Hospital de Niños Manuel Arriarán.
Sección Medicina del Prof. E. Cienfuegos
Policlínica de Lúes.

PENICILINA AMBULATORIA EN LÚES INFANTIL

(sola o asociada a otras drogas).

Por el Dr. ALFREDO DABANCENS L.

Desde hace 2 años 8 meses estamos procurando determinar la eficacia clínica de la penicilina —usada en forma ambulatoria— en el tratamiento específico de los niños atendidos en la Policlínica de Lúes del Hospital Manuel Arriarán.

En una anterior comunicación¹ dimos cuenta de nuestras primeras 17 observaciones y concluíamos que los resultados cercanos podían considerarse alentadores, pero que los a largo plazo estaban por verse.

Desde entonces hasta el presente hemos reunido otras 21 observaciones en dicha Policlínica y 3 más en clientela particular, con lo que llegamos a un total de 41 casos, cuyo análisis de conjunto es el tema del presente trabajo.

Todos los enfermos presentaban una lúes evidente y el diagnóstico no ofrecía duda alguna, tanto por los antecedentes personales como por la sintomatología clínica, serológica o radiológica y a veces también por los exámenes de fondo de ojos y de ultramicroscopía o tinción de frotis de lesiones cutáneo-mucosas positivos para *T. pallidum*.

La mayoría de las lúes eran congénitas (36), pero hubo también 2 lúes transmitidas por hemoterapia y 3 adquiridas, de las cuales 1 por vía genital y 2 por vía bucal.

De los 41 casos, 23 corresponden al sexo femenino y 18 al masculino, lo que no tiene mayor importancia.

Respecto a la edad, 24 de los niños eran menores de 3 meses; 3 tenían entre 3 y 6 meses; 6 fluctuaban entre 6 meses y 2 años y, finalmente, 8 eran mayores de 2 años.

Entre los 41 casos hubo 8 fallecidos (19,7 %), de los cuales 2 fallecieron una semana después de iniciado el tratamiento, uno a los 17 días, uno a los 30 días, uno a los 46 días, uno a los 3 meses, y los 2 restantes a los 11 y 12 meses después. Vale la pena hacer resaltar esto último, o sea, que 2 de los fallecidos murieron cerca de 1 año después de una cura ambulatoria con penicilina. Uno de ellos presentó, junto a la mejoría clínica, un descenso del Kahn cuantitativo desde 120 U. a 2 U. en 30 días; después se perdió del servicio y más tarde supimos que había muerto, al parecer contagiado por su madre, quien falleció de tuberculosis 4 meses antes que el niño. El otro paciente estaba clínica y serológicamente sano de su lúes con tres serocontroles negativos a los 60, 150 y 270 días y con un peso que había subido desde 2,050 grs. a 8 kilos. Falleció de trastorno nutricional agudo.

En ninguno de los 8 fallecidos hubo autopsia, puesto que se trataba de enfermos no hospitalizados. En 4 casos consideramos que la causa probable de muerte fué toxicosis, en 1 caso posible tuberculosis y en los 3 casos restantes no supimos a qué atribuir el deceso, pues en el período en que éste se produjo, los enfermos no estuvieron en contacto con el servicio.

Ninguno de los 41 pacientes presentó síntomas de intolerancia por la penicilina; uno que otro acusó —según las madres— reacción febril moderada; uno que otro tuvo malestar general, cefalea o llanto análogos a los que representan los niños después de las inyecciones arsenicales. Hayan sido estas reacciones de Herxheimer o no, no podríamos establecerla.

Según la "Veterans Administration" de Washington², la más común de las reacciones de la penicilina es la de Herxheimer (shock terapéutico), que se manifiesta generalmente por fiebre durante las primeras 24 horas del tratamiento y a menudo se acompaña de agravación de las lesiones sifilíticas y de síntomas tales como cefalea, "malestar, escalofrío y debilidad".

"Esta reacción debe ser considerada como favorable, puesto que se piensa que sea debida a la brusca y masiva destrucción de treponemas en las lesiones sifilíticas y en el torrente sanguíneo. Es observada con mayor frecuencia en la lúes primaria y secundaria. La reacción de Herxheimer no constituye motivo para la interrupción o postergación de la terapia penicilínica. Desaparece, espontáneamente, por lo

general dentro de 24 a 36 horas, a pesar de la continuación del tratamiento y requiere apenas medicación sintomática como codeína y ácido acetil salicílico".

"Otras reacciones menores frecuentemente observadas son: fiebre secundaria leve o moderada, que aparece hacia el final del tratamiento y que termina poco después de cesado éste; urticaria y otras erupciones cutáneas menores; prurito generalizado sin erupción, herpes labial y genital y síntomas gastro-intestinales leves. Ninguna de estas reacciones podría ser considerada como causa suficiente para la interrupción del tratamiento, con la posible excepción de la urticaria severa o el edema angioneurótico, que comprometiese la parte alta del aparato respiratorio".

En nuestros enfermos no hemos visto nunca esta clase de reacciones angioneuróticas, de modo que no creemos que ninguno de los fallecimientos pudiera ser relacionado con la penicilina, en cambio, nos parece probable que en varios de ellos deben haber influido en forma directa o indirecta las lesiones orgánicas producidas por la lúes misma.

De los 33 casos restantes hay 5 irregulares, a saber: 1 no terminó su cura penicilínica y 4 después de terminada no han acudido a controlarse en la forma solicitada, son, por lo tanto, observaciones incompletas que debemos poner a un lado, dejando constancia, eso sí, de que las manifestaciones clínicas desaparecieron rápidamente en los 4 tratados; incluso en 1 de ellos las reginas bajaron desde 320. U. a 1 U. en 4 meses y todos se encuentran vivos en la actualidad, según han informado la visitadora o la enfermera del servicio.

Nos queda entonces un saldo útil de 28 observaciones regulares que vamos a analizar a continuación, dividiéndolas en 2 grupos descriptivos, pero de ningún modo comparativos, porque son heterogéneos.

1er. grupo: Tratados con penicilina ambulatoria sola.

Son 6 observaciones de lúes reciente (5 congénitas y 1 adquirida), en que el tratamiento consistió exclusivamente en inyecciones intramusculares de penicilina sódica en solución de suero fisiológico en una sola dosis diaria, repetida hasta enterar alrededor de 100,000 U. por kgr. de peso en la dosis total.

Todos estos enfermos mostraron una regresión gradual de sus síntomas clínicos, radiológicos y serológicos y se han

mantenido sanos de su lúes a través de un período de observación, que varía entre 18 y 32 meses (2 años 8 meses).

Cabe hacer resaltar el hecho de que uno de estos niños era un prematuro que llegó a la Policlínica con un peso de 1.950 grs. a la edad de 2 meses y que actualmente pesa 10.550 grs. a la edad de 2 años. Otro de los casos de este grupo corresponde a una niña de 12 años de edad, con una lúes adquirida reciente en período secundario. A pesar de que, por razones que no son del caso comentar, sólo recibió 1.200.000 U. de penicilina ambulatoria, las lesiones visibles desaparecieron al cabo de pocas semanas y las reaginas bajaron en 150 días desde 120 U. a 3 U. Al año justo de haber recibido su tratamiento incompleto, dió a luz a una niña clínicamente sana, la que en la actualidad tiene 1 año de edad y presenta todas las características de la eutrofia. La serología de la pequeña madre es ahora Kahn standard negativo, Kahn presuntivo positivo débil; serología que en sí no indica actividad y que, a nuestro juicio, tiene mucho menos significación que la eutrofia del vástago; pero en todo caso, por razones de seguridad frente a la insuficiencia del tratamiento ya aludido, hemos resuelto hacerle a la madre una cura de consolidación con bismuto y mercurio.

Los otros 5 pacientes de este grupo presentan serología totalmente negativa y se desarrollan en buenas condiciones generales, pero de todos modos los mantenemos en observación.

En nuestra opinión, estos 6 casos clínicos apoyan la tesis sustentada por los ingleses T. R. Lloyd Jones y F. Gordon Maitland³, quienes en junio de 1945 decían: "Hasta el momento se ha tenido como esencial la suposición de que una determinada concentración de penicilina debe ser mantenida en la sangre con el objeto de asegurar efectos satisfactorios. Sin embargo, a juzgar por los resultados clínicos, dicha suposición no es siempre necesariamente aplicable".

Nuestros 6 casos clínicos refuerzan también las investigaciones experimentales de Harry Eagle⁴, quien declara en febrero de 1948: "Los niveles de penicilina en la sangre pueden caer temporalmente por debajo de aquéllos que son bactericidas *in vitro*, sin perjudicar el resultado del tratamiento". El tiempo de división del *T. pallidum* en conejos ha sido estimado en unas 30 horas. En relación con esta baja frecuencia de multiplicación, cuando los conejos sífilíticos fueron tratados intramuscularmente con 16 dosis de penicilina en solución acuosa, se encontró que había

sólo pequeña diferencia en la actividad terapéutica de la droga, ya fuera ésta administrada cada 4 horas, cada 12 ó aún cada 24 horas".

"Si una dosificación mínima de 250 U./kgr. produce un nivel sanguíneo medible (0,03 U.) en los conejos por un período de menos de 2 horas, esto significa que cuando era administrada sólo una vez al día, por lo menos durante 20 de las 24 horas la sangre y los tejidos contenían insignificantes y probablemente inefectivas concentraciones de penicilina. No obstante, los organismos sobrevivientes se multiplicaban tan lentamente, que aun en estas 20 horas libres de penicilina había una multiplicación insuficiente para afectar la actividad terapéutica de la precedente inyección de penicilina".

Nosotros no hicimos investigación de penicilinemia en nuestros enfermitos, pero pensamos que los resultados obtenidos indican que deben de haber existido niveles útiles en la sangre durante un tiempo suficiente para anonadar la multiplicación de las treponemas y lograr la curación observada.

2º grupo: Tratados con penicilina ambulatoria y otras drogas.

Son 22 observaciones, de las cuales 1 corresponde a lúes transmitida, 2 a lúes adquirida (recientes las 3), 16 a lúes congénita reciente y a 3 lúes congénita antigua. En todas ellas el tratamiento consistió en penicilina ambulatoria más otro medicamento antisifilítico.

Resolvimos usar la penicilina en asociación con otra droga, en virtud del viejo axioma que rige la terapéutica anti-luética, según el cual el llamado tratamiento específico para que resulte verdaderamente eficaz, debe ser plurimedamentoso⁵. Este axioma, que es clásico, tiene sus fundamentos, por una parte, en el conocido acostumbamiento del treponema a una misma sustancia química y, por otra parte, en el fenómeno de sinergismo que suelen demostrar las drogas cuando dos o más de ellas se usan asociados, ya sea simultánea o sucesivamente.

Escogimos de preferencia el oxiasolán (clorhidrato de oxi-meta-amino para hidroxifenilarsina) del Instituto Bacteriológico de Chile, por tratarse de un medicamento a nuestro alcance, que ya manejábamos desde 1945 y que, según nos parece, es hoy día, después de la penicilina, uno de los que reúnen la mayor eficacia con la menor toxicidad.

De los 22 casos, en 20 usamos la penicilina como medicación inicial y el oxiarsolán como medicación consecutiva; en cambio, en 2 observaciones la precedencia fué inversa.

La penicilina se usó siempre en solución fisiológica (últimamente penicilina G. cristalizada) y en inyección única intramuscular cada 24 horas de más o menos 10,000 U. por kgr. de peso, repetida hasta enterar unas 100,000 U. por kgr., o sea, una serie de 10 días. El oxiarsolán se usó a continuación disuelto en agua bidestilada, en concentración de 1 % y en dosis de 1 mgr. por kgr., repetida cada 3-4 días, hasta enterar un mínimo de 10 mgrs. por kgr. y por cura, o sea, una serie aproximada de 5 semanas. En los lactantes y niños pequeños se usó por vía intramuscular, en cambio, en los mayores de 5 años fué usada la vía endovenosa.

El tiempo de observación de los enfermos de este grupo varía entre algunas semanas, para los 2 últimos tratados, hasta 2 años 8 meses para el más antiguo, con un promedio de 490 días, o sea, 1 año 4 meses de control.

Los resultados clínicos han sido muy satisfactorios y puede decirse que como la mayoría de los enfermos recibió su cura de ataque con penicilina, el blanqueo y regresión de los síntomas fué notable ya durante dicha cura y se completó la curación objetiva y serológica con la serie medicamentosa consecutiva.

Los resultados serológicos son los siguientes:

Serología negativa después de la cura mixta	8 casos
Serología positiva después de la cura mixta	12 "
Casos pendientes hasta la fecha	2 "

Debemos hacer presente que de los 12 casos que figuran con serología positiva inmediatamente después de la cura mixta, con toda seguridad la gran mayoría de ellos habría virado a la negatividad con sólo esperar algún tiempo, pues las reaginas mostraban franca disminución. Sin embargo, en nuestro deseo de darles el máximo de oportunidad de curación, les hicimos una segunda cura medicamentosa, sin penicilina, con los resultados siguientes:

Serología negativa después de la segunda cura medicamentosa	8 casos
Serología positiva después de la segunda cura medicamentosa	2 "
Casos pendientes hasta la fecha	2 "

Los 2 casos sero-resistentes después de la segunda cura, corresponden ambos a lúes congénita tardía en 2 niñas de 8 y 14 años de edad, afectadas una de queratitis parenquimatosa y sinovitis de Clutton y la otra de corticalitis de la tibia, en cuyas historias no figura ningún tratamiento específico anterior.

Tenemos hasta aquí un solo caso de recidiva cutáneo mucosa y lo atribuimos a tratamiento deficiente. En efecto, se trata de una niña luética seropositiva + + + +, que a los 2 meses 10 días de edad pesaba 4,950 grs. e inició cura con penicilina, llegando sólo a 200,000 U., dosis que, por lo que se ha venido a saber más tarde, debe considerarse insuficiente. Esta niña fué aumentando sus títulos serológicos de 20 U. a 60 U., razón por la cual, a los 5 meses de observación, inició una cura intensa con oxiarsolán y que llegó a 30 mgrs. por kgr. de peso, no obstante esto, después de 6 meses de descanso presentó una recidiva cutáneo mucosa, en la que los frotos demostraron *T. pallidum*. La serología había bajado a 3 U. Está actualmente de nuevo con oxiarsolán y sus lesiones se han borrado.

Comentario general.

En esta segunda comunicación referente a penicilina ambulatoria en sífilis infantil, estamos aún muy lejos de presentar conclusiones definitivas. Tal como dice Leslie Paxtor Barker⁶, en mayo del presente año: "Es innecesario decir que aun con esta fecha la terapia penicilínica es demasiado nueva y las comprobaciones sobre el particular demasiado limitadas todavía para permitir ninguna determinación exacta sobre la eficacia final de la droga. Particularmente es esto cierto en el campo de la lúes congénita.

Nos limitaremos entonces simplemente a comentar lo que hemos visto hasta aquí:

Con la penicilina ambulatoria la mayoría de las lesiones y manifestaciones patológicas fué evidente en todos los casos, aun en los fallecidos.

El tiempo que tardó la mejoría fué variable de un enfermo a otro, lo que es natural, pues, como se recordará, unos eran lactantes pequeños, otros eran niños mayores: unos tenían lúes congénita, otros adquirida, otros transmitida.

Podemos decir que, en los casos de lúes congénita, nos pareció observar que mientras mayor era la edad del enfermo, menor rapidez de acción solía evidenciar el trata-

miento con penicilina sola, lo que consideramos lógico, ya que a mayor edad del paciente más antigua viene a ser la lúes congénita. Sobre este particular la "Veterans administration" de Washington ya citada, al referirse al tratamiento penicilínico de adultos afectados de lúes congénita, en especial con queratitis parenquimatosa y lesiones terciarias establece: "que la respuesta es variable, rara vez rápida y completa y que la terapéutica coadyuvante con compuestos arsenicales y bismúticos y con hipertermia, suele ser necesaria para obtener una respuesta satisfactoria".

No nos pareció lo mismo en los casos de lúes transmitida, ni en los de lúes adquirida. Así, estos últimos, aunque fueron los 3 de mayor edad de toda la serie (12-15 y 16 años), sufrían de una lúes muy reciente (una primaria y 2 secundarias) y el resultado de la penicilina ambulatoria fué en ellos bastante satisfactoria.

Tenemos la impresión de que en el conjunto de nuestros enfermos el uso de penicilina, ya sea sola o asociada, redujo el tiempo de curación de la lúes acerca de un tercio del que estábamos acostumbrados a superar con el método antiguo de arsénico, bismuto y mercurio o yodo.

Según lo que pudimos ver, lo más precoz fué el blanqueo de las lesiones cutáneo-mucosas y la desaparición de la pseudoparálisis de Parrot, mejoría espectacular, que a menudo se logró aún antes de terminar la serie de 8-10 días de penicilina.

En seguida registramos la mejoría de las lesiones óseas radiológicas en un período aproximado de 3 meses. Luego después asistimos a la lenta disminución del hígado y del bazo, órgano este último que a veces tardó bastante en dejar de palparse y, finalmente, comprobamos la desaparición gradual de las reaginas serológicas en un plazo variable de 3 a 10 meses.

El estado nutritivo de los niños no se vió directamente mejorado bajo la influencia del tratamiento penicilínico, habiendo sido necesarios todas las medidas higiénico-dietéticas para vencer la fácil inclinación del luético hacia la distrofia. Nuestra impresión ya anticipada en la comunicación anterior acerca de que el tratamiento arsenical influiría favorablemente el progreso ponderal de los niños luéticos, parece reforzarse a medida que vamos aumentando el número de enfermos atendidos.

Respecto a la curación absoluta de la sífilis es, sin duda, muy fundada la afirmación del Profesor H. Gougerot, del

Hospital Saint Louis⁷, en el sentido de "que no disponemos en la actualidad de una prueba segura de curación", pero nos parece que para los fines prácticos de nuestro trabajo profesional, podemos tomar como criterio de curación la evidencia de inactividad clínica y serológica durante un período de 5 años a lo menos.

Nuestros enfermitos han demostrado una curación aparente a través de un tiempo máximo de 2 años 8 meses. Tendremos que esperar, por lo tanto, un buen tiempo más para declararlos definitivamente sanos.

Ahora bien, como esta espera sería igual con cualquier otro método de tratamiento (siempre que hubiera llegado al mismo resultado), creemos que mientras tanto se puede, por lo menos, invocar en favor de la penicilina ambulatoria la circunstancia de contribuir favorablemente a la economía del Hospital, reduciendo muchísimo los costos del tratamiento y, además, la de ayudar y propender al bienestar de los enfermitos, ya que no los aparta de su habitual sistema de vida y alimentación —que muchas veces es el pecho materno—, ni los sustrae del medio familiar al que los niños son tan justamente apegados.

Resumen.

Es una segunda comunicación que comprende 41 observaciones de lúes infantil (congénita: 36; transmitida: 2; adquirida: 3), todas seropositivas y muchas con *T. pallidum* en ultra o en frotos teñidos.

Hubo 8 fallecidos (sin autopsia) y 5 irregulares.

Seis casos fueron tratados exclusivamente con penicilina sódica en solución fisiológica en dosis única cada 24 horas, repetida hasta completar unas 100,000 U. por kgr. como dosis total. Veintidós casos recibieron, además, otra droga antiluéica, en especial oxiarsolán (clorhidrato de oxi-meta-amino para-hidroxifenil-arsina).

En todos los enfermos se observó evidente mejoría de las lesiones y manifestaciones específicas.

El tiempo de mejoría se redujo, en general, a un tercio del habitual, con métodos no penicilínicos.

Hubo un solo caso de recidiva cutáneo-mucosa atribuible a tratamiento deficiente.

El tiempo máximo de observación alcanza a 32 meses. Los enfermos siguen bajo control.

Summary.

This is a second report on 41 cases of infantile syphilis (congenital: 36; transmitted: 2; acquired: 3), all with a positive serologic test and in many a direct visualization of the spirochaete by dark field or smear was obtained.

Eight died without a post mortem examination and 5 other ones have been followed up irregularly.

Six cases were treated only with sodium penicillin given in a single dose every 24 hours until a total dose of 100,000 units per kilo of body weight had been reached. Twenty two cases received also an other antiluetic drug, chiefly "oxiarsolan" (the chloride salt of oxi-meta-amino-para-hidroxiphenol arsine).

In all patients a marked improvement of the specific lesions was evidenced.

The period of recovery was generally reduced to a third of that observed when other methods are used.

There was only one case of a muco-cutaneous relapse, attributable to insufficient treatment.

The longest period of observation reaches 32 months. The patients are still being followed.

Bibliografía.

- 1.—DABANCENS, A. — Tratamiento ambulatorio de la lúes infantil con penicilina. *Rev. Ch. Ped.* 17: 752, 1946.
- 2.—VETERANS ADMINISTRATION, Washington D. C. The management of syphilis. *J. A. M. A.* 134: 1535, 1947.
- 3.—LLOYD JONES, T. R. MAITLAND y F. GORDON. — Ambulatory Treatment of Early syphilitic infection with Penicillin. *British J. of Venereal Diseases*, 21: 65, 1945.
- 4.—HARRY EAGLE. — Speculations as to the Therapeutic significance of the Penicillin Blood Level. *Annals of Internal Medicine*, 28: 260, 1948.
- 5.—SEZARY, A. — Le traitement de la Syphilis. Masson et Cie. Edit. Paris, 1937.
- 6.—LESLIE PAXTON BARKER. — An evaluation of the Penicillin Treatment in Early Congenital syphilis. *J. of Pediatrics* 32: 516, 1948.
- 7.—GOUGEROT, H.; SEZARY, A. et Collab. — Les méthodes actuelles de Traitement de la syphilis. L'expansion scientifique française. Edit. Paris, 1947.