “tratamiento de ataque” seguido del “tratamiento de consolidación”, común entre muchos sifilólogos europeos, cayó en desuso con la introducción de la penicilina, que hizo posible un nuevo método de “blitzkrieg” contra la enfermedad. En este estudio se observó que las clínicas de Norte América habían abandonado por completo todos los métodos de consolidación y que sólo lo practicaban algunas clínicas de Asia (Fig. 10). Menos de la tercera parte de las clínicas participantes en Centro y

Sur América empleaban el método de consolidación y, con frecuencia ligeramente mayor, se empleaba en la zona del Mediterráneo Oriental. En Europa existía una tendencia mucho más fuerte a emplear múltiples cursos de consolidación.

En todas las regiones, excepto la de Norte América, existía la tendencia a administrar tratamiento de consolidación con una frecuencia e intensidad que variaba de conformidad con lo avanzado de la enfermedad. Esta tendencia era más notable en Europa, donde el 59,1% de los esquemas contenían alguna forma de consolidación en relación con la sífilis secundaria, y 34,9% administraba más de un curso extra de tratamiento. En otras regiones estudiadas se consideraba generalmente que bastaba un curso si se aplicaba el tratamiento de consolidación.

El bismuto, y luego el arsénico, con frecuencia en combinación, eran las drogas de uso más frecuente en la consolidación, seguía la penicilina y después el mercurio (Cuadro No. 5). Europa usaba mayor cantidad de

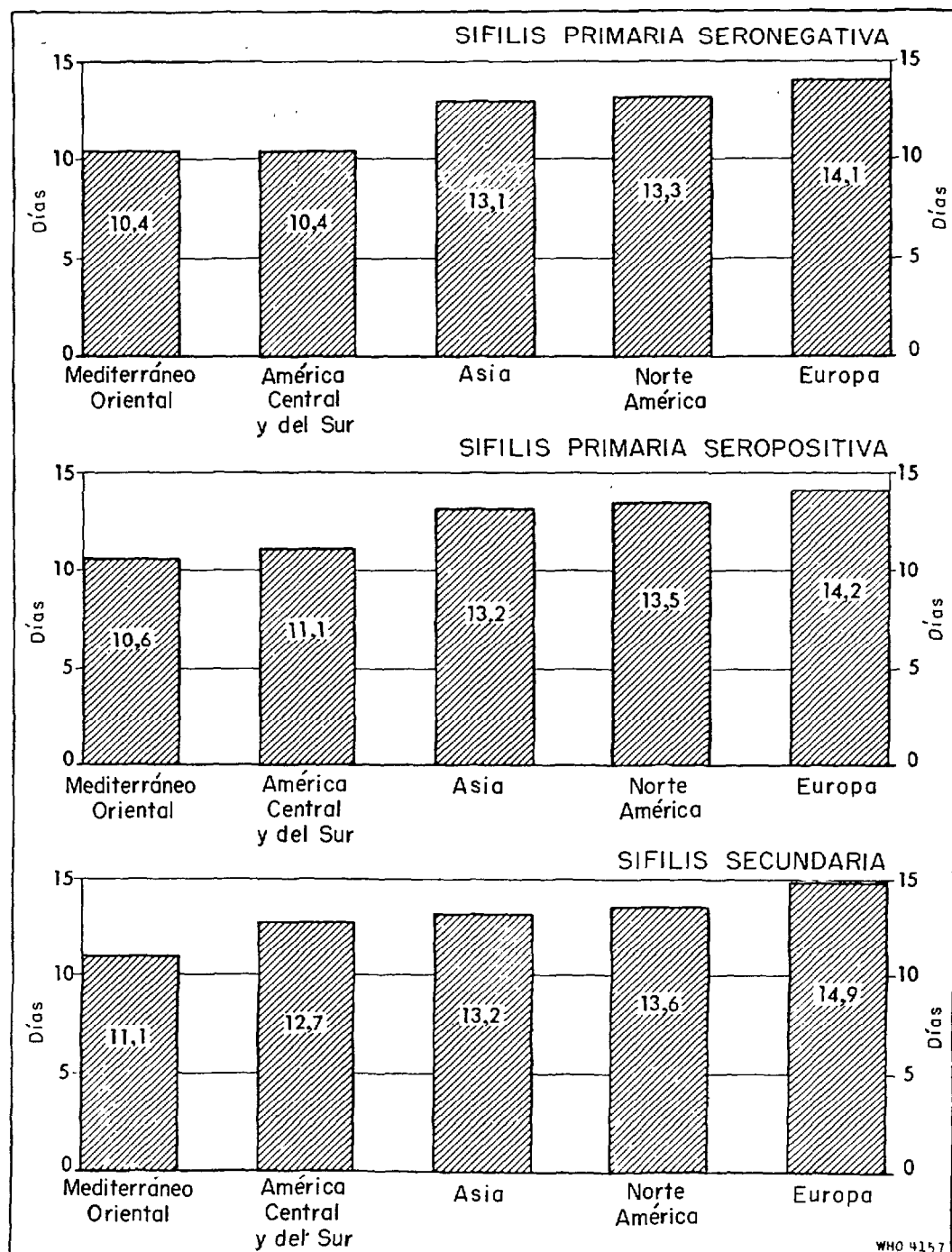
FIG. 6.—Dosis media de penicilina en millón de unidades según el periodo de la enfermedad (238 esquemas de tratamiento).



4156

Dosis media administrada durante el curso inicial
 Penicilina administrada después del curso inicial

FIG. 7.—Duración media en días del tratamiento inicial de la sífilis temprana con 238 esquemas de penicilina.



CUADRO NO. 4.—*Dosis media en el curso inicial empleando PAM y media del número de inyecciones.*

Región	Sífilis primaria seronegativa		Sífilis primaria seropositiva		Sífilis secundaria	
	dosis media (millón de unidades)	media del número de inyecciones	dosis media (millón de unidades)	media del número de inyecciones	dosis media (millón de unidades)	media del número de inyecciones
Europa . . .	6,6	11,9	7,3	12,6	7,3	13,0
América del Norte . . .	5,9	7,3	5,9	7,3	6,1	7,4
Asia . . .	5,3	7,7	5,4	8,0	5,4	8,0
Mediterráneo Oriental	5,0	6,4	5,4	6,5	5,7	7,0
Centro y Sur América. . .	4,5	6,3	4,6	6,8	4,9	6,9

por los resultados terapéuticos, y en años recientes las clínicas europeas, una por una, han ido desechando dicho metal. Muchas, sin embargo, siguieron usando el bismuto por un período mayor. Desde entonces, muchos clínicos llegaron a la misma conclusión respecto al bismuto, pero sin abandonar el principio de la consolidación. Algunos clínicos consideran que, de emplear el principio de la consolidación, la penicilina es la droga más segura y eficaz que puede emplearse.

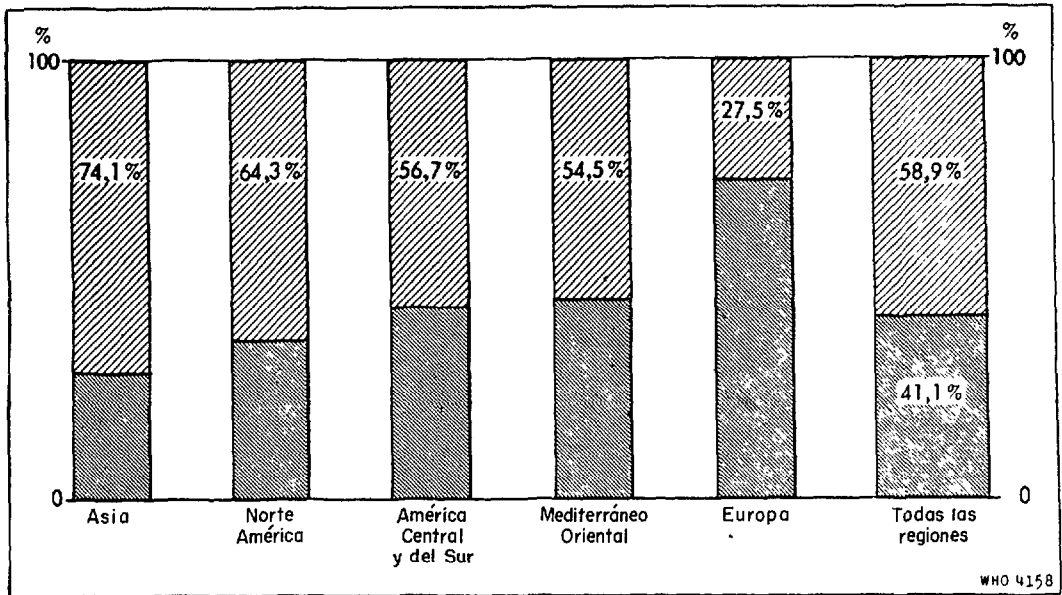
El uso de la penicilina para fines de consolidación, según se notará, estaba limitado prácticamente a Europa, donde se usaba por lo menos en el 25,7% de los esquemas de tratamiento de sífilis secundaria. Como se advierte en el Cuadro No. 6, esta práctica era más común en las Islas Británicas y menos en los países del norte.

cada una de las drogas que cualquier otra región. El uso del mercurio era muy limitado. Cuando se introdujo la penicilina, en muchas clínicas europeas era costumbre combinar el tratamiento intensivo de penicilina con uno o más cursos clásicos de arsénico y bismuto. Los continuados efectos tóxicos del arsénico hicieron que muchos clínicos se detuvieran a considerar si estaban realmente justificados

COSTO DEL TRATAMIENTO

En los países donde abundan las drogas antisifilíticas, el costo del tratamiento de la sífilis temprana no ejerció influencia en la

FIG. 8.—*Porcentaje de 190 esquemas de tratamiento en que se utiliza el poder del efecto retardado del PAM.*

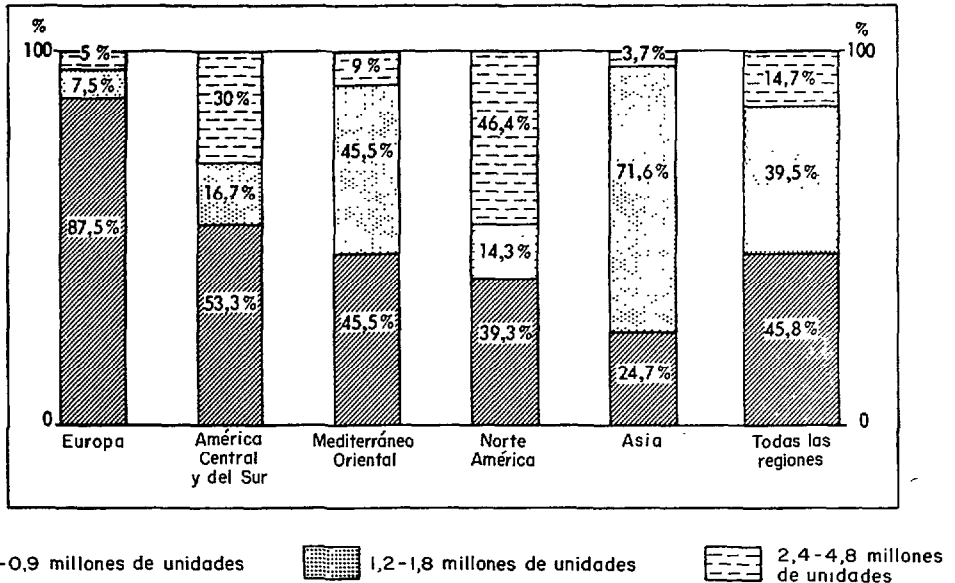


WHO 4158

Inyecciones únicas o múltiples con intervalos de 2-7 días

Inyecciones diarias

FIG. 9.—Porcentaje de 100 esquemas a base de PAM administrado en dosis "epidemiológicas" en el tratamiento de la sífilis temprana.



elección del esquema, con el resultado de que, en el pasado, se hicieron escasas comparaciones de los costos relativos de los antiguos y modernos tratamientos.

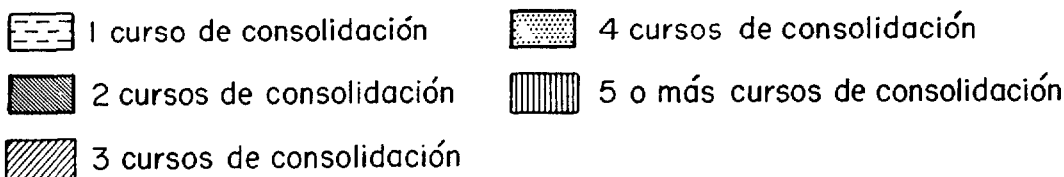
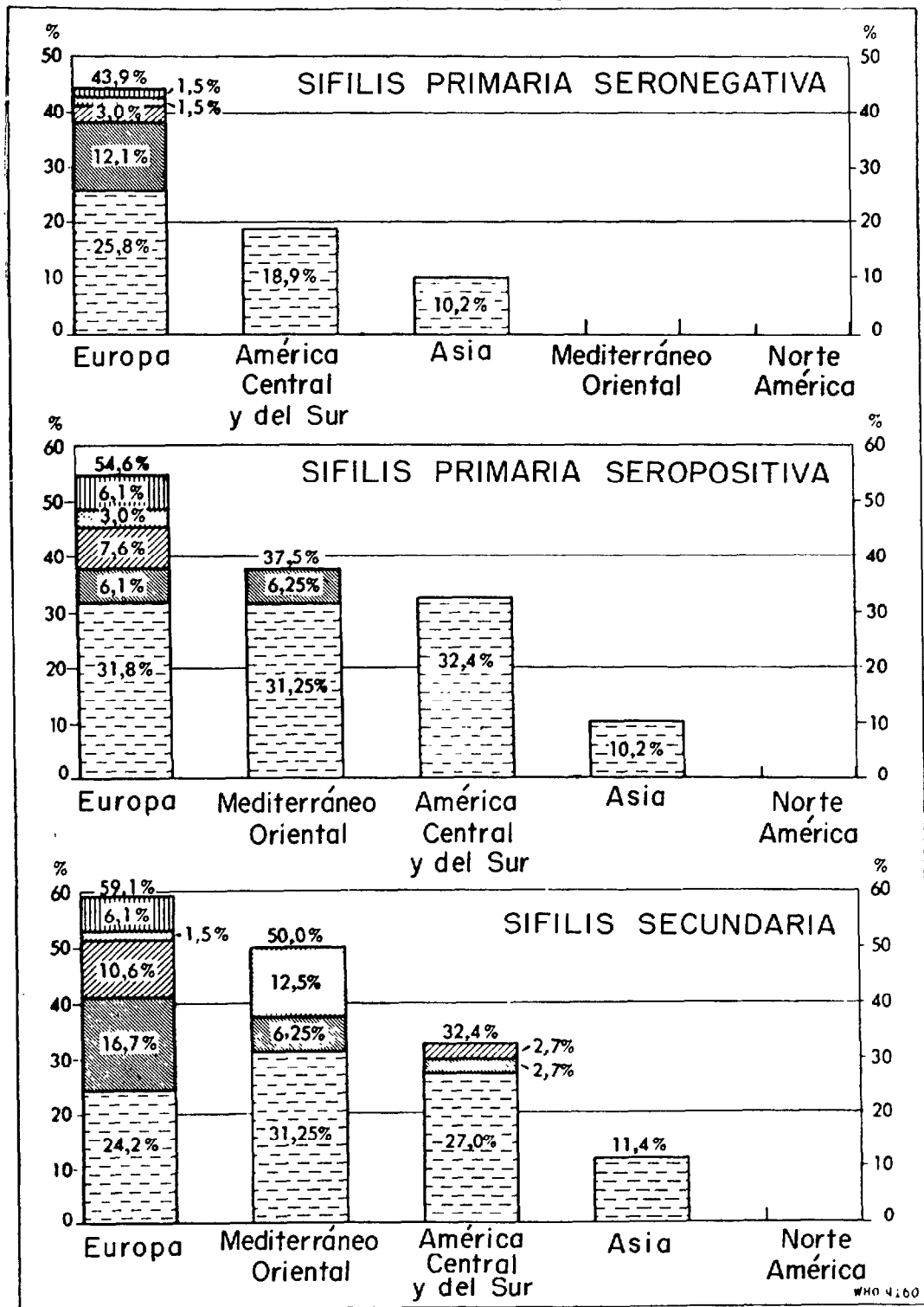
En la actualidad el costo de las drogas antisifilíticas es tal que el tratamiento intensivo con penicilina es mucho más económico que los antiguos esquemas a base de arsénico y bismuto. Al precio actual en Inglaterra, tres millones de unidades de PAM se pueden obtener en los hospitales por sólo 6 chelines con 6 peniques ó 4,8 millones de unidades por 10 chelines con 5 peniques. Una inyección de 0,6 g de neoarsfenamina cuesta 2 chelines con 3 peniques, que suben a 22 chelines con 6 peniques por un curso de 10 inyecciones, o sea 4 libras 10 chelines por cuatro cursos. La adición de bismuto hace poca diferencia pues cuesta escasamente un penique por inyección de 0,2 g de preparado.

En los países de mayor desarrollo, con clínicas establecidas, es difícil, en vista de la complejidad de los factores implícitos, traducir el costo por visita en términos sencillos. Aun cuando el número de visitas de pacientes que reciben tratamiento de sífilis temprana, se reduzca considerablemente,

los gastos de la clínica no se reducen. La clínica tiene que servir las necesidades de la circunscripción y permanecer abierta durante el número de horas requeridas para servir esas necesidades. Se necesita que el mismo personal atienda a los enfermos de sífilis tardía, blenorragia, uretritis no específica y otras dolencias paravenéreas, así como las que, por diversas razones, requieren pruebas sistemáticas. Así, pues, para estas clínicas la economía del moderno tratamiento de la sífilis temprana consiste principalmente en la baratura de las drogas. Aun así, la implantación del tratamiento intensivo con penicilina en sustitución de los cuatro cursos clásicos de arsénico y bismuto, produce una economía de alrededor de 4 libras esterlinas por caso.

Por otra parte, en las regiones menos desarrolladas, donde no existen clínicas permanentes para el tratamiento de las enfermedades venéreas, el tratamiento de la sífilis ha estado con frecuencia a cargo de personas que, si no estuvieran tratando casos de sífilis, estarían tratando algunas de las numerosas enfermedades presentes en la misma región. Aquí, el tiempo que se economiza en el tratamiento de la sífilis es

Fig. 10.—Porcentaje de 238 esquemas con penicilina que requerían tratamiento de consolidación.



CUADRO NO. 5.—Porcentaje de distribución de 238 esquemas de tratamiento de consolidación de acuerdo con las drogas usadas

Droga básica usada en el esquema de consolidación	Area	Fase de la sífilis para la cual se administró el tratamiento de consolidación	Frecuencia con que se usó el esquema		
			droga o combinación de drogas empleadas	porcentajes de esquemas en los cuales se aplicó	
Mercurio	Centro y Sur América	1, 2, 3	Mercurio solo	2,7	
	Europa	1, 2, 3	{ Mercurio solo Mercurio, arsénico y bismuto	{ 1,5 1,5 } 3,0	
Penicilina	Centro y Sur América	3	Penicilina y bismuto	2,7	
	Asia	2, 3	Penicilina sola	1,1	
	Mediterráneo Oriental	2	Penicilina y bismuto	6,2	
	Europa	3	{ Penicilina y bismuto Penicilina sola	{ 6,2 6,2 } 12,4	
			{ Penicilina sola Penicilina y bismuto Penicilina, arsénico y bismuto	{ 6,1 7,5 1,5 } 15,1	
			{ Penicilina sola Penicilina y bismuto Penicilina, arsénico y bismuto Penicilina y arsénico	{ 12,1 9,1 3,0 1,5 } 25,7	
	Arsénico	Asia	1, 2, 3	{ Arsénico solo Arsénico y bismuto	{ 2,3 3,4 } 5,7
		Mediterráneo Oriental	2, 3	Arsénico y bismuto	18,8
Centro y Sur América		1	Arsénico y bismuto	8,1	
		2	{ Arsénico solo Arsénico y bismuto	{ 2,7 16,2 } 18,9	
		3	{ Arsénico y bismuto Arsénico y bismuto	{ 18,9 13,7 }	
Europa		1	{ Mercurio, arsénico y bismuto Penicilina, arsénico y bismuto	{ 1,5 1,5 } 16,7	
			{ Arsénico y bismuto Mercurio, arsénico y bismuto Penicilina, arsénico y bismuto Penicilina y arsénico	{ 12,1 1,5 4,5 1,5 } 19,6	
		3	{ Arsénico y bismuto Mercurio, arsénico y bismuto Penicilina, arsénico y bismuto Penicilina y arsénico	{ 16,7 1,5 3,0 1,5 } 22,7	
Bismuto	Asia	1, 2, 3	{ Bismuto solo Arsénico y bismuto	{ 4,5 3,4 } 7,9	
	Centro y Sur América	1	{ Bismuto solo Arsénico y bismuto	{ 8,1 8,1 } 16,2	
		2	{ Bismuto solo Arsénico y bismuto	{ 10,8 16,2 } 27,0	

1 = Sífilis primaria seronegativa; 2 = Sífilis primaria seropositiva; 3 = Sífilis secundaria.

CUADRO No. 5.—Cont.

Droga básica usada en el esquema de consolidación	Area	Fase de la sífilis para la cual se administró el tratamiento de consolidación	Frecuencia con que se usó el esquema	
			droga o combinación de drogas empleadas	porcentajes de esquemas en los cuales se aplicó
	Mediterráneo Oriental	3	Bismuto solo	8,1
			Arsénico y bismuto	18,9
			Penicilina y bismuto	2,7
		2	Bismuto solo	12,5
			Arsénico y bismuto	18,8
			Penicilina y bismuto	6,2
	Europa	3	Bismuto solo	18,8
			Arsénico y bismuto	18,8
			Penicilina y bismuto	6,2
		1	Bismuto solo	12,1
			Arsénico y bismuto	13,7
			Mercurio, arsénico y bismuto	1,5
	2	Penicilina y bismuto	7,5	
		Penicilina, arsénico y bismuto	1,5	
		Bismuto solo	10,6	
	3	Arsénico y bismuto	13,7	
		Mercurio, arsénico y bismuto	1,5	
		Penicilina y bismuto	9,1	
	2	Penicilina, arsénico y bismuto	3,0	
		Bismuto solo	13,6	
		Arsénico y bismuto	16,7	
	3	Mercurio, arsénico y bismuto	1,5	
		Penicilina y bismuto	9,1	
		Penicilina, arsénico y bismuto	3,0	

1 = Sífilis primaria seronegativa; 2 = Sífilis primaria seropositiva; 3 = Sífilis secundaria.

CUADRO No. 6.—Empleo de la penicilina en el tratamiento de consolidación de la sífilis temprana

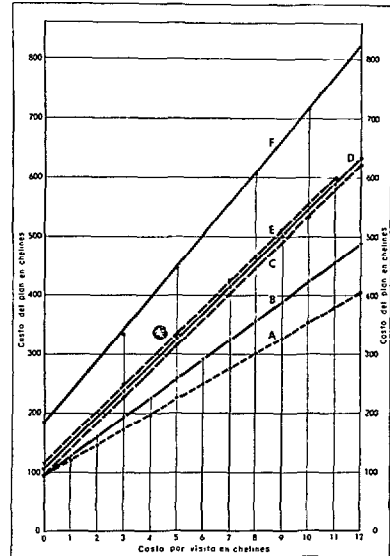
País	Número de clínicas que emplean la consolidación de la penicilina	Número de esquemas de tratamiento que emplean penicilina	Número de esquemas que emplean la penicilina como consolidación			Porcentaje de esquemas que emplean la consolidación para sífilis secundaria
			En sífilis primaria seronegativa	En sífilis primaria seropositiva	En sífilis secundaria	
India.	1	63		1	1	1,6
Irak	1	6			1	16,7
Israel	1	5		1	1	20,0
<i>Europa Septentrional</i>						
Dinamarca	1	17	1	2	2	11,8
Suecia	1					
<i>Islas Británicas</i>						
Gran Bretaña	4	15	2	6	6	40,0
Irlanda	2					
<i>Europa Central y Occidental</i>						
Austria	1	23	4	5	5	21,7
Bélgica	1					
Países Bajos	1					
Suiza	2					
<i>Europa Meridional</i>						
Italia	3	11	3	4	4	36,4
Yugoeslavia	1					
Total de Europa	20	66	10	17	17	25,7

tiempo y dinero que se pueden invertir en el tratamiento de otras enfermedades. Una comparación del "costo" del tratamiento de la sífilis temprana, teniendo en cuenta los sueldos de los médicos, de las enfermeras, empleados, ordenanzas, etc., e incluyendo los gastos fijos tales como renta, alumbrado y gastos de laboratorio, resulta interesante si bien de poca aplicación en las zonas más desarrolladas.

El costo por visita, varía, como es lógico, de manera considerable de una clínica a otra, de conformidad con el número del personal, la enseñanza e investigaciones que se hagan en la clínica, el número de pruebas de suero realizadas anualmente en el laboratorio y otros factores—aspectos que resultan difíciles de separar al hacer el cálculo del costo. Por lo tanto, se ha hecho un cálculo de los gastos en bruto de varios esquemas basados en una escala móvil de costo por visita del enfermo desde 0 a 12 chelines (véase Fig. 11). Se consignan los siguientes esquemas: 4,8 millones de unidades de PAM en una sola inyección; 4,8 millones de unidades de PAM en 8 inyecciones; la misma dosis, más 10 inyecciones semanales de bismuto; 4,8 millones de unidades de PAM en 8 inyecciones, más 10 inyecciones de arsénico y 10 de bismuto; el mismo curso de penicilina inicial, más 10 inyecciones quincenales de 0,6 millones de unidades de PAM; y por último, cuatro cursos de arsénico y bismuto solamente. El número de visitas clínicas que se considera necesario generalmente para los seis esquemas, incluyendo observación subsiguiente, son 26, 33, 44, 44, 44 y 54 respectivamente.

Investigaciones hechas en tres laboratorios de Gran Bretaña indican que el costo de una prueba sistemática de suero era de aproximadamente 1 chelín 6 peniques, suma que se utilizó como base del cálculo. A los esquemas que contienen penicilina se asignaron 14 pruebas semejantes, y al esquema de arsénico y bismuto, 12. Se supone que a todos los enfermos se les hace un examen de fluido cerebrospinal completo, cuyo costo se calcula en tres guineas, cifra intencional-

FIG. 11.—Costo bruto en chelines y peniques de diferentes esquemas de tratamiento de sífilis temprana.



- A—4,8 millones de unidades de PAM en una sola inyección
- B—4,8 millones de unidades de PAM en 8 inyecciones diarias
- C—4,8 millones de unidades de PAM en 8 inyecciones diarias, más 10 inyecciones de bismuto
- D—4,8 millones de unidades de PAM en 8 inyecciones diarias, más 10 inyecciones de PAM cada dos semanas, de 0,6 millones de unidades cada una
- E—4,8 millones de unidades de PAM en 8 inyecciones diarias, más 10 inyecciones de arsénico y 10 de bismuto
- F—4 cursos de arsénico y bismuto sin penicilina

mente alta para compensar cualquier estimación por defecto del costo de las pruebas de suero.

La Fig. 11 muestra claramente la forma en que aumenta el costo de cualquier esquema con el costo por visita. Resulta también evidente que todas las formas de penicilino-terapia, bien sea aplicada sola o en combinación con otras drogas, son substancialmente más baratas que el antiguo sistema de tratamiento con cuatro cursos de arsénico y bismuto, e igualmente resulta evidente que los esquemas que requieren el empleo intensivo de penicilina sola, son mucho más económicos que los tratamientos combinados en que se emplea la consolidación y que requieren, no sólo el empleo de más drogas, sino mayor número de visitas. Puede verse también que los esquemas que emplean la consolidación con bismuto, arsénico y bismuto, y aun la misma penicilina, muestran poca diferencia en costo total.

CONCLUSION

Se sugiere que estos hallazgos, diez años después de la adopción de la penicilina en la sifiloterapia, son de interés general para venereólogos y otros trabajadores sanitarios, puesto que indican una situación que no difiere mucho de la que existía inmediatamente después de la primera Guerra Mundial, cuando se aplicaron las nuevas neoarsfenaminas. Las publicaciones médicas de aquella época indican que muchos clínicos

no estaban preparados para abandonar las prácticas familiares con mercurio, aunque se reconocía que la potencia treponemocida y curativa de la arsfenamina era superior. Se observa claramente que la penicilino-terapia ha arraigado más lentamente en Europa que en otras partes del mundo, aunque según parece la aceptación de este antibiótico como único agente curativo en la sífilis temprana, también va aumentando gradualmente en esta región.

REFERENCIAS

- (1) Baketel, H. L.: *The treatment of syphilis*, New York, p. 152, 1920.
- (2) Buckwalter, F. H. y Dickison, H. L.: *Jour. Am. Pharm. Assn.* 37:472, 1948.
- (3) *Chronicle of the World Health Organization*, 7:203, 1953.
- (4) Harrison, L. W.: *Diagnosis and treatment of venereal diseases in general practice*, London, p. 405, 1921.
- (5) Harrison, L. W.: *Diagnosis and treatment of venereal diseases in general practice*, London, p. 513, 1926.
- (6) Hazen, H. H.: *Syphilis; a treatise on etiology, pathology, diagnosis, prognosis, prophylaxis, and treatment*, London, p. 633, 1919.
- (7) Moore, J. E.: *Modern treatment of syphilis*, London, p. 217, 1944.
- (8) Parnell, R. J. G. y Fildes, P.: *An investigation into the ultimate results of syphilis with arsenical compounds* (Medical Research Committee, Special Reports Series, No. 41, p. 19), London, 1919.
- (9) World Health Organization, Expert Committee on Venereal Infections and Treponematoses: *World Health Organization Technical Report Series*, 63, 1953.

A WHO STUDY OF TREATMENT SCHEDULES FOR EARLY SYPHILIS IN USE THROUGHOUT THE WORLD (Summary)

Ten years have elapsed since penicillin was introduced in the treatment of syphilis. In order to appraise recent trends in syphilotherapy in the world, WHO carried out a detailed study of treatment practices in early syphilis. A questionnaire was circulated to leading venereologists and clinics in the world, and 277 replies were received from 55 countries giving particulars of 294 schedules.

A total of 65.3% of the participants used penicillin alone and 28.9% used it in combination with other drugs. In North America all clinics relied solely on penicillin as against 52.2% in Europe; and procaine penicillin G in oil with aluminum monostearate (PAM) was used in 91% of clinics in the Americas and Asia and in

60.6% of European clinics. The most common dosage of penicillin in all stages of early syphilis was 4.8-6.0 million units; but appreciably larger doses were used in Europe than elsewhere, some 39.4% of schedules using 10.8 million units or more. There were single instances of 36 million units being given. Consolidation treatment was given in none of the North American clinics; seldom in Asia; by about one-third of the participants in Central and South America; and, for secondary syphilis, in 59% of European schedules.

This study shows that with intensive treatment with PAM the saving in drug cost to clinics over the classical courses of arsenic and bismuth may be as much as £4 per case, but the overhead expenses are, of course, not reduced.