

FRACASOS DEL CONTROL DE LA BLENORRAGIA*

T. GUTHE

Médico Jefe, Enfermedades Venéreas y Treponematosis, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza

Hay pruebas crecientes de la aparición de resistencia de los gonococos a los antibióticos, en particular a la penicilina, pero este fenómeno puede deberse, en algunos casos, a infecciones concomitantes causadas por microorganismos distintos de los gonococos, que no sean susceptibles a dicho antibiótico. También hay pruebas de que las complicaciones clínicas, especialmente entre las mujeres, son mucho más frecuentes de lo que se creía antes. La incidencia de la blenorragia ha tenido un importante aumento en muchos países, a pesar de la "droga ideal", la penicilina. En este trabajo se estudian las causas del fracaso del control de la blenorragia, tanto individual como colectivamente, teniendo en cuenta cierto número de factores relacionados con la aparición de resistencia de los gonococos a la droga, la insuficiencia de normas de diagnóstico, la posibilidad de persistencia de la infección y la creciente frecuencia de la reinfección.

TENDENCIAS DE INCIDENCIA

En los países donde las enfermedades venéreas se notifican, se reconoce que el valor de las estadísticas de su incidencia tiene sus limitaciones. Sin embargo, se acepta en general que los datos así obtenidos son mínimos, y que la tendencia a largo plazo que indican ilustra la variación auténtica del reservorio de estas infecciones. Estudios especiales llevados a cabo en Estados Unidos de América han puesto de relieve que, tal vez, ocurran de cinco a diez veces más casos de blenorragia de los que se notifican anualmente en dicho país. Pero, incluso sin tener en cuenta este factor, la blenorragia y la sífilis ocuparon el tercero y el cuarto lugar, respectivamente, entre las

infecciones más frecuentes de enfermedades transmisibles, notificadas en Estados Unidos de América en 1959. Tan sólo el sarampión, la escarlatina y las afecciones de garganta de origen estreptocócico alcanzaron una incidencia anual más alta. La poliomielititis ocupó el noveno lugar de la lista.

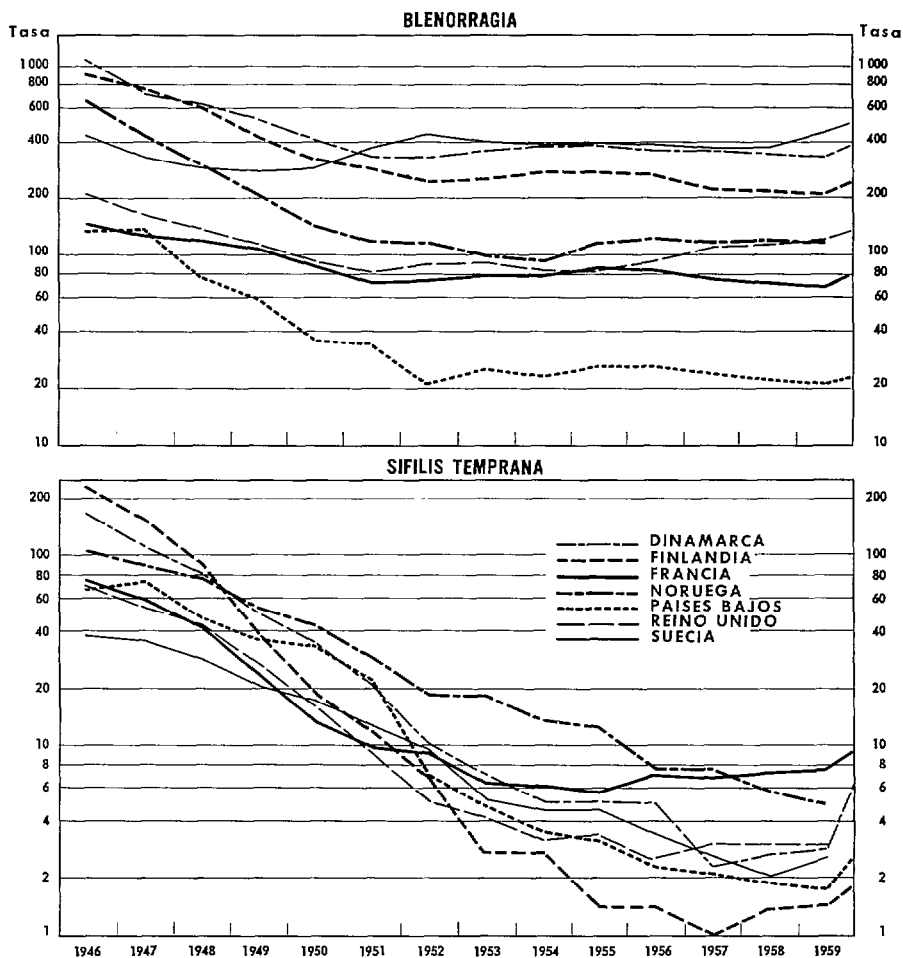
Las Figs. 1, 2, 3 y 4 muestran la prevalencia de blenorragia notificada en distintos países de diferentes regiones del mundo, desde 1945; en dichas figuras, y a fines comparativos, se incluyen datos referentes a la sífilis temprana infecciosa.

Se observará que la tendencia de la blenorragia y de la sífilis, en los países donde se ha hecho un esfuerzo para controlar ambas, difieren entre sí (por ejemplo, en la región escandinava y en Estados Unidos de América). Aunque en las Américas, Asia y Europa han ido en constante descenso los casos de sífilis notificados, hasta fecha muy reciente no se ha mantenido en la mayoría de los países el descenso inicial de la blenorragia, y su incidencia siguió siendo alta. (En la región africana la tendencia es algo distinta. No hay indicios de descenso de casos de sífilis, y la tendencia a largo plazo de la blenorragia indica un decidido ascenso).

La diferencia entre la tendencia de la sífilis y la de la blenorragia en países no africanos tiene un interés considerable, por haberse dado el caso único de que, en dos enfermedades transmisibles importantes que se propagan de modo idéntico, la misma droga—penicilina—ha resultado ser, por un período de 10 a 15 años, eficazísima clínicamente en casos individuales, y, al parecer, ha fracasado al ser aplicada en gran escala para controlar una de dichas enfermedades: la blenorragia. Así pues, la blenorragia como problema de salud pública nunca se redujo al nivel que la sífilis a raíz del desenvolvi-

* Publicado en inglés en el *Bulletin of the World Health Organization*, Vol. 24, No. 3, 1961.

FIG. 1.—Prevalencia anual de la blenorragia y sífilis temprana en Europa, por 100.000 habitantes de 15 a 49 años de edad, 1946-59.



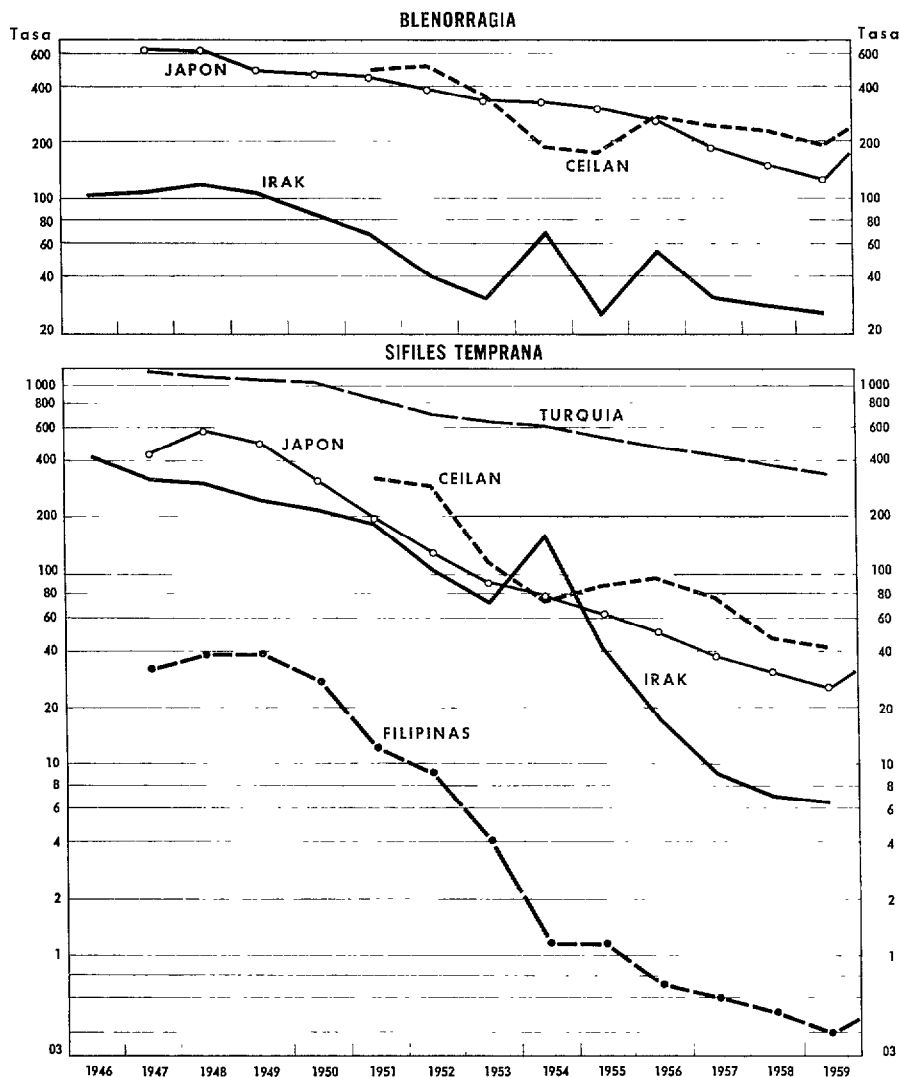
miento y aplicación de los antibióticos hace quince años. Las causas epidemiológicas y de otra índole de este hecho se han analizado en otro lugar (1); y tal vez están relacionadas, ante todo, con el período de incubación de la blenorragia, que es brevísimo en comparación con el de la sífilis.

Además, en la actualidad se nota en algunas zonas un recrudecimiento de la blenorragia. El Comité de Expertos de la OMS en Enfermedades Venéreas y Treponematosis (2) ha señalado el aumento de la incidencia notificada en 15 países de un grupo de 22, basándose en una encuesta hecha por la Organización Mundial de la Salud.

Edad y sexo

Otra tendencia evidenciada en los últimos años en diversos países, atañe a la distribución por edad y sexo de los nuevos casos de blenorragia: en muchos países, la razón de varones a mujeres ha variado de 2:1 a 4:1, lo cual indica que hay grandes reservorios de infección femeninas latentes. Además, la incidencia de nuevos casos de blenorragia va en aumento en los grupos de escasa edad, tanto que esta infección se está convirtiendo en un problema social entre los adolescentes, incluso de edad inferior a la del grupo de 15 a 19 años. Así lo han demostrado detenidos

FIG. 2.—Prevalencia anual de la blenorragia y sífilis temprana en Asia, por 100.000 habitantes de 15 a 49 años de edad, 1946-59.



estudios por parte de varios investigadores, por ejemplo, en Suecia (3) y en el Reino Unido (4, 5).

Actitud del público

Otra tendencia más—quizá inmensurable—consiste en el cambio de actitud del público con respecto a la blenorragia, a consecuencia de la acción fácil y rápida de los antibióticos contra la enfermedad y porque se cree que las complicaciones son menos frecuentes. A su vez, la indiferencia hacia los riesgos de la

enfermedad ha fomentado el abandono y el uso en menor grado de las medidas de precaución. Un tanto por ciento elevado de los casos de blenorragia son ahora “repetidores” en grupos sociales o étnicos especiales, según mostraron en 1958 varios investigadores en el informe del Primer Seminario de la OMS sobre la lucha Antivenérea en la Región del Pacífico Occidental*, preparado por King, Nicol y otros (6).

* Documento inédito WPRO 5—WPR/VDT/48.

VIRULENCIA Y ASPECTOS CLINICOS

Ya en 1953, se indicó en Alemania (7) que la aplicación de los antibióticos había prolongado el período de incubación de la blenorragia, en comparación con el anterior a 1938; esta opinión es compartida asimismo en Suecia (8). En Finlandia (9) y Estados Unidos de América (10) se observó en 1957 y 1959, respectivamente, que el período de incubación notificado se mantenía dentro de los límites normales, según determinaciones de Mahoney *et al.* (11), en infecciones humanas experimentales. Se ha creído, en general, que las complicaciones clínicas se han aminorado notablemente en los últimos veinte años, y se ha insinuado la posibilidad de que esto se deba a la quimioterapia

general, a diferencia del tratamiento local "traumático" anteriormente utilizado, o de que haya cambiado la virulencia de las cepas gonocócicas. Estos pareceres tienen escaso fundamento científico. Por el contrario, recientes y muy minuciosas investigaciones hechas por Gisslén *et al.*, (3) indican que hay complicaciones de salpingitis blenorragica en un 10% de las mujeres y esterilidad en el 3% de los casos. El hecho de que estas complicaciones no se manifiesten de inmediato se puede deber a que la mayoría de los casos de blenorragia femeninos son observados por el ginecólogo y no por el venereólogo, y se requiere investigación especial para obtener estos datos. Por consiguiente, debe observarse que la bleno-

FIG. 3.—Prevalencia anual de la blenorragia y sífilis temprana en las Américas, por 100.000 habitantes de 15 a 49 años de edad, 1946-59.

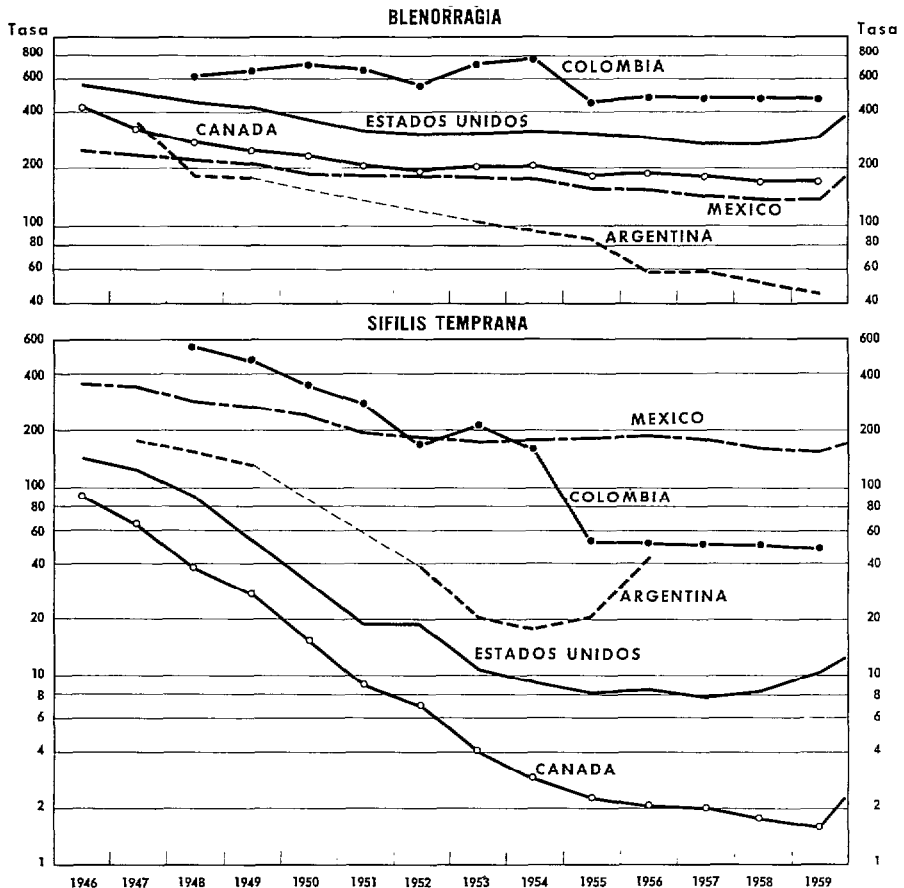
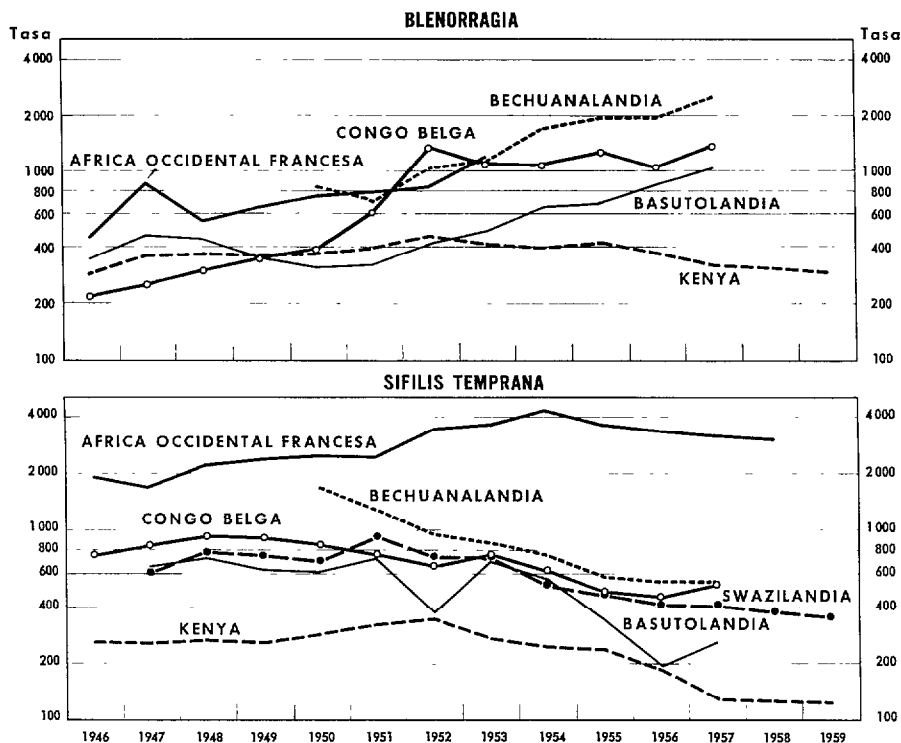


FIG. 4.—Prevalencia anual de la blenorragia y sífilis temprana en Africa, por 100.000 habitantes de la población total, 1946-59.



rragia sigue siendo una enfermedad peligrosa para la mujer aunque la verdadera etiología de sus complicaciones frecuentemente queda desconocida. Con respecto a los varones, la mayoría de los investigadores conviene en que, en la actualidad, la prostatitis y epididimitis sólo tal vez ocurran en el 1-2% de los casos de blenorragia. En cambio, ciertos investigadores ponen de relieve la incidencia, cada vez mayor, del catarro postblenorragico persistente como "complicación" importante. Por ejemplo, Gentele *et al.* (12), lo encontraron en el 52% de una serie de 640 casos varones de blenorragia.

Cuando, hace de 15 a 18 años, se utilizó la penicilina por primera vez para tratar la blenorragia, la modesta cantidad de 1 a 3 décimas de megaunidad bastaba para curar la uretritis aguda anterior en el hombre. Sólo 3 décimas de megaunidad de penicilina procaína acuosa de acción retardada, o penicilina benzatina, eran el tratamiento normal

en muchos países durante los años subsiguientes. Pero una encuesta clínica de la OMS (13) hecha en 171 puertos y ciudades importantes, en 1955, indicó que el 84,4%, como mínimo, de los encuestados utilizaban 6 décimas de megaunidad, mientras que el 35,6%, en Europa, el 50% en Africa del Sur y Nueva Zelanda, y el 21,4% en Estados Unidos de América, empleaban 1, 2 megaunidades o más. Desde 1957, se han notificado casos de blenorragia que no respondieron a la penicilina en Australia (1958), Austria (1957), Camboja (1958), Korea (1959), Hong Kong (1958), Japón (1958), Laos (1958), Filipinas (1958), Reino Unido (1957) y otros países. Se tiene la impresión de que, en algunos países, los fracasos o "resistencia clínica a la droga" han empezado a ocurrir sólo recientemente, por ejemplo, en Suecia y Noruega.

Con respecto a la estreptomocina, que ha sido durante muchos años la droga preferida

en Francia a la penicilina, sólo se dispone de datos escasos. Por otra parte, en Italia (14), el 97 % de 421 casos fueron curados con 1 g. de estreptomycin, en 1951, mientras que la misma dosis, aplicada en 1954, fracasó en el 27 % de los casos. En el Reino Unido, el tanto por ciento de fracasos de tratamiento con 0,5 g., de casos varones de uretritis aguda anterior, durante el período de 1954 a 1956, osciló entre 2,5 y 7 (15). En los trabajos sobre la materia se comunican también casos de resistencia a dosis de hasta 15 g. de estreptomycin (16). Desde el punto de vista mundial, hay que observar que la estreptomycin, en comparación con la penicilina, se ha utilizado poco en el tratamiento de la blenorragia.

Las causas de la "resistencia clínica" o fracaso del tratamiento con penicilina deben evaluarse teniendo en cuenta varias dificultades (10, 15), en particular las relacionadas con criterios de diagnóstico incompletos, la posibilidad de persistencia de la infección y la frecuencia creciente de la reinfección.

En un estudio muy completo hecho en Estados Unidos de América (17), relativo a 216 casos varones de blenorragia de la denominada resistente a la penicilina, resultó que tan sólo el 9,3 % estaban realmente infectados por gonococos, pues el resto de los casos eran de uretritis no gonocócica.

La persistencia de la infección es otra de las explicaciones de algunos fracasos observados, lo cual puede deberse a que la penicilina no llegó al foco de infección en bastante cantidad por haberse deteriorado la preparación, a que se mantuvo demasiado poco tiempo el nivel en la sangre (como el que se obtiene con la penicilina G cristalina acuosa) o a que la concentración en sangre había sido demasiado baja (como a veces se obtiene con la penicilina benzatina). Es notable que hasta la fecha no se haya publicado ningún estudio científico adecuado donde se correlacionen la susceptibilidad *in vitro* de los gonococos con el nivel y duración de la penicilinemia y con los hallazgos clínicos relativos a la misma serie de pacientes. Los

fracasos pueden deberse asimismo a un umbral de eliminación renal bajo, a metabolismo anormal de la penicilina o a que hay microorganismos productores de penicilinasas en la flora normal o anormal del huésped, y a otros factores. Las limitaciones de la técnica de diagnóstico actual con respecto a las mujeres, también pueden favorecer la persistencia y perpetuación de la infección tanto en el individuo como en la colectividad. Queda por ver qué ventajas prácticas se pueden obtener para el control de la blenorragia de la aplicación de la técnica de los anticuerpos fluorescentes al diagnóstico de los gonococos (18).

Se ha indicado que la reinfección es más común que antes y, en vista de lo fácil de la terapia actual, se considera más probable que, entre los varones, las recurrencias sean reinfecciones y no recaídas. Hay también indicios de que los casos de varones "portadores" de gonococos, y sin síntomas de ello, así como de mujeres infectadas, igualmente sin síntomas, sean en realidad más frecuentes de lo que antes se creía. El hecho de que no existan medios objetivos de distinguir la recaída o la persistencia de infección de la reinfección o superinfección, dificulta aún más el establecer criterios de estudio.

Los hallazgos de laboratorio, en el caso de reducida susceptibilidad de los gonococos a la estreptomycin, concuerdan bastante bien con el cuadro de resistencia clínica y con las dosis precisas para curar la enfermedad; pero no hay pruebas tan convincentes en cuanto a la penicilina, y quizá sólo desde 1957—y, en primer lugar, en algunos países y ciudades únicamente—se han obtenido pruebas de laboratorio referentes a la aparición de cepas de gonococos de resistencia relativa a la penicilina. La dosis de 0,6 megaunidades de penicilina corresponde poco más o menos a una concentración en sangre que destruiría cepas de gonococos sensibles por debajo de 0,2 u/ml. Aunque sólo recientemente se ha demostrado que hay cepas de susceptibilidad tan baja, durante algunos años se han observado fracasos clínicos. Por consiguiente, se suscita la

importante cuestión de hasta qué punto la infección uretral o vaginal no gonocócica puede ser realmente la continuación de una infección gonocócica tratada y curada con penicilina. Estreptococos alfa y gamma, microorganismos coliformes, *Chlamydozoon oculogenitale* y acaso virus, microorganismos pleuropneumónicos, *Proteus*, *Pseudomonas*, estafilococos y *Trichomona vaginalis* han sido mencionados todos ellos por Carpenter (10) como causantes de infecciones urogenitales a un ritmo creciente en algunos países. Se ha probado que las uretritis no gonocócicas pueden, como infecciones primarias o secundarias simultáneas, ser concomitantes de la blenorragia, y en Inglaterra, durante la última década, el número de casos de uretritis no gonocócica notificados anualmente en los dispensarios de todo el país ha aumentado bastante y excede al número de casos de blenorragia confirmada. Debe reconocerse que lo sabido sobre los aspectos etiológicos, clínicos y de otra índole relativos a las infecciones urogenitales no gonocócicas, es muy poco, y no hay pruebas de que su ciclo epidemiológico no interfiera cada vez más con el de la blenorragia, al mismo tiempo que ha ido disminuyendo poco a poco la susceptibilidad de los gonococos a la penicilina.

ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS

Diagnóstico

El mejoramiento de los medios de cultivo por Stuart (19), el de los medios de transporte por Reyn, Korner y Bentzon,* y la adopción del método de anticuerpos fluorescentes para la identificación de gonococos, por Deacon (20), han contribuido a afinar la técnica diagnóstica en los últimos años. En la actualidad se puede hacer el diagnóstico con más rapidez y certidumbre de casos varones y tal vez de mujeres. Sin embargo, los progresos hechos hasta ahora no comprenden lo que más se necesita del laboratorio para un control más eficaz de la

blenorragia, es decir: una prueba específica que determine la sensibilidad serológica para el diagnóstico precoz de la enfermedad. No obstante, Tauber y Russell, Thayer *et al.*, y Deacon (20-22) han logrado en sus trabajos progresos en ese sentido, pues han aislado nuevos polisacáridos sensibles y otros componentes antigénicos de la "endotoxina" de los gonococos; estos progresos pueden justificar una revisión de los principios de la inmunología anteriores.

Resistencia

En este artículo se ha hecho referencia a la "resistencia clínica" en relación con el tratamiento de la blenorragia. Pero es indudable que tal resistencia constituye, en el fondo, un fenómeno microbiológico cuantitativo de resistencia a las drogas, que puede tener consecuencias, tanto clínicas como de salud pública y epidemiológicas. La resistencia a las drogas se define como un incremento de la capacidad de los microorganismos para sobrevivir a la acción de la droga que los afecta, o, quizá más exactamente, como una merma de la sensibilidad a dicha droga. Esta merma puede ocurrir poco a poco como resultado de la selección de cepas, con la eliminación gradual de las más susceptibles a través de los años. La mutación también podría originar cepas de menor susceptibilidad.

En este campo se han hecho muy pocas investigaciones fundamentales con respecto a los gonococos. Tan sólo se ha provocado por vía experimental un grado relativamente bajo de resistencia a la penicilina, a pesar de que ya, en 1945, se señaló (35) que la resistencia de cepas aisladas de gonococos podía incrementar *in vitro* hasta 400 veces la tolerancia inicial. Por tanto, tiene indudable interés el estudio de informes de laboratorio con respecto a posibles variaciones de susceptibilidad a la penicilina registradas desde esa fecha en distintos países. En el cuadro que se acompaña, se indican algunos hallazgos correspondientes al período 1945-1960.

Las conclusiones que puedan sacarse de

* Documento de trabajo inédito de la OMS INT/VDT/129.

SUSCEPTIBILIDAD DE LOS GONOCOCOS A LA PENICILINA

Referencia	Año del estudio	No. de cepas	Porcentaje de inhibición		Margen
			0,05 o menos	0,10 o más	
Lankford (23)	1945	100	100	0	0.005-0.025
Love y Finland (24)	1945	24	100	0	0.002-0.008
Romansky y Robin (25)	1947	53	100	0	0.002-0.060
Love y Finland (24)	1947	104	100	0	0.002-0.033
Love y Finland (24)	1949	52	96	4	0.005-0.333
Marcuse y Hussels (26)	1950-52	232	99,6	0,4	0.008-0.125
Schümmer y Hubbes (27)	1951	100	98	2	0.004-0.125
Love y Finland (24)	1953-54	106	100	0	0.002-0.033
Thayer <i>et al.</i> (28)	1955-56	31	78	22	0.005-0.200
Röckl (29)	1956	—	—	—	Valor medio 0.0058
Thayer (30)	1957	46	70	30	0.005-0.200
Cradock-Watson <i>et al.</i> (31)	1957	200	81	19	0.008-0.512
Curtis y Wilkinson (32)	1957	302	80	20	0.004-0.500
Röckl (29)	1958	—	—	—	Valor medio 0.015
Thayer <i>et al.</i> (22)	1959	—	—	—	0.1-0.5
Bjornstad (33)	1959	—	—	—	0.1-0.3
Carpenter (10)	1960	—	—	—	0.5-3.0
Reyn y Bentzon (34)	1944	90	0.01		1-2
Reyn y Bentzon (34)	1957	206	0.225		
Reyn y Bentzon (34)	1958	250	0,3 (cepas atípicas)		39% de cepas con susceptibilidad reducida

la información de este cuadro, están sujetas a limitaciones concretas, ya que no se ha llegado a un acuerdo internacional sobre el método de determinar la sensibilidad de los gonococos a la penicilina, y solo recientemente se ha empezado a reproducir los métodos seguidos en diferentes laboratorios bajo los auspicios de la OMS. Sin embargo, en los últimos años se encontraron, en general, valores más elevados, y en fechas recientes se observó una sensibilidad de 0,5 a 0,8 u/ml. de algunas cepas gonocócicas. Son particularmente interesantes los hallazgos del Centro de Estudios sobre Gonococos, de Copenhague (34, 36), donde se comparó la susceptibilidad de cepas conservadas desde 1944 con la de cepas aisladas en 1957 y, más adelante, con la de otras cepas aisladas en fecha más reciente aún. Además de una menor susceptibilidad a la penicilina de una elevada proporción de las cepas, se puso de manifiesto una mayor incidencia de cepas "atípicas" con una baja tasa de crecimiento y con pauta del metabolismo alterada. En Gran Bretaña, se estudiaron las observaciones publicadas entre

1944 y 1955, relativas a un total de 1.022 cepas de gonococos, con el propósito de determinar la susceptibilidad a la penicilina (31), y como en Copenhague, se encontró allí que la concentración mínima inhibitoria de penicilina se distribuía en torno a "dos cumbres", y estas observaciones se interpretan como un cambio gradual de la sensibilidad de los gonococos a la penicilina, lo cual apoya la hipótesis de que la resistencia de la clase de la penicilina puede adquirirse mediante una serie de varias fases. Indicios similares de la aparición de resistencia a la penicilina por parte del *N. gonorrhoeae* se obtuvieron mediante investigaciones en Estados Unidos de América (37), con cepas correspondientes a 1949, 1954 y 1959. Thayer *et al.* (22) han estudiado otras fases del problema en el mismo país.

Ya en 1946, se produjo *in vitro*, en Estados Unidos de América la resistencia a la estreptomycin, tras cuatro transferencias (38). Se dice que ahora no son raros en Francia los hallazgos *in vivo* de hasta 1.000 µg/ml. (39-40). Recientemente se han

encontrado en Dinamarca cepas resistentes a más de 2.000 $\mu\text{g/ml}$. (34). En las investigaciones danesas, se observó una correlación negativa entre la resistencia a la penicilina y a la estreptomina en las cepas de 1944, si bien en las cepas de 1957 la correlación de dichas resistencias fue positiva. Es probable que la resistencia a la estreptomina por parte del gonococo se desarrolle más rápidamente que la resistencia a la penicilina.

Hasta el momento, los gonococos no han mostrado resistencia alguna a las drogas del grupo de la tetraciclina o a la docena de otros antibióticos que, subsiguientemente, han resultado ser gonococidas en mayor o menor grado, entre ellos la eritromicina, el cloranfenicol, la carbomicina, la neomicina, la bacitracina, la polimixina B, la espiramicina, la oleandomicina y la canamicina.

Aunque se facilite el tratamiento del paciente clínico individual con nuevos antibióticos eficaces a medida que los mismos vayan apareciendo, es difícil que este procedimiento resuelva el problema del control de la blenorragia, que es fundamentalmente epidemiológico. La dificultad principal estriba en el descubrimiento de

casos, diagnóstico y tratamiento de gran parte del reservorio infeccioso, dentro del brevísimo período de incubación de la enfermedad. Los medios apropiados para lograrlo serían complejos y muy costosos. En algunos países, se ha intentado aplicar procedimientos de zonas de operaciones epidemiológicas aceleradas, y pruebas en grupos; sin embargo, hay muchos países donde la ley no permite dichos procedimientos. Tal vez resultaría más conveniente hacer investigaciones complementarias a fondo sobre la estructura antigénica de los gonococos y la inmunología de la blenorragia, que, además, podrían dar lugar a pruebas sensibles de diagnóstico y a que se encontrara un agente inmunizador útil para el control de la enfermedad allí donde puedan localizarse grandes reservorios de infección. Es, asimismo, necesaria la investigación de laboratorio, clínica y epidemiológica, de las uretritis no gonocócicas. Y hasta que se pueda disponer de un conocimiento fundamental de la resistencia microbiana a las drogas, este problema seguirá siendo causa de perturbación en la terapéutica antibiótica.

REFERENCIAS

- (1) Guthe, T.: *Bull. Wld. Health Org.*, 19:405, 1958.
- (2) Organización Mundial de la Salud, Comité de Expertos en Enfermedades Venéreas y Treponematosis. Organización Mundial de la Salud, *Serie de Informes Técnicos*, No. 190, 1960.
- (3) Gisslén, H.; Hellgren, L., y Starck, V.: *Bull. Wld. Health Org.*, 24:367-371, 1961.
- (4) Willcox, R. R.: *Bull. Wld. Health Org.*, 19:569, 1958.
- (5) King, A. J., y Wisdom, A. R.: *Roy. Soc. Health Jour.*, 80:32, 1960.
- (6) King, A. J., y Nicol, C. S.: *Bull. Wld. Health Org.*, 24:373-384, 1961.
- (7) Wesener, G.; Panschow, T., y Zimmermann, A.: *Zbl. Haut-u. Geschl.-Kr.*, 15:326, 1953.
- (8) Lodin, A.: *Acta derm.-venereol. (Stockh.)*, 36:502, 1956.
- (9) Härö, A. S., y Pättälä, A.: *Brit. Jour. Vener. Dis.*, 33:70, 1957.
- (10) Carpenter, C. M.: *Bull. Wld. Health Org.*, 24:321-326, 1961.
- (11) Mahoney, J. F.; Van Slyke, C. J.; Cutler, J. C., y Blum, H. L.: *Am. Jour. Syph.*, 30:1, 1946.
- (12) Gentile, H.; Lodin, A., y Rosengren, S.: *Acta derm.-venereol. (Stockh.)*, (en prensa), 1961.
- (13) Willecox, R. R., y Guthe, T.: *Bull. Wld. Health Org.*, 16:1033, 1957.
- (14) Chiarenza, A.: *G. ital. Derm. Sif.*, 95: No. 4, 381, 1954.
- (15) Willecox, R. R.: *Bull. Wld. Health Org.*, 24:307-319, 1961.
- (16) Martres, M.; Bonjean, M., Phillip, H.: *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.*, 66:418, 1959.
- (17) Hughes, R. P., y Carpenter, C. M.: *Am. Jour. Syph.*, 32:265, 1948.
- (18) Deacon, W. E.; Peacock, W. L.; Freeman, E. M., Harris, A., y Bunch, W.: *Pub. Health Rep. (Wash.)*, 75:125, 1960.

- (19) Stuart, R. D.: *Glasg. Med. Jour.*, 27:131, 1946.
- (20) Deacon, W. E.: *Bull. Wld. Health Org.*, 24:349-355, 1961.
- (21) Tauber, H., y Russell, H.: *Bull. Wld. Health Org.*, 24:385-386, 1961.
- (22) Thayer, J. D.; Field, F. W.; Perry, M. I.; Martin, J. E., y Garson, W., *Bull. Wld. Health Org.*, 24:327-331, 1961.
- (23) Lankford, C. E.: *Am. Jour Syph.*, 29:56, 1945.
- (24) Love, B. O., y Finland, M.: *A.M.A. Arch. Intern. Med.*, 95:66, 1955.
- (25) Romansky, M. J., y Robin, E. V. D., *Am. Jour. Syph.*, 31:271, 1947.
- (26) Marcuse, K., Hussels, H.: *Derm. Wschr.*, 130:1031, 1954.
- (27) Schümmer, H., y Hubbes, A.: *Hautarzt*, 2:500, 1951.
- (28) Thayer, J. D., Field, F. W., Magnuson, H. J., y Garson, W.: *Antibiot. Chemother.*, 7:306, 1957.
- (29) Röckl, H.: *Münch. Med. Wschr.*, 101:708, 1959.
- (30) Thayer, J. D. (Comunicación personal).
- (31) Cradock-Watson, J. E.; Schooter, R. A., y Nicol, C. S.: *Brit. Med. Jour.*, 1:1091, 1958.
- (32) Curtis, F. R., y Wilkinson, A. E.: *Brit. Jour. Vener. Dis.*, 34:70, 1958.
- (33) Bjornstad, R. T., Noreik, K.: *T. Norske Laegeforen.*, 79:1167, 1959.
- (34) Reyn, A., y Bentzon, M. W.: *Bull. Wld. Health Org.*, 24:333-342, 1961.
- (35) Bahn, J. M.; Ackerman, H., y Carpenter, C. M.: *Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.)* 58:21, 1945.
- (36) Reyn, A.; Korner, B., y Bentzon, M. W.: *Brit. Jour. Vener. Dis.*, 34:227, 1958.
- (37) Hirsch, H. A., Finland, M.: *Am. Jour. Med. Sci.*, 239:41, 1960.
- (38) Miller, E. P., y Bahnhof, M.: *Jour. Am. Med. Ass.*, 130:485, 1946.
- (39) Durel, P., y Siboulet, A.: *Traitement des suppurations uréthro-génitales et de leurs complications chez l'homme et chez la femme*, Paris, Doin, p. 70, 1959.
- (40) Durel, P.; Roiron, V., y Delouche, L.: *Bull. Wld. Health Org.*, 24:343-348, 1961.