

TRATAMIENTO DE LA SIFILIS INFECCIOSA TEMPRANA CON DIPENICILINA G DE DIBENCILETILENODIAMINA-N,N'*

SEGUNDO INFORME

Por JAMES K. SHAFER, Sc.D. y CLARENCE A. SMITH, M.D.

Jefe y Subjefe, respectivamente, División de Enfermedades Venéreas, Servicio de Sanidad Pública, Departamento de Sanidad, Educación y Bienestar Social, Washington, D. C.

La historia de las investigaciones sobre la terapéutica de la penicilina, nos muestra que se han seguido cuatro direcciones principales: (1) aplicaciones del antibiótico al tratamiento de varias enfermedades; (2) características de las distintas penicilinas e impurezas asociadas con ellas; (3) relaciones entre tiempo y dosis, y dosis total requerida; y (4) intensa búsqueda de una preparación de penicilina que mantenga niveles sanguíneos duraderos y eficaces a fin de que el tratamiento de la enfermedad pueda tener éxito con pocas inyecciones o hasta con una sola.

El estudio de la penicilinoterapia de la sífilis ha sido objeto de estos cuatro tipos de investigaciones. Sin embargo, aun después de quedar establecida la eficacia de la penicilina en el tratamiento de la sífilis, la determinación de los programas posológicos y la eliminación de las fracciones de penicilina menos eficaces, la dirección principal que han seguido el estudio y la investigación fué ensayar las preparaciones que prometen reducir el número de inyecciones. La penicilina en aceite y cera de abejas constituyó un adelanto importante sobre la penicilina acuosa, pues redujo la dosis diaria de doce inyecciones a una solamente. Posteriormente se ensayaron otras preparaciones sin un éxito marcado.

En fecha más reciente, la penicilina G procaína en un gel de aceite con 2 % peso-por-volumen de monoestearato de aluminio (PAM), vino a ser de todas las preparaciones de acción retardada la más empleada, por ser la que mantiene en la mayoría de los enfermos concentraciones sanguíneas durante 4 días o más. El PAM se emplea generalmente en inyecciones múltiples repetidas cada 4 a 7 días, aunque también se ha usado con eficacia en una sola sesión de tratamiento. Esta terapéutica de una sola inyección tiene la gran ventaja de facilitar el tratamiento de casos ambulatorios en dispensarios, disminuyendo así la necesidad de recurrir a distintos procedimientos para asegurar la comparecencia del enfermo.

En 1951, los Laboratorios Wyeth ofrecieron al Servicio de Sanidad Pública de Estados Unidos una nueva sal de penicilina, dipenicilina G de dibenciletlenodiamina-N,N' (Bicilina), † para su evaluación. Este medicamento no solamente hace innecesario el empleo de aceite y de

* Publicado en inglés en el *Bulletin of the World Health Organization*, Vol. 10, No. 4, 1954, p. 619.

† La palabra *bicilina*, traducción de la inglesa *bicillin*, se emplea aquí para fines de identificación solamente, y no supone un respaldo de su empleo por parte del Servicio de Salud Pública de Estados Unidos.

compuestos de aluminio, sino que también mantiene elevados niveles sanguíneos durante un período mayor. Después de una inyección de 2,500,000 unidades de este medicamento en un solo punto, se obtuvo un promedio de niveles sanguíneos (unidad por ml, método de copa y placa usando *Sarcina lutea*) de 0.134 en la primera semana, de 0.058 en la segunda y 0.097 en el período de observación de dos semanas¹. Parecía probable que estas concentraciones sanguíneas tan prolongadas harían que 2,500,000 unidades de la dipenicilina G de dibenciletlenodiamina-*N,N'* tuvieran la misma eficacia que 4,800,000 unidades de penicilina procaína y monoestearato de aluminio, que es la dosis generalmente recomendada en Estados Unidos en el tratamiento de la sífilis infecciosa temprana.

Centros de tratamiento destacados en Chicago, Illinois, New Orleans, Louisiana y Durham (Carolina del Norte) proporcionaron generosamente los casos requeridos para esta evaluación. Todos los enfermos fueron sometidos a una sola inyección de 2,500,000 unidades de dipenicilina G de dibenciletlenodiamina-*N,N'*.

Un informe anterior² basado en el tratamiento de 127 pacientes presentó los resultados observados al cabo de 12 a 15 meses del tratamiento. El presente informe comprende 196 enfermos de sífilis primaria o secundaria positiva al campo oscuro, con un período máximo de observación de 21 meses.

REACCIONES AL TRATAMIENTO

En la serie original de enfermos tratados con dipenicilina G de dibenciletlenodiamina-*N,N'*, se encontró que la frecuencia de las reacciones de importancia era menor del 0.3 %³. Desde entonces, las nuevas experiencias han mostrado una frecuencia de dermatitis medicamentosa, con eritema, edema y urticaria, menor del 1%. No hay correlación entre la presencia de reacciones y la elevación de los niveles sanguíneos que se pueden valorar, ni el mantenimiento de estos niveles sanguíneos previene la mitigación precoz de estas reacciones. Grekin y O'Brien⁴ han informado en detalle dos reacciones anafilactoides. También en este caso las reacciones sin consecuencia desaparecieron en cuestión de horas, a pesar de que los niveles sanguíneos de penicilina permanecieron elevados. No han ocurrido defunciones.

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO

Como se informó anteriormente, los resultados iniciales siguientes al tratamiento con dipenicilina G de dibenciletlenodiamina-*N,N'* son iguales a los obtenidos con el tratamiento apropiado de penicilina procaína. Los exámenes al campo oscuro se hicieron negativos después de

¹ O'Brien, J. F., y Smith, C. A.: *Am. Jour. Syph.* **36**, 519, 1952.

² Smith, C. A.; O'Brien, J. F.; Simpson, W. G.; Harb, F. W., y Shafer, J. K.: *Am. Jour. Syph.* **38**, 136, 1954.

³ O'Brien, J. F. y Smith, C. A.: *Am. Jour. Syph.* **36**, 519, 1952.

⁴ Grekin, R. y O'Brien, J. F.: *Am. Jour. Syph.* **38**, 143, 1954.

un período de 15 horas, y la mayoría de ellos al cabo de 8 horas siguientes al tratamiento, y se observó una regresión similar de la erupción de la sífilis secundaria.

Aunque el número de casos examinados es pequeño, los resultados indican que la dipenicilina G de dibenciletlenodiamina-*N,N'* es eficaz en el tratamiento de la sífilis durante la gestación. Diez mujeres tratadas antes del embarazo o durante él han dado ya a luz. En una de ellas el resultado fué de un natimuerto no sífilítico a los 7 meses y medio. Las otras nueve tuvieron alumbramientos normales y los niños fueron serológicamente negativos a la sífilis desde las seis semanas hasta los siete meses después del parto. Una de las mujeres tuvo que someterse nuevamente a tratamiento por haber tenido una recaída serológica a los cuatro meses del alumbramiento, pero el niño permaneció negativo durante los seis meses de observación.

Cinco enfermos cuyos exámenes del líquido céfalorraquídeo fueron positivos antes del tratamiento, fueron negativos seis meses más tarde. Los resultados de los exámenes del líquido céfalorraquídeo practicados al año del tratamiento se hallan disponibles en 49 de los enfermos, o sea el 55 % de los que se observaron durante un año. Con una sola excepción, todos fueron completamente negativos. Un solo caso, ya mencionado, tuvo que someterse de nuevo a tratamiento por recaída serológica y el examen del líquido céfalorraquídeo practicado en aquella época mostró 13 células como única anormalidad del líquido espinal.

De los 196 casos comprendidos en la evaluación, 21 habían sido tratados de sífilis por una infección anterior. Estos casos no se incluyeron en el Cuadro No. 1, donde se muestran los resultados del tratamiento en relación con el estado de la sífilis. En los 175 casos no tratados anteriormente se incluyen 33 enfermos de sífilis primaria seronegativa, 38 con primaria seropositiva y 104 casos de sífilis secundaria.

Se observará que de los 175 casos, solamente 26 fueron examinados por períodos de 18 a 21 meses después del tratamiento. Esta enorme disminución se debe principalmente al aumento de casos nuevos, más bien que a la desaparición de los casos para los fines de la observación. Basándose en el número de enfermos que podrían haberse observado en los distintos períodos, el promedio general de observaciones en el período posterior al tratamiento fué de 77 %, con un 85 % observado durante un año y 68 % en un período de 18 a 21 meses.

A excepción de dos enfermos que fueron positivos aún después del tratamiento y luego dieron resultados seronegativos, todos los enfermos tratados por sífilis primaria seronegativa permanecieron seronegativos por todo el período de observación.

De los casos tratados por sífilis primaria seropositiva, el 65 % llegó a ser seronegativo al cabo de los tres meses siguientes al tratamiento y el 80 % a los seis meses. Un enfermo mostró una clara evidencia epidemiológica y clínica de reinfección, por lo cual resultó una tasa acumulativa de repetición del tratamiento de 3.4 %. El único enfermo que permaneció

CUADRO NO. 1.—*Tratamiento de la sífilis positiva al campo oscuro con una sola inyección de 2,500,000 unidades de Bicilina**

Período de observación (meses)	Casos vueltos a tratar a base de						Total de casos vueltos a tratar			Casos no vueltos a tratar				Total de casos
	Serología			Reinfección probable						Seropositivos		Seronegativos		
	número	%	porcentaje acumulativo	número	%	porcentaje acumulativo	número	%	porcentaje acumulativo	número	%	número	%	
Primaria Seronegativa														
-1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	6.1	31	93.9	33
1-2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	32	100.0	32
2-3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	31	100.0	31
3-4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	30	100.0	30
4-5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	27	100.0	27
5-6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	22	100.0	22
6-7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	20	100.0	20
7-8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	20	100.0	20
8-9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	17	100.0	17
9-10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	16	100.0	16
10-11	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	15	100.0	15
11-12	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	14	100.0	14
12-15	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	9	100.0	9
15-18	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4	100.0	4
18-21	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	100.0	1
Primaria Seropositiva														
-1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	32	84.2	6	15.8	38
1-2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	22	57.9	16	42.1	38
2-3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	12	35.3	22	64.7	34
3-4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	8	23.5	26	76.5	34
4-5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6	17.6	28	82.4	34
5-6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6	20.0	24	80.0	30
6-7	—	—	—	1	3.4	3.4	1	3.4	3.4	4	13.8	24	82.8	29
7-8	—	—	—	—	—	3.4	—	—	3.4	2	6.9	26	89.7	29
8-9	—	—	—	—	—	3.4	—	—	3.4	2	8.8	20	87.8	23
9-10	—	—	—	—	—	3.4	—	—	3.4	1	5.1	18	91.5	20
10-11	—	—	—	—	—	3.4	—	—	3.4	1	5.7	16	90.9	18
11-12	—	—	—	—	—	3.4	—	—	3.4	1	5.7	16	90.9	18
12-15	—	—	—	—	—	3.4	—	—	3.4	1	7.4	12	89.1	13
15-18	—	—	—	—	—	3.4	—	—	3.4	—	—	9	96.6	9
18-21	—	—	—	—	—	3.4	—	—	3.4	—	—	3	96.6	3
Secundaria														
-1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	103	99.0	1	1.0	104
1-2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	94	91.3	9	8.7	103
2-3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	75	75.0	25	25.0	100
3-4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	55	58.5	39	41.5	94

* Enfermos que no habían sido tratados anteriormente.

CUADRO NO. 1.—Cont.

Periodo de observación (meses)	Casos vueltos a tratar a base de						Total de casos vueltos a tratar			Casos no vueltos a tratar				Total de casos
	Serología			Reinfección probable						Seropositivos		Seronegativos		
	número	%	porcentaje acumulativo	número	%	porcentaje acumulativo	número	%	porcentaje acumulativo	número	%	número	%	

Secundaria—Cont.

4-5	—	—	—	1	1.1	1.1	1	1.1	1.1	45	50.0	44	48.9	90
5-6	—	—	—	—	—	1.1	—	—	1.1	33	38.9	51	60.0	85
6-7	—	—	—	—	—	1.1	—	—	1.1	25	32.5	51	66.4	77
7-8	—	—	—	—	—	1.1	—	—	1.1	20	26.7	54	72.2	75
8-9	—	—	—	1	1.5	2.6	1	1.5	2.6	15	21.8	52	75.6	69
9-10	1	1.5	1.5	—	—	2.6	1	1.5	4.1	13	19.8	50	76.1	66
10-11	—	—	1.5	—	—	2.6	—	—	4.1	8	14.2	46	81.7	56
11-12	—	—	1.5	—	—	2.6	—	—	4.1	7	13.2	44	82.8	53
12-15	—	—	1.5	—	—	2.6	—	—	4.1	6	12.5	40	83.4	48
15-18	—	—	1.5	—	—	2.6	—	—	4.1	1	3.1	30	92.8	32
18-21	—	—	1.5	—	—	2.6	—	—	4.1	1	4.6	20	91.4	22

Total de Casos

-1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	137	78.3	38	21.7	175
1-2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	116	67.1	57	32.9	173
2-3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	87	52.7	78	47.3	165
3-4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	63	39.9	95	60.1	158
4-5	—	—	—	1	0.7	0.7	1	0.7	0.7	51	33.8	99	65.6	151
5-6	—	—	—	—	—	0.7	—	—	0.7	39	28.5	97	70.8	137
6-7	—	—	—	1	0.8	1.5	1	0.8	1.5	29	23.0	95	75.5	126
7-8	—	—	—	—	—	1.5	—	—	1.5	22	17.8	100	80.8	124
8-9	—	—	—	1	0.9	2.4	1	0.9	2.4	17	15.7	89	82.0	109
9-10	1	1.0	1.0	—	—	2.4	1	1.0	3.4	14	13.8	84	82.8	101
10-11	—	—	1.0	—	—	2.4	—	—	3.4	9	10.1	77	86.5	89
11-12	—	—	1.0	—	—	2.4	—	—	3.4	8	9.4	74	87.2	85
12-15	—	—	1.0	—	—	2.4	—	—	3.4	7	9.9	61	86.7	70
15-18	—	—	1.0	—	—	2.4	—	—	3.4	1	2.2	43	94.4	46
18-21	—	—	1.0	—	—	2.4	—	—	3.4	1	3.9	24	92.8	26

positivo por más de un año tenía un título pre-tratamiento de 1,024 unidades Kahn y, al ser observado por última vez, una prueba VDRL se registró como positiva en una dilución de 1:1. Si este resultado se considera satisfactorio, entonces la dipenicilina G de dibenciltilenodiamina-*N,N'* fué eficaz en un porcentaje comprendido entre 96.6 y 100 de los enfermos tratados por sífilis primaria seropositiva.

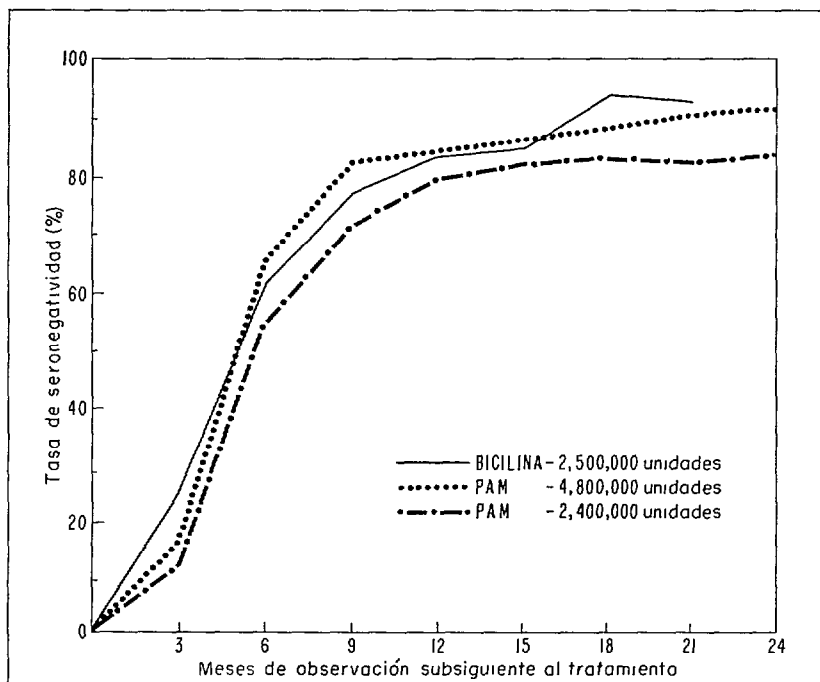
En los casos de sífilis secundaria tratados, la tasa de reacción seronegativa fué de 25% tres meses después del tratamiento, 60% seis meses después y 83% al cabo de un año. Tres enfermos tuvieron que ser tratados por segunda vez (dos por reinfección y uno por serorreidiva),

lo cual supone una tasa acumulativa del segundo tratamiento de 4.1%. Seis casos permanecieron seropositivos por más de un año. Dos de ellos dieron más tarde reacciones negativas y dos mostraron un curso satisfactorio; los dos restantes, sin embargo, con 16 y 32 unidades Kahn, respectivamente, en la última observación, tal vez sean fracasos terapéuticos. Si se consideran como tales la tasa de resultados satisfactorios, después de una sola inyección de 2.5 millones de unidades de dipenicilina G de dibenciletilenodiamina-*N,N'* contra la sífilis secundaria varía de 92% a 95%. Esta "variación" permite interpretar la reinfección como un resultado satisfactorio o no satisfactorio del tratamiento.

COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DE LA BICILINA Y DEL PAM EN EL TRATAMIENTO DE LA SÍFILIS SECUNDARIA

Los tres Centros que proporcionaron casos para la evaluación terapéutica, proporcionaron también casos para la evaluación de la penicilina procaína y monoestearato de aluminio. Los dos programas posológicos disponibles a los efectos de comparación consisten en inyecciones únicas de 2,400,000 y 4,800,000 unidades. Para eliminar las variaciones de un centro a otro y con el fin de facilitar la comparación de resultados

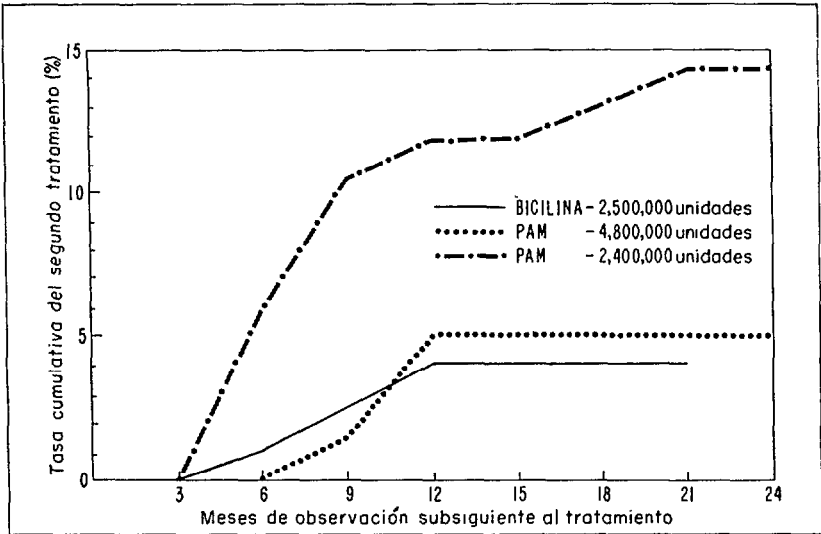
Fig. 1.—Comparación de los resultados obtenidos con Bicilina y PAM en casos de sífilis secundaria no tratados anteriormente: Tasa de Reversión a la seronegatividad.



de los dos programas de tratamiento se tuvo en cuenta el grado de control que el Centro ejerce sobre los casos tratados con la dipenicilina G de dibenciletilenodiamina-*N,N'*.

Los resultados en función de la tasa de reversión a la seronegatividad correspondiente a los casos de sífilis secundaria no tratados anteriormente, de acuerdo con los tres programas terapéuticos, aparecen en la Fig. 1. Se observará que las curvas de la dipenicilina G de dibenciletilenodiamina-*N,N'* y de las 4,800,000 unidades de PAM se cruzaron dos veces durante el período de observación de 21 meses. La diferencia promedio entre las tasas de seronegatividad de los 21 meses fué escasamente mayor que una décima de un punto de porcentaje. Sin embargo, la curva de la dipenicilina G de dibenciletilenodiamina-*N,N'* resultó un promedio de seis puntos de porcentaje más alta, en el período de 21 meses, que la curva correspondiente al programa de 2,400,000 unidades de PAM. Esta diferencia, aunque no es grande, es más o menos la que podría esperarse entre 2,400,000 y 4,800,000 unidades de penicilina.

FIG. 2.—Comparación de los resultados obtenidos con Bicilina y PAM en casos de sífilis secundaria no tratados anteriormente: Tasa del segundo tratamiento.



A juzgar por las tasas de los segundos tratamientos, como se hace en la Fig. 2, no se observa aún diferencia alguna entre una sola inyección de 2,500,000 unidades de dipenicilina G de dibenciletilenodiamina-*N,N'* y 4,800,000 unidades de PAM. Desde el duodécimo hasta el vigésimo-primer mes, las tasas fueron de 4.1 % para la dipenicilina G de dibenciletilenodiamina-*N,N'* y de 5.1 % para el PAM. Estas dos tasas fueron más bajas que la tasa del tratamiento repetido de 2,400,000 unidades de PAM, que fué de 14.2 % al cabo de 21 meses.

Según las comparaciones presentadas en este trabajo sobre la dipenicilina G de dibenciletilenodiamina-*N,N'* y el PAM, parece bien fundada la predicción de que 2,500,000 unidades de dipenicilina G de dibenciletilenodiamina-*N,N'* en una sola dosis tendrían la misma eficacia que 4,800,000 unidades de PAM.

SUMARIO

Se administró una nueva sal de penicilina, la dipenicilina G de dibenciletilenodiamina-*N,N'*, en inyecciones únicas de 2,500,000 unidades, a 196 enfermos de sífilis infecciosa temprana. Las tasas de seronegatividad al cabo de los tres meses fueron de 65 % en los casos de sífilis primaria y 25 % en los de sífilis secundaria; a los seis meses, las tasas fueron de 80 % y 60 % respectivamente. Al final del período de observación de 21 meses, se registraron resultados satisfactorios de 96.6 % a 100.0 % de los casos de sífilis primaria, y de 92 % a 95 % de los tratados de sífilis secundaria. Las tasas acumulativas de los casos en que hubo necesidad de repetir el tratamiento fueron de 3.4 % y 4.1 %, respectivamente.

Luego se compararon los resultados del tratamiento de la sífilis secundaria con los obtenidos en una sola inyección de 2,400,000 y 4,800,000 unidades de penicilina G procaína en aceite con 2 % de monoestearato de aluminio (PAM). Las tasas acumulativas del tratamiento repetido, al cabo de 21 meses, dieron el siguiente resultado: Bicilina, 4.1 %; PAM (2.4 millones de unidades), 14.2 %; y PAM (4.8 millones de unidades), 5.1 %. Parece, por lo tanto, que una sola inyección de 2,500,000 unidades de Bicilina es tan eficaz como una de 4,800,000 unidades de PAM.

TREATMENT OF EARLY INFECTIOUS SYPHILIS WITH N,N'-DIBENZYLETHYLENEDIAMINE DIPENICILLIN G (Summary)

A new penicillin salt—N,N'-dibenzylethylenediamine dipenicillin G (Bicillin)*—was given, in single injections of 2,500,000 units, to 196 patients with early infectious syphilis. The seronegativity rates after three months were 65 % for primary syphilis cases and 25 % for secondary syphilis patients; after six months, the rates were 80 % and 60 % respectively. At the end of the 21-month observation period, satisfactory results were recorded in 96.6%–100.0 % of the primary syphilis patients, and in 92%–95% of those treated for secondary syphilis. The respective cumulative re-treatment rates were 3.4 % and 4.1 %.

The results of the secondary syphilis treatment were then compared with those obtained with single-injection schedules of 2,400,000 and 4,800,000 units of procaine penicillin G in oil with 2 % aluminum monostearate (PAM). The cumulative re-treatment rates 21 months after treatment were: Bicillin, 4.1 %; PAM (2.4 million units), 14.2 %; and PAM (4.8 million units), 5.1 %. It would thus appear that a single injection of 2,500,000 units of Bicillin is as effective as one of 4,800,000 units of PAM.

* Trade names are used for identification only and do not represent an endorsement by the Public Health Service.