

PENICILINA DE ACCION RETARDADA EN EL TRATAMIENTO
DEL MAL DEL PINTO EN EL CAMPESINO MEXICANO
ESTUDIO CLINICO Y SEROLOGICO¹

POR LOS DRES. CHARLES R. REIN² (Nueva York); DELMAS K. KITCHEN²
(Nueva York); FRANCISCO MARQUEZ³ (México) y GERARDO
VARELA⁴ (México)

La pinta o mal del pinto es una treponematosi no venérea conocida con numerosos nombres familiares. Es una enfermedad tropical de origen muy antiguo, especialmente en el Hemisferio Occidental donde probablemente existía entre los aztecas, en la época de la conquista española. Iriarte (1) calcula que actualmente existen en Colombia por lo menos 400,000 casos. El Censo del Departamento de Salubridad Pública de México (2) en 1929-1931, reveló una prevalencia de más de 250,000 casos en México, especialmente en las zonas del sudeste y del sudoeste. Se calcula que la prevalencecia del mal del pinto en México ha aumentado a más de medio millón de enfermos. La enfermedad existe también en Cuba, Haití, República Dominicana, Ecuador, Argentina, Venezuela, Perú y Centro América.

La tasa de incidencia para todo México (2) es de 1.61%, pero de acuerdo con la población de cada estado, la prevalencecia es como sigue: Guerrero, 20.51%; Oaxaca, 3.98%; México, 3.36%; Chiapas, 2.95%; Michoacán, 2.43%; Puebla, 1.91%; Tabasco, 1.71%; Morelos, 1.01%; Nayarit, 0.06%; Veracruz, 0.023%; Colima, 0.021%, y Jalisco, 0.0015%.

El presente informe trata de la evaluación de los resultados clínicos y

¹ Documento WHO/VD/77, 8 noviembre 1951, de la Organización Mundial de la Salud, traducido por la Oficina Sanitaria Panamericana. Este trabajo se publicó en inglés en el *Journal of Investigative Dermatology*, febrero de 1952, p. 137.

² Del Departamento de Dermatología y Sifilología de la Escuela Médica de Postgraduados de la Universidad de Nueva York (Dr. Marion B. Suzberger, Presidente) y la Unidad de Piel y Cáncer del Hospital de la Universidad de Nueva York.

³ Del Hospital Central Militar, Dirección de Sanidad Militar de México.

⁴ Del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales, México.

serológicos obtenidos en una serie de 665 campesinos indios, mexicanos, que padecían del mal del pinto. Fueron tratados con procaína penicilina G microcristalina gelatinada en aceite y monoestearato de aluminio (PAM)*. Se dió comienzo al estudio el 8 de septiembre de 1948.

La distribución por edades fué como sigue:

<i>Edad</i>	<i>Enfermos</i>	<i>Porcentaje</i>
1- 5	60	9.02
6-10	143	21.50
11-15	134	20.15
16-20	115	17.29
21-30	141	21.20
31-40	47	7.07
41-50	17	2.55
51 ó más	8	1.20
Total	665	

Se observará que el mal del pinto es una enfermedad principalmente de la niñez, ya que se contrae por contacto casual en los primeros años de vida. Aunque no hay pruebas de la existencia del mal del pinto congénito, más del 41% de los enfermos de nuestra serie correspondían al grupo de 5 a 15 años.

Las manifestaciones clínicas, hasta donde se sepa, se limitan exclusivamente a la piel. No existe ninguna prueba positiva de invasión de las vísceras o del sistema nervioso central. Las lesiones son tan variadas y entremezcladas que resulta casi imposible la clasificación por períodos bien demarcados, como ocurre con otras treponemosis.

Se clasificaron los casos en períodos reciente y tardío y a continuación se da una breve descripción clínica de nuestros enfermos en esas etapas.

A. MAL DEL PINTO RECIENTE

1. *Período primario:* La primera manifestación de la enfermedad es la lesión inicial que se desarrolla en el sitio de la inoculación. Como han demostrado experimentalmente Latapi y León y Blanco (3, 4), la lesión aparece aproximadamente de siete a 10 días después de la inoculación. En sus inoculaciones experimentales en el hombre, Oteiza (5) observó períodos de incubación que duraron hasta 61 días. Los autores mencionados describen la lesión primaria que comienza en forma de pequeña pápula lenticular, que pronto se convierte en escamosa y eritematosa. Avanza lentamente y después de dos o tres meses sólo tiene de 2 a 3 cm de diámetro. La lesión aumenta de tamaño por extensión periférica o por coalescencia con las pápulas satélites que más tarde se desarrollan alrededor (6).

* El "Flocillin-90" fué facilitado en ampollitas de 10 cc, que contenían 300,000 unidades por cc. Este estudio se llevó a cabo bajo los auspicios de los Bristol Laboratories, Inc., Syracuse, New York.

En nuestra experiencia con la infección adquirida naturalmente, es semejante el desarrollo de la lesión primaria. Hemos observado que las lesiones primarias de unos 15 a 30 días de duración, aparecen en forma de pequeñas pápulas ligeramente escamosas, de 1 cm de diámetro aproximadamente. En uno o dos meses, esas lesiones alcanzan un diámetro de 2 a 3 cm y cambia la morfología, convirtiéndose las lesiones en circinadas y psoriasiformes, especialmente las más antiguas. Las lesiones circinadas son levemente escamosas y eritematosas, de contorno anular y borde ligeramente elevado. La placa psoriasiforme es una lesión escamosa, de color rojo salmón o blanco rojizo, marcadamente marginada. En ambos tipos las lesiones primarias continúan aumentando lentamente de tamaño y pueden alcanzar un diámetro de 10 cm o más, en uno o dos años. Frecuentemente la lesión primaria se va rodeando de lesiones satélites que pueden llegar a unirse y constituir una lesión de mayor tamaño.

La distribución de las lesiones primarias en nuestros enfermos fué como sigue:

<i>Número de enfermos</i>	<i>Sitio de las lesiones</i>
8	miembros inferiores
5	cuello
3	cara
3	miembros superiores
3	pecho
2	lomo
1	abdomen
—	
Total 25	

Las lesiones de los miembros inferiores aparecieron en el dorso de los pies y los tobillos, y con mucha frecuencia en las nalgas. Las lesiones de los miembros superiores aparecieron en las muñecas y antebrazos; las de la cara, en la barba y mejillas. No se observaron lesiones primarias en los órganos genitales.

2. *Período secundario*: Las lesiones secundarias aparecieron desde un mes a un año o más después de la infección. A veces son escasas y aparecen sólo dos o tres, pero pueden ser más numerosas. La diseminación extensa, como ocurre en la sífilis, fué muy rara en la mayoría de nuestros casos. Las lesiones primarias y secundarias pueden parecer idénticas, psoriasiformes o circinadas. Las lesiones secundarias pueden convertirse a veces en pustulares y costrosas. En analogía con la sífilis, Latapi y León y Blanco sugirieron el vocablo "pintides" para este período secundario diseminado. Los "pintides" pueden aparecer en los mismos sitios que las lesiones primarias. No observamos invasión del cuero cabelludo, las axilas, las ingles y los órganos genitales.

Inicialmente, los pintides eran eritematosos, pero después de dos a tres semanas se volvían escamosos. Más tarde se pigmentaban central-

mente, apareciendo primero un color de cobre y después de algún tiempo, color azul pizarra. Aunque algunas lesiones sufren pigmentación después de varios meses, otras cambian de color durante el primer mes. A partir de tres meses a un año, algunos de los pintides muestran graduaciones de despigmentación, algunos completamente y otros periféricamente o en pequeñas zonas. Los pintides con frecuencia tienen apariencia moteada producida por zonas alternadas de eritema, pigmentación y leucodermia. Finalmente los pintides que retroceden pueden perder completamente la pigmentación. Aunque esta acromia ocurre con más frecuencia de los seis meses al año de haber aparecido los pintides, también puede ocurrir antes. Hemos observado leucodermia en algunos enfermos dentro de los tres meses de la aparición de la lesión secundaria (leucodermia precoz). Los pintides pueden recurrir temprano (2 a 3 años) o tarde (10 a 15 años). Los pintides recurrentes pueden aparecer en los mismos sitios de las manifestaciones tempranas, pero son menos numerosos y frecuentemente más grandes, con un diámetro de 20 cm o más. Aunque psoriasiformes y a veces circinados, pueden aparecer como placas escamosas, eritematosas, con bordes mal definidos. Este tipo frecuentemente se convierte en queratótico, especialmente cuando está localizado en las piernas, rodillas, tobillos, muñecas, codos y lomo. En algunos casos, las nuevas placas eritematosas recurrentes pueden entremezclarse con las zonas de leucodermia producidas por los pintides originales. Es difícil clasificar a estos enfermos toda vez que presentan lesiones secundarias y tardías al mismo tiempo (tipo intermedio). Los pintides recurrentes sufren los mismos cambios regresivos observados en las lesiones originales diseminadas.

B. MAL DEL PINTO TARDÍO

La leucodermia o "pinta blanca" como se le denomina frecuentemente, representa la etapa final de la enfermedad. Sin embargo, la clasificación de este período es también extraordinariamente difícil debido a que no refleja, necesariamente, la duración de la enfermedad, sino la rapidez de la regresión a la fase acrómica. Esto puede ocurrir desde tres meses después de la iniciación de la enfermedad, y sin embargo, hemos observado numerosos pacientes con esta acromia que habían manifestado durante muchos años pintides recurrentes concomitantes. Por lo tanto, algunos enfermos pueden presentar el estado tardío o lesiones acrómicas al cabo de pocos meses y otros pueden continuar desarrollando lesiones secundarias recurrentes durante muchos años.

Los cambios tardíos aparecen de modo irregular permitiendo la mezcla de toda clase de discromía, hipocromía y acromia. Los enfermos que presentan lesiones secundarias concomitantes y zonas leucodérmicas (tipo intermedio) fueron clasificados en el período tardío. En algunas regiones, especialmente en las prominencias óseas, las zonas de leucodermia tienden a agrandarse por extensión periférica.

INVESTIGACIÓN Y RESULTADOS

Como parte de nuestra investigación, el tiempo de desaparición del treponema fué determinado tras la administración de PAM. Las inyecciones individuales de 300,000 y 1,200,000 unidades dieron por resultado un promedio idéntico de tiempo de desaparición, de 6 a 10 horas en ambos casos. Las investigaciones preliminares del tiempo de desaparición tras la administración de aureomicina, estreptomycinina y cloromicetina, indican una eficacia menor a juzgar por el tiempo mucho más prolongado que requieren para la desaparición.

Se usaron los siguientes esquemas terapéuticos:

Esquema A: Una sola inyección de 4 cc (1,200,000 unidades). Se trataron 392 pacientes de los cuales pudieron examinarse de nuevo 214.

Esquema B: Una inyección de 1 cc (300,000 unidades) a intervalos diarios durante cuatro días (1,200,000 unidades). Se trataron 11 pacientes de los cuales pudieron examinarse de nuevo 6.

Esquema C: Una inyección de 4 cc (1,200,000 unidades) a intervalos semanales durante cuatro semanas (4,800,000 unidades). Se trataron 29 enfermos de los cuales pudieron examinarse de nuevo 12.

Esquema D: Una inyección de 1 cc (300,000 unidades) a intervalos semanales durante cuatro semanas (1,200,000 unidades). Se trataron 233 enfermos de los cuales pudieron examinarse de nuevo 118.

Todos los enfermos, independiente de la edad o peso, recibieron la misma cantidad de tratamiento en sus grupos respectivos. Antes de implantar el tratamiento se recogía un espécimen sanguíneo que se sometía a una serie de tres pruebas cuantitativas, inclusive la Kahn estándar y los procedimientos de floculación Márquez-Rein-Hazay y Rein-Bossak. En la última prueba se empleaba un antígeno de cardiolipina-licitina-colesterol. Después del tratamiento los enfermos fueron sometidos a exámenes clínicos y serológicos a intervalos variados hasta dos años. Esta fué la parte más difícil del experimento. El mal del pinto es más frecuente en las zonas rurales y a fin de llegar al centro de tratamiento los enfermos tienen que recorrer a pie muchas millas por montañas y malos caminos, con frecuencia inundados durante la estación de lluvias. Después que han desaparecido los síntomas clínicos de la enfermedad, el enfermo no siente ya la necesidad de volver y por lo tanto fué necesario buscar a los individuos tratados, con gran esfuerzo, para proseguir los exámenes serológicos y clínicos.

A fin de evaluar los resultados serológicos obtenidos en esos casos, se aceptaron las siguientes pautas y definiciones arbitrarias:

Curación serológica: Indica seronegatividad obtenida y mantenida después del tratamiento.

Mejoría serológica: Reducción en el título serológico, indicando respuesta serológica satisfactoria, pero sin haber obtenido seronegatividad durante el último examen.

Resistencia serológica: Indica que no se observa reducción del título serológico inferior al nivel pretratamiento.

Recaída serológica: Reducción inicial del título serológico seguida de aumento repentino y progresivo, lo que indica respuesta no satisfactoria a la penicilino terapia, o bien una reinfección asintomática.

En este informe los resultados serológicos se limitan a los obtenidos con las pruebas de Kahn estándar y cuantitativa, ya que en la mayoría de los trabajos publicados sobre el tratamiento del mal del pinto, se emplearon esos procedimientos. Debe hacerse resaltar que la evaluación de nuestros resultados sería diferente de haberse basado en reacciones a pruebas más sensibles. Las variaciones serológicas y el grado de mejoría serológica indicado por las reacciones a las diversas pruebas, fueron semejantes con los tres procedimientos.

CUADRO I.—Número de enfermos tratados y porcentaje de los que pudieron ser reexaminados

Esquema	Tratados	Observados	% Observado
A	392	214	54.6
B	11	6	54.5
C	29	12	41.4
D	233	118	50.6
Total.....	665	350	52.6

El Cuadro I presenta información sobre el número total de enfermos inicialmente tratados con cada esquema y el número reexaminado en cada grupo, después de un período por lo menos de un año.

CUADRO II.—Resultados del tratamiento

Esquemas	Curación serológica	Mejoría serológica	Resistencia serológica	Recaída serológica
A (214)	42 (19.62%)	116 (54.20%)	55 (25.70%)	1 (0.46%)
B (6)	1 (16.66%)	1 (16.66%)	4 (66.66%)	0
C (12)	4 (33.33%)	2 (16.66%)	4 (33.33%)	2 (16.66%)
D (118)	23 (19.50%)	63 (53.39%)	31 (26.27%)	1 (0.84%)
Total 350				

Curación serológica y mejoría serológica

A	73.82%
D	72.89%

El Cuadro II registra los datos numéricos mostrando el número de enfermos en cada uno de los cuatro grupos serológicamente curados, mejorados, resistentes o recidivados al terminar la investigación. De

acuerdo con nuestra definición previa de la curación serológica y la mejoría serológica, se observará que en los esquemas A y D respectivamente el 73.82 y el 72.89% mostraron respuesta serológica satisfactoria a los cursos breves de penicilino-terapia ambulatoria. Es de esperar que haya mayor número de "curas serológicas" durante el tercer año de los reexámenes serológicos.

Aunque la reacción serológica fué mucho más lenta que en los sífilíticos (7, 8), y algo más lenta que en nuestros pacientes de pian (9) (ambos tratados de modo parecido o idéntico), nuestros resultados fueron mucho mejores que los comunicados por otros investigadores que emplearon metales pesados. La lentitud de la reacción serológica es probablemente un reflejo directo de la duración de la enfermedad. Un gran número de nuestros pacientes con mal del pinto había padecido la enfermedad desde muchos años antes del tratamiento.

Clínicamente, los resultados no fueron tan rápidos como los obtenidos con la penicilino-terapia del pian o la sífilis. En los enfermos de pian observamos que las lesiones primarias y secundarias llegan a la etapa de desecación en cuatro días, en cuyo tiempo pueden removerse fácilmente las costras, quedando al descubierto una piel seca y bien cicatrizada. En la mayor parte de los casos se observó curación completa en el primer examen a los tres meses de haber completado el tratamiento. En el mal del pinto, sin embargo, transcurrieron de cuatro a seis meses antes de que desaparecieran las lesiones primarias o secundarias precoces (pintides eritematosos). Esas lesiones curaron sin dejar cicatriz ni residuo acrómico. Hasta la fecha no se ha observado recaída clínica ni reinfección.

Los pintides secundarios tardíos incluyen las lesiones eritematosas recurrentes, así como las lesiones de pigmentación pizarra e hipocrómicas. Estas requirieron de 6 a 12 meses para la curación completa, pero las primeras lesiones desaparecieron sin dejar cicatrices residuales mientras que las últimas usualmente dejaron una mancha leucodérmica en el sitio de la lesión original.

De interés especial fueron los resultados observados en las lesiones leucodérmicas. En los enfermos con zonas de leucodermia de breve duración hubo una reaparición completa del pigmento normal excepto cuando estaban localizadas en prominencias óseas, como codos, articulaciones, muñecas y tobillos. En esas zonas hubo recurrencia irregular del pigmento, o reducción en el tamaño de las placas de leucodermia. En los pacientes con leucodermia de larga duración rara vez se observó recurrencia de la pigmentación.

Los Cuadros III a VII inclusive presentan información relacionada con los resultados clínicos en el momento de este informe. La elevada proporción de curaciones y mejorías y el bajo porcentaje de enfermos que no presentan cambios clínicos, son característicos de la respuesta.

clínica a la penicilina. La "curación clínica" se emplea para indicar que han desaparecido las lesiones cutáneas activas. En algunos enfermos con pinta tardía, las placas de leucodermia de larga duración pueden persistir después que han desaparecido todas las lesiones cutáneas activas y se ha obtenido y mantenido la seronegatividad. Esas zonas leucodér-

CUADRO III.—*Resultados clínicos con el esquema A (una sola inyección de 1,200,000 unidades)*

	Primarios (6)	Secundarios (87)	Tardíos (121)*
Curados	6 (100%)	62 (71.2%)	47 (38.8%)
Mejorados		25 (28.8%)	61 (50.4%)
Sin cambio			13 (10.8%)

* Incluye 79 enfermos del tipo intermedio.

CUADRO IV.—*Resultados clínicos con el esquema B (cuatro inyecciones diarias de 300,000 unidades. Total: 1,200,000 unidades)*

	Primarios (0)	Secundarios (1)	Tardíos (5)*
Curados		1 (100%)	5 (100%)
Mejorados			

* Todos de tipo intermedio.

micas deben ser consideradas como cicatrices residuales de la enfermedad. La persistencia de las cicatrices leucodérmicas no indica necesariamente persistencia de la actividad. Uno de los autores (G. V.) opina que la respuesta clínica a la penicilino-terapia sola es más rápida y satisfactoria que con los metales pesados que se empleaban antes, y los anti-bióticos empleados más recientemente: aureomicina, cloromicetina y estreptomycin.

CUADRO V.—*Resultados clínicos con el esquema C (cuatro inyecciones semanales de 1,200,000 unidades. Total: 4,800,000 unidades)*

	Primarios (4)	Secundarios (8)	Tardíos (0)
Curados	4 (100%)	6 (80%)	
Mejorados		2 (20%)	

CUADRO VI.—*Resultados clínicos con el esquema D (cuatro inyecciones semanales de 300,000 unidades. Total: 1,200,000 unidades)*

	Primarios (6)	Secundarios (55)	Tardíos (57)*
Curados	6 (100%)	35 (63.6%)	22 (38.6%)
Mejorados		20 (36.4%)	30 (52.6%)
Sin cambio			5 (8.8%)

* Incluye 13 enfermos del tipo intermedio.

En el Cuadro VII se observará que todos los enfermos con lesiones primarias lograron y sostuvieron la curación clínica. En los pacientes con pintides precoces, 68.9% lograron y mantuvieron la curación clínica, y el 31.5% restante había mostrado una marcada mejoría clínica al momento del último examen. Sólo 18 enfermos (9.9%) con mal del pinto tardío, observados durante más de un año, no mostraron respuesta clínica apreciable. En el "grupo tardío" se han incluido 97 enfermos del

CUADRO VII.—*Resultados clínicos combinados de los cuatro esquemas de tratamiento*

	Primarios (16)	Secundarios (151)	Tardíos (183)*
Curados	16 (100%)	104 (68.9%)	74 (40.4%)
Mejorados		47 (31.1%)	91 (49.7%)
Sin cambio			18 (9.9%)

No hubo casos comprobados de recidivas clínicas ni de reinfección clínica en los enfermos observados durante uno a dos años.

* Incluye 97 enfermos del tipo intermedio.

tipo intermedio. Los resultados con una sola inyección de 4 cc (1,200,000 unidades) parecieron ser algo mejores que con una inyección de 1 cc una vez por semana durante 4 semanas, aunque la dosis total (1,200,000 unidades) fué idéntica en ambos tratamientos. El número de enfermos tratados con los esquemas B y C fué muy pequeño para tener significación estadística.

De interés fué la observación de que en este grupo de 350 pacientes, 80 presentaron placas de leucodermia en las que volvió a aparecer el pigmento normal.

DISCUSION

La penicilina en un menstuo que retarde la absorción es del mayor valor en países como México y Colombia donde es necesario tratar a la mayoría de los enfermos en el período más breve posible y en una base ambulatoria en las clínicas rurales. La forma ideal de tratamiento parece ser una sola inyección de penicilina. De ese modo, la totalidad de los que solicitan tratamiento recibirían y completarían la terapia en un "solo tratamiento". Esto es ahora posible con la procaína penicilina G microcristalina gelatinada en aceite y monoestearato de aluminio. Nuestras investigaciones con esta preparación en la sífilis reciente en la Universidad de Nueva York, Centro Médico de Bellevue, indican que una sola inyección de 4 a 6 cc es efectiva en más del 90% de los enfermos tratados.

Se deduce de esta información que es excelente la respuesta clínica del mal del pinto a un solo tratamiento. Se recomienda una dosis mínima absoluta de 4 cc (1,200,000 unidades).

CONCLUSIONES

Tomando por base la reacción clínica, la penicilina de acción retardada (procaína penicilina G microcristalina gelatinada en aceite) es la droga de elección en el tratamiento actual del mal del pinto. Este informe se basa en 665 enfermos con mal del pinto tratados con cuatro esquemas de penicilinoterapia. Se tomaron especímenes sanguíneos de cada enfermo para exámenes serológicos antes del tratamiento. En 350 enfermos se realizaron exámenes clínicos y serológicos a intervalos variables hasta dos años después de completar el tratamiento. Los resultados clínicos de la penicilinoterapia fueron excepcionalmente buenos y muy superiores a cualquier otra forma de terapia jamás empleada, incluso los metales pesados, la aureomicina, cloromicetina y estreptomycin. Se presentan también los resultados serológicos.

Se conoce la causa del mal del pinto, y se ha establecido que resulta eficaz el esquema de una sola inyección ambulatoria. La erradicación de esta deformante y estigmatizadora enfermedad se vislumbra ahora como una clara posibilidad

REFERENCIAS

- (1) Iriarte, D. R.: Observaciones sobre el carate en el Distrito Perija del Estado Zulia, Trabajos Científicos, p. 37-44, 1937.
- (2) Departamento de Salubridad Pública: Primer censo del mal del pinto en la República Mexicana, 1929-1931, México, 1934.
- (3) Latapi, F., y León y Blanco, F.: Las lesiones de principio del mal del pinto, *Medicina*, México, 315, jul. 1940.
- (4) León y Blanco, F.: Estudios sobre la etiología del mal del pinto: la transmisión experimental del mal del pinto de persona a persona; nota preliminar, *Medicina*, México, 17, mzo. 1939.
- (5) Oteiza, A.: La lesión inicial experimental de la pinta, mal del pinto o carate en Cuba, *Rev. Sif., Leprol. & Dermat.*, 5, eno. 1945.
- (6) Beerman, Herman: Pinta: A Review of Recent Etiologic and Clinical Studies, *Am. Jour. Med. Sc.*, 611, ab. 1943.
- (7) Thomas, E. W.; Rein, C. R.; Landy, S., y Kitchen, D. K.: Results of Single and Multiple Injection Schedules for the Treatment of Early Syphilis with Penicillin in Oil and Aluminium Monostearate, *Am. Jour. Syph., Gon. & Ven. Dis.*, 331, jul. 1950.
- (8) Kitchen, D. K.; Rein, C. R., y Thomas, E. W.: Results of Single and Multiple Injection Schedules for the Treatment of Early Syphilis with Procaine Penicillin in Oil and Aluminium Monostearate, *Acta dermat.-venereol.*, 30:362, 1950.
- (9) Rein, C. R.; Kitchen, D. K., y Pétrus, E. A.: Repository Penicillin Therapy of Yaws in the Haitian Peasant: A Clinical and Serological Survey, *Jour. Invest. Dermat.*, 239, ab. 1950.
- (10) Varela, Gerardo, y Avila, Carlos: "Mal del Pinto" or "Carate" and its Treatment with Chlorhydrate of 3-Amino-4 Oxiarsenbenzen (Mapharsen), *Am. Jour. Trop. Med.*, 663, nbre. 1947.