

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

- La penicilinoterapia en la Parálisis General Progresiva -

Tesis de Doctorado

de:

Santiago Gregorio Molinari

- Año 1949 -

AUTORIDADES DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

Rector:

Prof. Dr. Carlos I. Rivas

Secretario General:

Prof. Dr. Víctor M. Arroyo

Pro-Secretario General:

Dr. Enrique I. Rossi

- - - -

AUTORIDADES DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

Decano:

Dr. Julio H. Lyonnet

Vice Decano:

Dr. Hernán D. González

Secretario:

Dr. Héctor J. Basso

Pro-Secretario:

Sr. Mafael G. Rosa

CONSEJO DIRECTIVO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

CONSEJEROS TITULARES

Prof. Titular Dr. Diego M. Argüello  
" " " Inocencio F. Canesyri  
" " " Roberto Gandolfo Herrera  
" " " Hernán D. González  
" " " Luis Irigoyen  
" " " ~~Julio H. Eyonnet~~  
" " " Rómulo R. Lambre  
" Adjunto " Víctor A. E. Bach  
" " " José F. Morano Brandi  
" " " Enrique A. Votta  
" " " Herminio L. Zatti

CONSEJEROS SUBSTITUTOS

Prof. Titular Dr. Carlos V. Carreño  
" " " Pascual R. Cervini  
" " " Alberto Gascón  
" " " Julio R. Obiglio  
" " " Rodolfo Rossi  
" Adjunto " Victorio Nacif  
" " " Ramón Tau  
" " " Emilio E. Tolosa  
" " " Manuel M. Torres

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

PROFESORES HONORARIOS

Dr. Ameghino Arturo

" Rophille Carlos

" Greco Nicolás V.-

" Soto Mario L.

PROFESORES TITULARES

Dr. Argüello Diego M.- Cl. Oftalmológica

" Baldassarre Enrique C.- F.F. y T. Terapéutica

" Bianchi Andrés E.- Anatomía y F. Patológicas

" Caeiro José A.- Patología Quirúrgica

" Canestri Inocencio F.- Medicina Operatoria

" Carratalá Rogelio.- Toxicología

" Carreño Carlos V.- Higiene y M. Social

" Cervini Pascual R.- Pediatría y Puericultura

" Corazzi Eduardo S.- Patología Médica

" Christmann Federico E.- Cl. Quirúrgica

" D'Ovidio Francisco R.- Pat. y Cl. de la Tuberculosis

" Errecart Pedro L.- Cl. Otorrinolaringológica

*Echave Dionisio - Química Biológica*

" Floriani Carlos.- Parasitología

" Gandolfo Herrera Roberto.- Cl. Ginecológica

" Girardi Valentín C.- Ortopedia y Traumatología

" González Hernán D.- Cl. de Enf. Infecciosas y P, ~~Q~~.

" Gascón Alberto.- Fisiología

" Irigoyen Luis.- Embriología e H. Normal

" Lambre Rómulo R.- Anatomía Descriptiva

*INTERINO*

- Dr. Loudet Osvaldo.- Cl. Psiquiátrica
- " Lyonnet Julio H.- Anatomía Topográfica
- " Maciel Crespo Fidel A.- Semiología y Cl. Proped.
- " Manso Soto Alberto E.- Microbiología
- " Martínez Diego J.J.- Patología Médica
- " Mazzei Egidio S.- Cl. Médica
- " Montenegro Antonio.- Cl. Genitourrológica
- " Monteverde Victorio.- Cl. Obstétrica N.P.
- " Obiglio Julio R.- Medicina Legal
- " Othaz Ernesto L.- Cl. Dermatosifilográfica
- " Rivas Carlos I.- Cl. Quirúrgica Ira. cátedra
- " Rossi Rodolfo.- Clínica Médica
- " Sepich Marcelino J.- Cl. Neurológica
- " Stoppani Andrés O.M.- Química Biológica
- " Uslenghi José P.- Radiología y Fisioterapia

PROFESORES ADJUNTOS

- Dr. Aguilar Giraldes Diego J.- Cl. Pediatría y Pueric.
- " Acevedo Benigno S.- Química Biológica
- " Andrieu Luciano M.- Clínica Médica
- " Bach Víctor Eduardo.- Clínica Quirúrgica
- " Baglietto Luis A.- Medicina Operatoria
- " Baila Mario Raúl.- Clínica Médica
- " Bellingi José .- Pat. y Cl. de la Tuberculosis
- " Bigatti Alberto.- Cl. Dermatosifilográfica
- " Briasco Flavio J.- Cl. Pediatría y Pueric.
- " Calzetta Raúl V.- Semiología y Cl. Proped.
- " Carri Enrique L.- Parasitología

- Dr. Castedo César.- Clínica Neurológica
- " Castillo Odena Isidro.- Ortopedia y Traumatología
- " Castelli Natalio.- Cl. Genitourrológica
- " Ciafardo Roberto.- Cl. Psiquiátrica
- " Conti Alcides L.- Cl. Dermatosifilográfica
- " Correa Bustos Horacio.- Cl. Oftalmológica
- " Curcio Francisco I.- Cl. Neurológica
- " Chescotta Néstor A.- Anatomía Descriptiva
- " Dal Lago Héctor.- Ortopedia y Traumatología
- " De Lena Rogelio E.A.- Higiene y M. Social
- " Dragonetti Arturo R.- Higiene y M. Social
- " Dussaut Alejandro.- Medicina Operatoria
- " Echave Dionisio.- Química Biológica
- " Fernández Audicio Julio César.- Cl. Ginecológica
- " Fuertes Federico.- Cl. de Enf. Infecciosas y P. T.
- " García Olivera Miguel Angel.- Medicina Legal
- " Garibotto Román C.- Patología Médica
- " Giglio Irma C. de.- Cl. Oftalmológica
- " Giroto Rodolfo.- Cl. Genitourrológica
- " Gottuso Guillermo O.- Cl. Neurológica
- " Guixa Héctor Lucio.- Cl. Ginecológica
- " Ingratta Ricardo N.- Cl. Obstétrica
- " Lascano Eduardo Florencio.- Anatomía y F. Patológicas
- " Logascio Juan .- Patología Médica
- " Loza ~~Federico S.~~ <sup>Julió César</sup> ~~Clínica Médica~~ *Higiene y M. Social*
- " ~~Lozano Federico S.~~ *Cl. Médica*
- " Manguel Mauricio.- Clínica Médica
- " Marini Luis C.- Microbiología

- Dr. Martínez Joaquín D.D.- Semiología y Cl. Proped.
- " Matusevich José.- Cl. Otorrinolaringológica
- " Meilij Elías .- Pat. y Cl. de la Tuberculosis
- " Michelini Raúl T.- Cl. Quirúrgica Cátedra IIa.
- " Morano Brandi José Francisco.- Cl. Pediátrica y Pueric.
- " Moreda Julio H.- Radiología y Fisioterapia
- " Nacif Victorio.- Radiología y Fisioterapia
- " Naveiro Rodolfo.- Patología Quirúrgica
- " Negrete Daniel Hugo.- Pat. y Cl. de la Tuberculosis
- " Pereira Roberto F.- Cl. Oftalmológica
- " Prieto Díaz Herberto.- Embriología e H. Normal
- " Penin Raúl Pedro.- Clínica Quirúrgica
- " Prini Abel.- Clínica Otorrinolaringológica
- " Polizza Amleto.- Medicina Operatoria
- " Ruera Juan.- Patología Médica
- " Sánchez Héctor J.- Patología Quirúrgica
- " Taylor Gorostiaga Diego J.†.- Cl. Obstétrica
- " Trinca Saúl T.- Cl. Quirúrgica Cat. IIa.
- † Torres Manuel María del C.- Clínica Obstétrica
- " Tropeano Antonio.- Microbiología
- " Tolosa Emilio.- Cl. Otorrinolaringológica
- " Vanni Edmundo O.F.U.- Semiología y Cl. Proped.
- " Vázquez Pedro C.- Patología Médica
- " Votta Enrique A.- Patología Quirúrgica
- " Tau Ramón.- Semiología y Cl. Propedéutica
- " Zabudovich Salomón.- Clínica Médica
- " Zatti Herminio L.M.- Cl. de Enf. Infecciosas y P. T.



PADRINO DE TESIS

Doctor Francisco I. Curcio

### INTRODUCCION

La casuística comentada en este trabajo corresponde a enfermos de la Sala N° 2 del Hospicio de Melchor Romero, cedida gentilmente por su Jefe el Profesor Adjunto de la Cátedra de Neurología Dr. Francisco I. Curcio, como así mismo parte del material bibliográfico utilizado en el presente trabajo.-

### HISTORIA

En la conferencia pronunciada en el Teatro Español de Madrid el 12 de Junio de 1948 dijo el Dr. Sir Alexander Fleming, (1), que designó con el nombre de Penicilina a una extraordinaria sustancia antibacteriana, elaborada por un moho, un peniciliun de la serie notatum chrysogenum.-

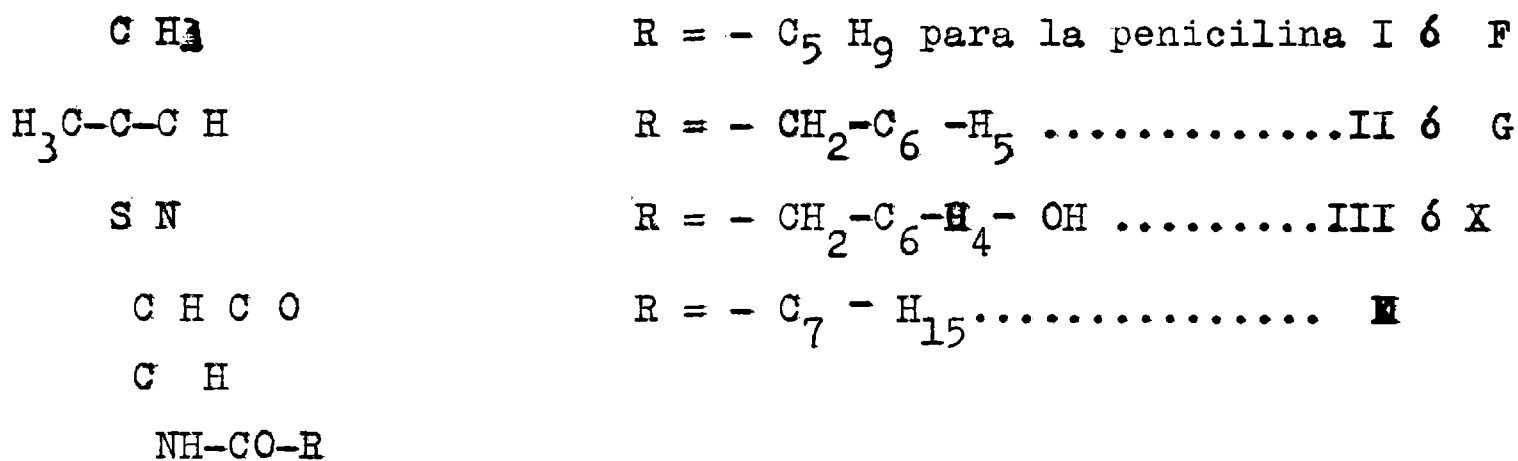
En 1928 observó el Dr. Fleming, que una placa de sus cultivos de estafilococos, se contaminó con un moho, pero lo extraordinario del caso es que las colonias de estafilococos alrededor del moho iban desapareciendo. Esto lo indujo a investigar. (El cultivo original es conservado en el Laboratorio de St. Mary's Hospital). Unas de las primeras experiencias fué realizada después de aislar el moho de la placa original, haciendo un cultivo, y luego práctico sobre él una siembra de diversos microbios. Algunos de estos bacterios crecieron hasta el borde de la colonia del moho, pero la mayoría fué inhibida completamente. Esta observación le reveló que el moho producía una sustancia antibacteriana, difusible y de acción selectiva.

Luego fué cultivado este moho en un medio líquido, y nuevas experiencias le demostraron que algunos microbios no eran afectados por este líquido ensayado siendo por lo contrario

otros inhibidos energicamente. Esto se presentaba muy interesante ya que los microbios influidos más energicamente eran los que más comunmente causan infecciones en nosotros , tales como estafilococos, estreptococos, gonococos y bacilo diftérico.

Este cultivo del moho en medio líquido es hoy día la base de la producción de penicilina.

CONSTITUCION QUIMICA DE LA PENICILINA



En esa fórmula (1) destaca un anillo betalactámico de cuatro miembros. Es a ese anillo al que debe la penicilina su inestabilidad, casi todos los reactivos algo enérgicos destruyen ese anillo quedando inactiva la penicilina.

Los ácidos y alcalis fuertes destruyen la penicilina, así como también lo hacen muchos metales, en especial el cobre.

REACCIONES Y TOXICIDAD DE LA PENICILINA

La sangre humana (1) es capaz de matar un considerable número de bacterias tales como estafilococos, etc, mediante los leucocitos, por lo que si estos leucocitos se destruyen, este poder bactericida de la sangre desaparece. En general los antisépticos de uso corriente hasta el avènement de la penicilina, 1928-29, eran mas destructivos sobre los leucocitos que sobre las bacterias.

La nueva droga resultó ser la primera sustancia descubierta con energica acción letal sobre las bacterias, pero que no ejercía aparentemente acción destructiva sobre los leucocitos.

Durante el curso de tratamiento con penicilina, es posible que aparezcan síntomas de hipersensibilidad que pueden ser urticaria, dermatitis de contacto, dermatitis flictenular, fiebre medicamentosa, reacciones gastrointestinales, eosinofilia, cefalalgia, desfallecimiento, rubefacción, hormigueo testicular, constricción en el pecho, y estados similares a los de la enfermedad del suero. Los síntomas en el sitio de inyección han incluido tromboflebitis, sensibilidad glutea y otros similares.

Fué presentado un informe acerca del acortamiento del tiempo de coagulación de la sangre y coagula no retractil, hallazgos que fueron mayores conforme la concentración de la penicilina aumentaba. La significación clínica de esta observación todavía no es clara.

#### LA UNIDAD DE PENICILINA

En Oxford (1) los investigadores establecieron una unidad que, corresponde a la cantidad que disuelta en 50 centímetros cúbicos de caldo de extracto de carne inhibe al estafilococo empleado en el ensayo. En 1945 fué establecida una unidad internacional que correspondía con la unidad Oxford. En esa época la penicilina II ó G había sido purificada. La unidad internacional es igual a 0,0006 miligramos de penicilina II. Esto quiere decir que 10.000 unidades equivalen a seis miligramos, ó un millón de unidades equivalen a 600 miligramos de penicilina.

MODO DE ACCION

La forma exacta (2) de actuar la penicilina al destruir el T. Pallidum no se conoce todavía. Frazier y Frieden que se han dedicado al estudio de los publicado respecto al mecanismo de su acción, comunican creer que la penicilina actúa principalmente como bactericida y luego muy probablemente, como agente espiroquetida. Los autores precitados, informan sobre los cambios de formas de las espiroquetas en 5 pacientes tratados con penicilina, observaron un aumento relativo en el número de formas alargadas de las espiroquetas. Los aumentos eran progresivos dentro de ciertos límites, hasta que no se pudo hallar mas a los organismos en preparaciones de campo negro. Estas formas alargadas eran menos movibles que las formas cortas y ocasionalmente torcidas en la mitad. Ante esta observación, se preguntan los autores si no se hallan en presencia, en el caso de dichos alargamientos de las espiroquetas, de una indicación de exceso de crecimiento y de división celular más lenta.

Pueden producirse in vitro filtraciones resistentes a la penicilina, de bacterias como el estafilococo, neumococo, estreptococo y gonococo, pero respecto a los organismos espiroquetales se sabe de su adaptabilidad a este agente antibiótico. Tratando de aclarar este problema Tsun y Frazier realizaron estudios in vitro sobre adaptabilidad de cultivos de espiroquetas a unas cantidades crecientes de penicilina. Pretendiendo aumentar la resistencia de las espiroquetas a la penicilina se hallaron ante la dificultad de vencer el lento desarrollo de las mismas. Parece que la penicilina actúa con las espiroquetas pro-

vocando una inhibición de división celular con resultados de alargamientos y muerte precoz de las mismas observadas en cultivos frescos que contienen la droga. Observaciones realizadas con microscopio electrónico revelaron que las formas largas evolucionadas así, después del contacto con la penicilina, perdían sus flagelos. Vemos pues que las bacterias se han hecho penicilinoresistentes en el tubo de ensayo, pero no tenemos evidencia todavía que los organismos espiroquetales se vuelvan resistentes a la penicilina.

Tainter (3) dice que la penicilina aparentemente dificulta el crecimiento de los organismos, interfiriendo con el proceso de división.

Posee una acción débil sobre las esporas y débiles efectos sobre los organismos en la fase de resistencia.

El interrogante de como los microorganismos se vuelven resistentes ante la acción de la penicilina, no ha sido aún contestado en forma satisfactoria. Sugiriendose como conveniente el empleo de dosis efectivas desde el comienzo del tratamiento. Augustine, Weiman y Mc Allister demostraron experimentalmente la acción espiroquetocida de la penicilina. Por otra parte Dunhan y otros, observaron que las cepas de treponemas pueden desarrollar resistencia a esta droga.

Calderon Narvaez dice que hasta el momento no tenemos nada concreto sobre la acción de la penicilina sobre el treponema. Las teorías son discordantes.

#### ABSORCION ELIMINACION Y DISTRIBUCION

La penicilina tiene la particularidad de que por mucha

dosis que se aplique no se intoxica al enfermo, pues como veremos es rapidamente absorvida a la circulaci3n, pero tambien su excreci3n se realiza con rapidez.

Este problema fu3 considerado desde dos puntos de vista; tratando de retrasar la absorci3n de la droga en el sitio de la inyecci3n, y tratando de retrasar la excreci3n por los tubuli renales. Para demorar la absorci3n se emplea, (4) bolsa de hielo en el sitio de la inyecci3n. En la pr3ctica el procedimiento era mas molesto que la aplicaci3n de inyecciones frecuentes. La vasoconstricci3n con adrenalina, no fu3 suficiente para reducir el n3mero de inyecciones.

La aplicaci3n de un torniquete flojo pr3ximo al sitio de la inyecci3n en una pierna y su subsiguiente liberaci3n, retras3 algo la absorci3n pero solo puede ser practicada en hospitalizados.

Administraci3n de penicilina en una mezcla cero-oleosa. (5)

Esta preparaci3n inyectada, libera la penicilina lentamente y as3 la absorci3n se realiza en tiempo mayor, fu3 este m3todo introducido por Romansky y Ritman en los E.E.U.U. en 1945.

La penicilina se dispersa en aceite de cacahüete y cera de abejas la inyecci3n de este preparado puede resultar doloroso.

Respecto a la eliminaci3n del medicamento, muchos intentos se han efectuado para producir una sal de penicilina que no sea tan rapidamente excretada, y ultimamente se prepar3 una combinaci3n de novocaina y penicilina (Procain-penicillium), que es casi insoluble en el agua.

Sabemos que ciertas afecciones renales (1) retardan la

eliminación de la penicilina, y así se observó que un enfermo de esta naturaleza después de aplicarle 15,000 u. la penicilina pudo ser encontrada en sangre después de seis horas, por el contrario con esa misma dosis, no fué hallada antes de las tres horas en la sangre de un enfermo sin lesión renal.

Si se consiguiera retrasar su eliminación por medio de algo que actúe sobre los tubulillos renales, resultaría más eficaz que demorar la absorción, porque significaría que la penicilina que penetra en el torrente sanguíneo permanecería en este durante mayor tiempo, ejerciendo su acción letal sobre las bacterias durante mayor tiempo.

El ácido para-amino-hipúrico retarda la eliminación de la penicilina por los tubulillos renales; pero no ha sido utilizado, por existir la duda de si era inocuo ó no con respecto a las células renales, pues no podemos exponernos a lesionar al riñón por economizar un poco de penicilina.

Más recientemente, otra sustancia química la 4-carboxi- $\theta$  fenil-metamo, sulfonamida (Caronamida) ha sido utilizada para ese mismo fin, diciéndose que es inocua para el riñón aún después de un tratamiento prolongado. Se ha utilizado en gran escala en E.E.U.U. Pero antes de ser aconsejada, debemos estar muy convencidos de que esta droga está desprovista de efectos tóxicos sobre el riñón, pues esto es de vital importancia. Por el momento el autor aconseja los métodos que retrasan la absorción. Los estudios sobre la distribución de la penicilina, (6) demostraron que la sustancia no penetró los hematíes en cantidades significativas. En general la concentración media hallada



en eritrocitos fué menor del 10 por ciento de la concentración plasmática. No se halló penicilina en el líquido céfalo-raquídeo, en la saliva, ni en las lagrimas de personas que la recibieron por vía intravenosa.

#### DOSIFICACION

RAIZISS, (7) experimentó en un número limitado de animales, concluyendo que en los conejos las infecciones sifilíticas curaban aparentemente con 40,000 U.O. de penicilina por kilogramo de peso, durante un período de ocho días, con solución acuosa u oleosa.

Practicando este tratamiento a seres humanos de 60 kilogramos, la dosis total sería de 2,400,000 U. O. Pero sus observaciones le indicaban que las dosis muy grandes de penicilina parecían causar curas más rápidas de las lesiones y talvez tratando de compensar las diferencias entre sífilis de seres humanos y de conejos, el autor aconseja que en el tratamiento total, en un enfermo de 60 kilogramos de peso se empleen 4,800,000 unidades de penicilina.

Dice Fleming, (1) la penicilina debe ser administrada en dosis suficientemente grandes para matar al microbio causante de la infección.

La dosificación de la penicilina ha sido fijada investigando la cantidad de la droga en la sangre en diferentes momentos después de la inyección.

Cuando la penicilina circula en la sangre, es rapidamente excretada por los riñones y para mantener un nivel terapéutico en la sangre es necesario renovar el suministro de medicamento

a intervalos de tiempo mas o menos grandes. Puede tomarse como regla general, que cuanto menor sea la dosis, más rapidamente desaparecerá de la sangre.

No hay uniformidad entre los autores en cuanto a la dosificación, como ya veremos al exponer más adelante los informes clínicos de algunos de ellos.

Se sugiere como deseable el empleo de dosis efectivas desde el principio del tratamiento. No dan resultado los dosajes ineficaces, especialmente los que resultan de una indicación personal.

#### METODOS DE ADMINISTRACION

Rammelkamp y Keefer, (6) administraron penicilina por vía gástrica en cantidades de 10,000 U.O. a 20,000 U.O., la excreción media de la orina fué solo de 8,6 por ciento de la dosis ingerida. La absorción pobre fué atribuida a destrucción de la penicilina por el jugo gástrico. Rammelkamp y Helm, dieron penicilina por vía bucal a dos enfermos de anemia perniciosa y hallaron que la absorción fué mayor que la observada en sujetos normales.

Ellos hallaron que la saliva, la bilis y el jugo intestinal no inactivan la penicilina, pero que el jugo gástrico la destruye especialmente a la temperatura del cuerpo. El ácido clorhídrico, no la pepsina, aparentemente es la causa de esta acción del jugo gástrico.

Cuando se inyectaron subcutaneamente 10.000 U.O. disueltas en suero fisiológico la absorción fué tan lenta que el nivel

del suero rara vez subió a más de vestigios. Después de la inyección intramuscular de 10,000 U.O. La absorción fué mas rápida, pero el nivel del suero no pasó de 0,078 de unidad por c.c..

Dawson y otros demostraron que después de una inyección intramuscular de 40,000 U.O. la concentración sanguínea subía a un máximo de casi una unidad por c.c. en más o menos 10 minutos, este nivel fué mantenido por casi dos horas, después de lo cual bajó en forma gradual, pero probablemente todavía estaba a un nivel efectivo al final de las tres horas. Cuando se administraron 10,000 U.O. por vía intramuscular, el nivel máximo fué mas bajo y al final de dos horas no podía hallarse penicilina en la sangre.

Con una dosis de 15,000 U.O. suministrada por vía intramuscular, (1) se vió que el tener sanguíneo alcanzaba su máximo a los 15'. Se repitió la dosis a los 15' con la esperanza de que se aumentaría en forma escalonada la curva, y que progresaría con cada inyección. Pero se observó que esto ocurre con las dos primeras inyecciones, y luego la curva tiende a hacerse horizontal y no sube más. Esto indica que después de la segunda inyección el ritmo de la excreción se compensaba con el ritmo de la absorción y que era imposible alcanzar un nivel alto con este procedimiento. Si deseamos mantener un nivel terapéutico en la sangre, es más económico usar pequeñas dosis, inyectadas frecuentemente, que dosis mayores a intervalos mayores. El límite de las pequeñas y frecuentes dosis lo constituye el suministro por el Murphy.

Con la inyección intravenosa la subida del nivel sanguíneo

es brusco, y luego desciende rápidamente. Cuando la inyección se hace intramuscular o subcutánea el nivel sanguíneo no sube tan rápidamente, además nunca es tan elevado. El nivel se mantiene un corto período y luego desciende rápidamente. Es interesante anotar que dentro de los 10' ó 15' después de aplicada la inyección subcutánea ó intramuscular se alcanza en sangre el nivel máximo, de ahí pues, que se gana poco con la inyección intravenosa. Ahora, si aplicamos la penicilina intravenosa con el Murphy, el tenor en sangre permanece constante, y ese tenor depende solamente del ritmo de administración del medicamento.

Rampelkamp y Reefer (8) inyectaron en el líquido céfalo-raquídeo cantidades de penicilina que oscilan entre 5,000 y 10,000 U.O. en sujetos normales, fué absorbida lentamente del líquido céfalo-raquídeo a la sangre y excretada lentamente en la orina. La Penicilina podía hallarse en líquido céfalo-raquídeo por 31,5 horas después de la inyección de 10,000 U.O. En personas con meningitis la absorción sistemática de la penicilina después de la inyección intratecal fué más rápida que en individuos normales, y una mayor cantidad de la droga fué excretada en la orina. Parece que la penicilina ordinariamente no se difunde bien de la sangre al líquido céfalorraquídeo ni viceversa.

Se comprobó que la absorción rectal (16) de la penicilina era pobre, pues la concentración máxime en el plasma sanguíneo fué de 0,007 de unidad c.c., consecutivamente a la administración de 10.000 ó 20.000 U.O. La excreción por la orina (9) tuvo un promedio de 11 por ciento de la dosis. Florey y otros, obser-

varon que las materias fecales inactivan la penicilina y se ha demostrado que el E. Coli tiene un efecto similar. Esto puede explicar en parte el fracaso de la administración rectal.

Como veremos más adelante en las observaciones clínicas comentadas los autores prefieren la vía intramuscular para suministrar la droga.

#### INFORMES CLINICOS

En el Staten Island United Hospital, (10) fueron tratados 4 pacientes con penicilina y observados durante un período suficientemente largo, de manera que permitió la comparación con resultados obtenidos con terapéutica antisifilítica corriente.

Cada uno de los enfermos tenía un chancro de pene, revelando la observación al ultra microscopio la existencia de Treponema Pallidum; no se hizo tratamiento local, administrándose únicamente penicilina en dosis de 25,000 U.O. por vía intramuscular cada cuatro horas, día y noche durante 7 días.

De modo que cada paciente recibió 48 inyecciones y un total de 1.200.000 unidades de penicilina. Una vez iniciado el tratamiento, se hacían exámenes en campo obscuro cada cuatro horas, de las secreciones, no observándose espiroquetas después de la décima sexta hora de la terapéutica con penicilina,

Durante las primeras 8 horas de tratamiento los enfermos experimentaron malestar general, pequeñas cefaleas y un aumento de temperatura que alcanzó un grado haciéndose las lesiones dolorosas y los ganglios linfáticos aumentaron de volumen y se sensibilizaron.

Comunicando los autores que ningún síntoma puede conside-

rarse como reacción tóxica de la droga utilizada. Los enfermos continuaron bajo observación cuidadosa y los estudios serológicos indicaron que los resultados de la terapéutica con penicilina está asociada a una rápida y completa desaparición de la sustancia reactiva de la sangre, sustancia que generalmente indica actividad de la sífilis.

Los 4 pacientes continuaron bajo observación para determinar cualquier cambio serológico o recidiva clínica.

Los autores siguen agregando a su experiencia nuevos pacientes, tratando de conseguir un material suficiente para garantizar conclusiones finales sobre la eficacia de la penicilina en la sífilis. Las observaciones deben ser prolongadas para determinar el valor de un agente sifilítico, y recién después de un estudio lento y cuidadoso se podrá establecer el papel que desempeña la penicilina en la sifiloterapia.

Continuando su experiencia (11) toman una serie de 100 pacientes y los tratan con penicilina, aunque la observación no fué lo suficientemente prolongada como para poder llegar a conclusiones, los autores indican interesantes observaciones.

El tratamiento consistió en 20.000 unidades de penicilina cada tres horas, hasta llegar a una dosis total de 1.200.000 U. O. intramusculares En 86 pacientes, durante el primer día de tratamiento observaron reacciones de Herxheimer o shock terapéutico de grados variables de intensidad; no registrando ninguna otra observación tóxica seria. Dos casos presentaron una dermatitis exfoliativa, talvez por impurezas de la droga.

La respuesta al tratamiento resulta más favorable cuanto

más reciente es la infección, El porcentaje de enfermos afectados de sífilis secundaria que fracasaron ante la nueva droga, indica que el tratamiento debe ser más intenso que el utilizado en esta experiencia.

No olvidemos dicen los autores, que la sífilis está caracterizada por su cronicidad y sus largos períodos de latencia, con tendencia a la recidiva clínica y serológica. Son necesario prolongados ensayos con diferentes métodos de tratamiento y un cuidadoso control posterior para poder llegar a valorizar esta nueva terapéutica. Hasta la fecha la experiencia recogida solo ha aclarado unos pocos aspectos de importancia.

Moore y otros (12), comunican un resumen de los resultados obtenidos en 25 clínicas en las cuales se trataron 1,587 enfermos. Pero, la observación de la mayoría de los pacientes se realizó durante un espacio de tiempo menor de dos meses después de terminar el tratamiento. Razón por la cual dicen que los resultados mencionados en esta comunicación están sujetos a una revisión posterior. Los autores procuran establecer la influencia de los cinco factores siguientes: vía de administración, intervalo entre las inyecciones, duración del tratamiento, dosis total, posible, conveniencia de asociar la penicilina a otra droga, el arsenosan, en el tratamiento.

Manteniendo constantes los tres primeros factores todos los enfermos fueron tratados con penicilina por vía intramuscular día y noche, cada tres horas, hasta hacer 60 inyecciones en un término de 7 días y medio.

A distintos grupos de pacientes se les administró una dosis

total de penicilina que varió de 60,000 a 1,200,000 unidades. Dos grupos a los cuales se les administró 60,000 y 300,000 unidades respectivamente, fueron también tratados con 320 mg. de arsenosan en 8 días a razón de 40 mg. diarios. Estas dosis fué deliberadamente elegida como relativamente segura e inferior a la dosis terapéutica y con la cual se debía esperar un porcentaje relativamente alto de recidivas.

Otros tres grupos fueron tratados con una dosis total de 300,000 - 600,000 y 1,200,000 unidades respectivamente de penicilina, haciendo 30 inyecciones intramusculares cada tres horas día y noche, quedando al margen estos de todo comentario por haber sido observados durante muy corto tiempo.

Dicen los autores que la penicilina ejerce un efecto inmediato en la sífilis reciente, haciendo desaparecer las espiroquetas de las lesiones, cicatrizándolas y negativizando las reacciones serológicas; estos efectos inmediatos son generalmente idénticos con dosis que varían de 60,000 a 1,200,000 unidades administradas por vía intramuscular cada tres horas día y noche en 7 días.

Los mismos efectos se observan con dosis que varían de 300,000 a 1,200,000 U.O. administradas en 4 días.

Estas observaciones no pueden utilizarse para determinar la dosis y el tiempo óptico de tratamiento, el cual depende en el hombre del porcentaje de recidivas. Cuando administramos sólo penicilina, las recidivas están en relación directa con la dosis total que aplicamos por vía intramuscular en 7 días y medio; son mayores con 60,000 unidades y menores con 1,200,000 unidades.



Cuando se suministran dosis iguales de penicilina, las recidivas parecen ser más frecuentes después de las inyecciones intravenosas que de las inyecciones intramusculares.

El menor porcentaje de recidivas y la mejor respuesta serológica se obtuvo en un pequeño grupo de pacientes tratados con 60,000 y con 300,000 unidades de penicilina y con una dosis subcurativa de arsenosan.

La relación entre la duración del tratamiento y la dosis de penicilina en la sífilis reciente no ha sido establecida todavía, naturalmente, que la dosis mínima, especialmente, en sífilis secundaria, no debe ser menor de 1,200,000 unidades y probablemente debe ser mayor.

Stokes y otros, (13), comunican los resultados obtenidos con penicilina en la sífilis antigua.

Los ensayos se efectuaron en ocho clínicas tratándose en total 182 casos, entre los cuales 56 eran parálisis y taboparálisis, 22 tabes, 16 neurosífilis, meningovascular, 28 neurosífilis asintomática, 21 gomas de la piel o hueso, 13 queratitis intersticial, 4 iritis y otras 22 formas de sífilis antigua.

La terapéutica realizada puede dividirse en dos tipos:

- a) tratamientos poco intensos que consistieron en la administración de 600,000 a 1,200.000 unidades en dosis de 10,000 a 25,000 unidades por vía intramuscular cada 3 horas.
- b) tratamientos intensos que consistieron en la administración de 2,400,000 a 4,00,000 de unidades en dosis de 25,000 a 50,000 unidades intramusculares cada 2 a 4 horas.

Los enfermos fueron observados durante un periodo de tiem-

po que varió de 8 a 214 días desde que se inició el tratamiento.

Las lesiones gomosas de piel y de los huesos curaron en 12 a 45 días con una dosis de 300,000 unidades aproximadamente.

En los casos de neurosífilis el líquido céfalorraquídeo experimentó en el 74 por ciento de los casos un cambio favorable, éste fué muy marcado en el 33 por ciento, siendo lo más comunmente observado una disminución en el número de células y en las proteínas.

Un alto porcentaje de los casos de neurosífilis experimentó mejorías en sus síntomas.

Las reacciones de Herxheimer en la sífilis antigua pueden ser serias, pero se evitan administrando dosis reducidas durante las primeras 24 ó 48 horas.

La duración de los resultados obtenidos y la posibilidad de complicaciones por el tratamiento sólo podrán determinarse con mayor experiencia y más prolongados períodos de observación.

En el Hospital Jhon Hopkins, (14) Nelson y Duncan trataron con penicilina 10 casos de meningitis sífilítica aguda, la droga fué suministrada por vía intramuscular cada 3 ó 4 horas día y noche durante  $7\frac{1}{2}$  a 11 días y la dosis total varió de 600,000 a 4,000,000 de unidades. En el líquido céfalorraquídeo no se encontró penicilina pero los resultados inmediatos fueron excelentes. Los autores sostienen que la administración endovenosa es relativamente ineficaz y que las inyecciones intrarraquídeas son innecesarias. Ningun paciente presentó recidiva clínica, aunque en un caso las reacciones en líquido céfalorraquídeo se hicieron positivas. Terminan aconsejando emplear como dosis to-

tal de 2,000,000 a 3,000,000 unidades en 8 a 16 días y la observación cuidadosa y periódica de los enfermos cada 3 meses el primer año, cada 6 meses los dos años siguientes y luego anualmente.

Goldman y Douglas, (15) trataron con penicilina 18 casos de parálisis general y 4 de tabes, los primeros fueron divididos en dos grupos, en uno se utilizó la penicilina por vía intrarraquídea e intramuscular, y en el otro suministraron la droga por vía intramuscular combinada con piritoterapia. Comunican estos autores haber obtenido similares resultados en ambos grupos, observando mejoría clínica definida en todos los pacientes.

Neymann y Youmans, (16) utilizaron la vía intracisternal para tratar 5 pacientes con penicilina, sin llegar a conclusiones definitivas, uno de ellos experimentó una mejoría evidente y dos murieron 10 días después de la última inyección. Estos autores ensayaron previamente la administración de la penicilina en dosis masivas por vía intramuscular o intravenosa, sola o con hidrocólato de sodio o combinada con piritoterapia y no encontraron en ningún caso penicilina en el líquido céfalorraquídeo, motivo por el cual emplearon la administración intracisternal, haciendo notar que la inyección de más de 30,000 unidades por vez por esta vía o durante más de 5 días es peligrosa.

Rose, Solomon y otros (17), realizaron tratamiento a 106 pacientes de neurosífilis con penicilina combinada con malarioterapia. Los resultados clínicos y serológicos obtenidos en 70 casos que fueron observados durante un periodo de tiempo que varió entre 4 y 12 meses, señalan que 28 mejoraron, 37 permanecieron en el mismo estado y 5 empeoraron. Los pacientes de parálisis

general fueron los que respondieron mejor al tratamiento. Los autores terminan diciendo que la penicilina es un agente terapéutico eficaz en la sífilis nerviosa pero que la respuesta serológica observada es similar a la obtenida en 30 pacientes tratados de acuerdo a los métodos conocidos anteriormente.

Doty y McDermott, (18) dicen que a pesar de los buenos efectos que se observan con la penicilina terapia en la parálisis general, los resultados obtenidos con las dosis y técnicas actuales son inferiores a los que se consiguen con la malarioterapia.

Reynolds, (19) comunica haber encontrado en la penicilina una ayuda estimable para el tratamiento de los pacientes neurosifilíticos, mejorando las anormalidades del líquido céfalorraquídeo.

La solución de penicilina sódica fué administrada intramuscularmente a 111 enfermos en dosis de 40,000 ó 50,000 unidades cada 3 horas, día y noche, y en un total de 2,000,000 a 10,000,000 de unidades.

A otros 38 pacientes se les administró 40 horas piretoterapia, induciendo terciana o cuartana.

Setenta y uno de los pacientes habían recibido previamente terapéutica antisifilítica, pero ninguno mostró marcada mejoría.

Del total de enfermos, 41 tenían parálisis general progresiva; 13 taboparálisis; 45 tabes, atrofia óptica o ambas; 19 neurosifilis meningovascular; paraplejía espástica de Erb y 25 formas indeterminadas de neurosífilis presentando solo alteraciones papilares.

El número de células y las proteínas en el líquido céfalo-

raquídeo descendieron rápidamente, y volvieron dentro de lo normal en 15 semanas. La mejoría fué mantenida durante 2 años de observación.

La intensidad de las reacciones coloidales decreció aunque menos completamente. También menos intensamente, aunque pronunciadamente, mejoró la reacción de Wassermann en Líquido Céfalorraquídeo.

No fué notada mejoría más notable en favor de las grandes dosis (4,000,000 a 10.000,000 de unidades) sobre las pequeñas (2,000,000 a 4,000,000 de unidades). No hubo correlación entre la duración de los síntomas y el efecto de la terapéutica sobre el líquido espinal.

La magnitud de las anomalías del líquido céfalorraquídeo no soportaron la acción de la nueva droga.

La penicilina y la malarioterapia reunidas contribuyeron a un retorno más rápido hacia la normalidad de las reacciones de Wassermann y del Mástic coloidal, que los casos tratados solamente con penicilina. Esta diferencia no se observó en lo referente a las proteínas y a la citología, que parecen modificarse indistintamente con cualquiera de las terapéuticas.

Heyman estima que la penicilina debería reemplazar a las preparaciones arseno-bismuticas en el tratamiento de la neurosífilis, pero cree que la piretoterapia es aún el método de elección para enfermos con neurosífilis tardía.

Rose y otros (20), durante 12 meses (1945), trataron con penicilina 106 pacientes con sintomatología de neurosífilis, en el Hospital Psicopático de Boston. El diagnóstico de 70 pacien-

tes que habían sido seguidos de 4 a 12 meses eran como sigue: parálisis general progresiva, 49; tabes dorsal, 6; atrofia del nervio óptico 6; y sífilis meningovascular crónica 9.

El tratamiento consistió en 60 inyecciones intramusculares de 50,000 U.O. (total 3,000,000 de U.O.), administradas simultáneamente o en sucesión con la malarioterapia. Siete enfermos fueron tratados solo con penicilina. El intervalo de tiempo entre las inyecciones de penicilina varió, administrándose la droga en unos casos, cada 4 horas, y en otros cada 3, 2 y 1 hora.

Los resultados clínicos muestran que sobre 70 pacientes, 28 mejoraron, 37 no se modifican y 5 empeoraron. De los 49 casos de parálisis general progresiva, 25 mejoraron, 21 quedaron igual y 3 empeoraron. Trece de los paralíticos generales fueron trasladados a hospitales psiquiátricos por 4 ó más meses. Cinco de los pacientes con atrofia óptica mostraron una detención aparente en la pérdida de la visión.

En un porcentaje satisfactorio de casos el líquido espinal señaló una disminución de las células y de los proteínas totales con descenso gradual en la intensidad de la reacción de Wassermann. El estudio de los resultados en 30 casos tratados por cefaloraquídeo. En muchos de los dementes paralíticos no tratados previamente se observó un incremento de las células y de las proteínas del líquido.

Del total de 106 enfermos murieron 7. En 2 de ellos se demostró que la penicilina no podía ser imputada como determinante de la alteración en la fase terminal de la demencia.

#### Discusión:

Dr. Adams: se conoce un estudio previo en el cual

se intentó evaluar el tratamiento penicilínico en la neurosifilis. El trabajo fué hecho por Stokes y publicado con el nombre de la "acción de la penicilina en la sífilis tardía. El autor y sus colaboradores observaron los efectos de la droga en 180 pacientes, 122 de los cuales eran neurosifilíticos.

La vía de administración fué intramuscular y en muy pocos casos intravenosa y en cantidades que variaron entre 600,000 y 4,000,000 U.O.. La mejoría del líquido céfaloraquídeo se observó en el 70 % de los casos: desaparecieron las células se redujo el total de proteínas y descendió el título de reacción de Wassermann. La mejoría clínica se señaló en el 80 por ciento de los 40 paralíticos generales en el 20 por ciento de los tabéticos y en el 65 por ciento de los enfermos con sífilis meningovascular.

Se dijo que la mejoría clínica no siempre fué acompañada de la modificación correspondiente del líquido céfaloraquídeo. Los hechos demuestran, sin embargo, que las anormalidades del líquido céfaloraquídeo eran incuestionablemente influenciadas por la penicilinoterapia. La defensa que hace el Dr. Rose de la penicilina ha probado el resultado laudable del método.

La sífilis es una enfermedad crónica y se han requerido muchos años para probar los resultados de otros procedimientos; los métodos actualmente en uso han requerido una experiencia acumulado en 20 a 30 años, de lo cual infieren que antes de asignar a la penicilina un lugar en la terapia antisifilítica, se necesitará un extenso estudio. Los viejos-recursos, entre los cuales se incluyen los arsenicales tri y pentavalentes, el bis-

muta y la malarioterapia han sido justicieramente efectivos; cuando ellos han sido usados en casos de enfermedad latente y asintomática, el desarrollo de las formas serias y tardías de la neurolúes ha sido prevenido. Deben ser anotadas algunas de las dificultades halladas en la aplicación de los métodos existentes:

1) El mayor número de pacientes neurolúéticos ignora haber contraído sífilis y por esto jamás han sido tratados: el 80 por ciento de nuestros pacientes desconocían la enfermedad y no recibieron tratamiento hasta la aparición de las manifestaciones neurológicas.

2) Los recursos terapéuticos existentes requieren tiempo y la cooperación del enfermo. De 250 de nuestros pacientes de sífilis asintomática solo 100 recibieron tratamiento suficiente hasta normalizar el líquido céfalo-raquídeo.

3) Los viejos métodos de tratamiento cuando son aplicados intensivamente en un corto periodo y la piretoterapia acarrear algunos riesgos en personas de mucha edad.

Por estas razones los sifilólogos buscan nuevas drogas que salven esos inconvenientes y actúen rápidamente. Es necesario por supuesto que el número de casos de sífilis asintomática y de parálisis general progresiva en su comienzo, sea mayor para poder sacar conclusiones sobre el resultado de la penicilina, recomendándose una observación cuidadosa por un largo período.

Dr. Solomon:

La evidencia general es que la penicilina se torna más efectiva con el aumento de la temperatura corporal; con la



fiebre la penicilina es eliminada tan rápidamente que en la sangre no se mantiene un nivel útil.

La penicilina puede ser administrada por vía intratecal pero no ha sido probada su ventaja en forma definitiva.

El método de inducción de pequeños accesos febriles (malaria) combinado con penicilina es tan efectivo como una larga cura malarioterapica, seguida de quimioterapia.

La dosificación de la penicilina en el líquido céfaloraquídeo es complicada, lo cual explicaría las divergencias existentes en materia de dosis.

Roque Orlando y Máximo Arndt (21), comunican sus observaciones en 55 enfermos tratados con penicilina. El material clínico lejos de ser uniforme, presentaba las distintas formas de la parálisis general progresiva en todas las fases de la enfermedad.

Algunos enfermos tenían una evolución de meses y otros ya de años. De los 55 casos tratados, 21 obtuvieron modificaciones favorables en líquido céfaloraquídeo (41%), además transitorias en 8 enfermos (16%) y 22 casos resultaron sin modificaciones o empeoramientos (44%).

En muchos casos las mejorías se observaron inmediatamente a la terminación del tratamiento a veces pocas semanas después. En otros sin embargo, sólo después de algunos meses o ya en pleno tratamiento con inyecciones de arsénico o bismuto. Después del tratamiento con penicilina, se observó una mejoría en el cuadro biológico en lo que se refiere a la parte inflamatoria (células, globulinas, albuminas), más tarde las curvas coloidales

(Lange) y muy tardíamente a la reacción de Wassermann. Los autores dicen: que esta escala de retroceso del cuadro biológico es bastante uniforme, pero que generalmente se realiza después de muchos meses del tratamiento y a veces de años; llamando la atención sobre algunos enfermos, los que presentaron después del tratamiento con penicilina una marcada mejoría del líquido céfaloraquídeo, y que más tarde volvió a empeorar.

La penicilina parece actuar sobre la parte inflamatoria de la parálisis general progresiva, teniendo en este sentido una acción similar a la malaria. En los casos tratados con penicilina no observaron mayores modificaciones en lo referente a la curva del oro coloidal, ni de la Wassermann.

Síntesis y conclusiones:

La administración de la penicilina fué por vía intramuscular, a la dosis total de 2 a 3 millones de U. O. aseguran de que es completamente inocua. Los enfermos fueron observados durante 12 meses, tiempo insuficiente para extraer conclusiones definitivas, pero sí para tomar un concepto bastante claro de la acción de este nuevo medicamento.

La aparente ventaja sobre la malaria sería su inocuidad y facilidad de aplicación. Las mejorías que observaron fué en aquellos casos iniciales o estados agudos con gran excitación, euforia, megalomania, etc., aunque también la mejoría se vió en los pacientes con períodos avanzados de la enfermedad. En los casos beneficiados con este tratamiento la acción fué muy rápida, desapareciendo en un buen número de ellos totalmente los síntomas psicopáticos. Por lo que al líquido céfaloraquídeo

se refiere también sufrió favorables modificaciones en 21 casos sobre 51 enfermos, es decir, un 41 por ciento. La mejoría fué evidente en lo referente a las modificaciones inflamatorias, no ocurriendo lo mismo en cuanto a la Wassermann, y la curva del oro coloidal. Resultando de este modo la acción sobre el líquido céfaloraquídeo bastante similar a lo que ocurre después de la malarioterapia. Llamando la atención sobre algunos casos en que hubo empujamiento del líquido céfaloraquídeo algunos meses después de la aplicación de la penicilina.

La observación de los enfermos continúa, para ver si las mejoras obtenidas son firmes o transitorias.

En conclusión:

Trataron 55 enfermos con penicilina obteniendo mejoría bastante acentuada en 7 casos (12,7 %); alguna mejoría en 20 casos (36,3 %). Son 27 de 55 pacientes los mejorados (49 %), lo que revela una acción favorable de este medicamento sobre el curso de la parálisis general progresiva. Siendo el beneficio mayor, cuanto más agudo es el curso de la afección y más temprana la aplicación del medicamento. Lo mismo decimos respecto al líquido céfaloraquídeo.

Los resultados de este tratamiento parecen inferiores a los obtenidos con la malarioterapia. Parece conveniente utilizar ambos métodos usando con antelación a la malarioterapia una dosis de 2 millones de U.O. por vía intramuscular.

Talvez la dosis utilizada (2 millones de U.O.) sea insuficiente, por lo que se empezó a aplicar dosis totales de 4,000,000 U.O. en forma discontinua en una nueva serie de pacientes.-

Dr. Bigatti y otros (22): en su estudio y observación de 20 pacientes afectados de sífilis tratados con penicilina, consideran que la toxicidad de la penicilina es prácticamente nula o despreciable, aunque se emplee en dosis o cantidades muy elevadas, y su tolerancia es perfecta. En sus observaciones no registraron ninguna reacción o accidente de los que se le imputan, salvo un caso de ligera reacción febril y algunas cefaleas. Considerando que la penicilina es tanto más treponemicida cuanto más impurezas contenga y estas serían a parecer, las causantes de las reacciones precipitadas. Siendo estas impurezas las propias o inherentes al medicamento. Lo que explicaría la existencia de partidarios del empleo en la sífilis de tal o cual sal de penicilina (sódica o cálcica) y conteniendo predominantemente el factor (G, X, o F); al parecer la mejor o más eficaz en el tratamiento de la sífilis sería la sal sódica con predominio del factor G, porque se presume que las impurezas que el factor G implica, convertirían a dicho preparado (cualitativa o cuantitativamente) en el de más activa eficacia contra el treponema.

Los benéficos resultados de la penicilinoterapia, es evidente en todos los periodos o estados de la lúes, pero en especial en sífilis de primer o segundo grado, sin prejuizar referente a su estimación para con los resultados alejados.

La penicilina produce la desaparición de las manifestaciones contaminantes de la sífilis y de las espiroquetas que contienen, con mayor rapidez que cualquier otro recurso terapéutico antisifilítico solo o combinado; así, el chancro en 8 a 10 días; la sífilide papulohipertrofica o erosiva 11 a 14 días; los treponemas en estas lesiones desaparecen puede decirse entre las

20 y 40 horas de iniciado el tratamiento penicilínico y las adenopatías ceden e involucionan entre el tercero y cuarto día.

Los autores consideran a la penicilina como el recurso más efectivo para la profilaxis antisifilítica, ante la respuesta clínica tan satisfactoria en el período de contagiosidad de la lúes primaria y secundaria, sin considerar por ello que las antiguas medicaciones antisifilíticas (As.Bi. y Hg.) puedan o deban excluirse del tratamiento de ataque o inicial de la enfermedad o negar su intervención en las curas o series posteriores, pero sí creen que debe utilizarse la penicilina como único medicamento en el tratamiento de ataque y luego proseguir el tratamiento con los habituales medicamentos antilúéticos, o bien la asociación o aplicación simultánea de estos con aquella.

En cuanto a sífilis terciaria trataron con 2,500,000 U.O. un caso con suerología intensamente positiva, la que fué blanqueada en 8 días. Ocho meses después y sin haber recibido posteriormente ninguna otra terapia antisifilítica se le observó sin encontrarse manifestaciones clínicas de sífilis y con las serorreacciones específicas negativas.

En lo que a sífilis nerviosa se refiere, trataron dos casos, en los que las reacciones investigadas en líquido céfalo-raquídeo fueron positivas. Ambos pacientes fueron mejorados clínicamente, a pesar de persistir dichas reacciones específicas después de administrarles 5 y 4 millones de penicilina respectivamente.

Parece ser que en sífilis nerviosa, la droga en cuestión proporciona los mejores resultados en las meningitis sifilíticas

o en las formas meníngeas de la afección, no siendo buenos en la lúes nerviosa con lesiones parenquimatosas.

En cuanto a tabes y parálisis general progresiva tenemos entendido dicen los autores, que la penicilinoterapia, aún hasta la dosis de 10,000,000 de U.O., no ha permitido apreciar clínicamente, beneficio o mejoras de dichas afecciones.

Respecto a dosificación indican, que cuanto más elevada es la cantidad total de penicilina que se administra más benéficos y ópticos son sus resultados ya que su poder treponemicida es más efectivo cuanto más prolongado es su empleo, dando como dosis mínima útil la de 3,000,000 U.O., recomendando llegar a dosis más elevadas de ser posible, siempre según el caso a tratar, suministrando 240,000 U.O., diarias repartidas isócronamente en 6 u 8 inyecciones diarias. Pudiéndose repetir este tratamiento un tiempo después a igual dosis total. Siempre utilizaron en sus ensayos como preferible y más eficaz la vía intramuscular.

#### Conclusiones:

Dado que la penicilina es una terapéutica conveniente y efectiva en la sífilis sin que implique la exclusión de posteriores curas mixtas o combinadas con los habituales medicamentos antilúéticos, aconsejan utilizarla sola o asociada a los clásicos medicamentos antisifilíticos, en toda lúes reciente, primaria o secundaria.-

El Dr. Curcio,(23) comunica sus observaciones en un caso de tabes combinada, tratada con penicilina. El estado general del enfermo indicaba extremar la prudencia en el empleo de los medicamentos antilúéticos habituales.

Con antelación a su ingreso al Servicio de Neurología, debió suspendersele una serie de bicianuro de mercurio que se le había indicado por haber presentado el cuadro de una colitis; luego de un mes se le practica bismuto (12 ampollas) y a continuación se ensaya la penicilina por vía intramuscular y endorraquídea totalizando 2,000,000 de U.O.

Posteriormente se administran 3 series de bismuto, de 12 inyecciones cada una de ellas, las que fueron perfectamente toleradas. Con los mercuriales volvió a repetirse la intolerancia antes citada por lo que se proscribió definitivamente ese medicamento.

La marcha progresiva del proceso indicaba el fracaso de la quimioterapia, por lo que se pensó en poner en practica el otro recurso terapéutico, la malarioterapia, pero como ya se dijo más arriba el estado de desnutrición del enfermo lo inhabilitaba para esta terapéutica, por lo que se le inyectó nuevamente penicilina haciéndose una dosis total de 4,000,000 de U.O.

#### Conclusiones:

La observación clínica comparativa durante un año de evolución, muestra la marcha progresiva de las manifestaciones por lo que la medicación antibiótica debe considerarse fracasada. Llamando la atención, como ya lo han hecho otros experimentadores, sobre las modificaciones favorables del líquido céfalo-raquídeo, especialmente las relacionadas con las alteraciones inflamatorias.

Esta misma modificación fué observada, en cuatro de los cinco enfermos afectados de neurosífilis parenquimatosa, (parálisis general progresiva 2; tabes 1; neuritis óptica sífilítica 1;

tabes combinada 1) tratados con penicilina durante el año 1947.

Todos los casos recibieron una dosis total de penicilina inferior a 4,000.000 de unidades, utilizándose la vía intramuscular.

Dado lo reducida de la casuística y el corto tiempo de observación no se puede sentar conclusiones definitivas, pero si podemos formarnos un criterio sobre lo que puede rendir la nueva droga en el tratamiento de la sífilis nerviosa.-

Nuestra casuística comprende 6 pacientes, 4 Parálisis General Progresiva, 1 Taboparalisis, 1 Neuritis lúetica, tratados con penicilina y observados desde febrero de 1947 a Septiembre de 1948.

El grado evolutivo de la afección de los pacientes oscila entre 2 y 10 años.

El fracaso con el tratamiento penicilínico, fué casi absoluto desde el punto de vista clínico. Observándose modificación favorable solo en lo que se refiere a la parte inflamatoria de la Parálisis General Progresiva.

- - - -



HISTORIAS CLINICAS

CASO Nº 1.-

M.P.- Griego - 56 años - Casado - Comerciante.

Ingresó Febrero 8 de 1947.-

Exámen neurológico:

Antecedentes hereditarios: Padres y 4 hermanos fallecidos, ignora causa.-

Antecedentes personales: Nacido a término, niega enfermedades. Dice nunca haber tenido lues. Niega alcoholismo. Casado en 1911 con esposa sana y con la cual tiene 6 hijos, según el enfermo sanos. Niega abortos en su esposa.

Enfermedad actual: El enfermo niega en la actualidad se halle enfermo. Sin embargo según referencias de uno de los hijos el enfermo desde hace 1 año a sufrido cambios en el carácter que se ha tornado irascible. Además en el mismo lapso de tiempo ha realizado negocios malísimos que han colocado en situación difícil a su hogar.-

Estado actual:

Inspección: Trofismo muscular aparentemente normal. Es dable apreciar en miembro superior y en especial en la extremidad distal, la presencia de un temblor fino y preferentemente estático. En facies se observa temblor peribucal y temblor en masa de la lengua.-

Palpación: Tono muscular disminuido sobre todo en los segmentos de ambos miembros inferiores. La palpación de masas musculares y trayectos nerviosos no despierta dolor.-

Motilidad activa: A nivel de las facies y a la abertura exage-

rada de la boca se constata una desviación a los rasgos a la izquierda. En miembros superiores existe una limitación sobre todo a nivel de las manos. La misma limitación cabe consignarla en los segmentos distales de miembros inferiores.

Fuerza muscular: Conservada en miembros superiores en todo los segmento. Fuerza de prehensión 25 a la derecha y 21 a la izquierda. Conservada en miembros inferiores también.

Reflejos tendinosos: Maseterino conservado. Bicipital, bricipital y palmar exagerados. Rotulianos hiperreflexia tendencia a la trepidación espinal y signo de los contralaterales de los abductores positivos. Aquileanos hiperreflexia. Clonus de pié y rótula de ambos lados.-

Reflejos cutáneos: Abdominales conservados. Cremasteriano conservado. Plantar en flexión en ambos lados con esbozo de reflejo de defensa en ambos lados.

Sensibilidad: No se explora teniendo en cuenta el estado mental del paciente.

Ojos: Motilidad extrínseca conservada.-

Pupilas: Anisodiscoria: la derecha mayor que la izquierda. Reflejo fotomotor abolido a la derecha, conservado a la izquierda.

Palabra: Disartrica.

Esfinteres: Continentes.

Psiquismo: Atención voluntaria mas o menos conservada. Percepción insuficiente. Memoria desminuida para los hechos mas recientes . Juicios pobre poco vigoroso. Ausencia de autocritica. Adaptado pasivamente al ambiente.

Presión Arterial: Mx:  $14\frac{1}{2}$  Mn:  $8\frac{1}{2}$ .

Diagnóstico: Parálisis General Progresiva.-

INVESTIGACIONES DE LABORATORIO

Orina: Normal.

Análisis coprológico: Negativo

Glucemia en sangre Grs. 1,11 por mil.

Uremia: Grs. 0,40 por mil.

Reacción de Kahn (Standar) Positiva: ( + + + + )

Reacción de Kahn (Presuntiva) Positiva: ( + + + + )

Reacción de Wassermann Positiva: ( + + + + )

Glóbulos rojos: 4.800.000 X mm.<sup>3</sup>.-

Glóbulos blancos: 11.000 X mm.<sup>3</sup>.-

Valor globular:

Fórmula leucocitaria:

Neutrofilos 77 %

Eosinofilos: 1 %

Basófilos: 1 %

Linfocitos: 18 %

Monocitos: 3 %

Células plasmáticas:

Líquido Céfalorquídeo:

Aspecto: Limpido

Albuminometria: 0,30 grs. o/oo

Reacción de Pandy: Positiva ( + + )

Reacción de Weichbrodt; Positiva ( + + )

Reacción de Nonne Apelt: Positiva ( + + )

Reacción de Ross Jones: Positiva ( + + )

Citología: Células por mm.<sup>3</sup> 9,7 (linfocitos)

Reacción de Wassermann: Con 0,2 c.c. Positiva (+)

Con 0,5 c.c. Positiva ( + + )

Con 1,0 c.c. Positiva ( + + + )

Reacción de Kahn: Standard (Negativa)

Presuntiva Positiva (+)

Reacción de Guillain: 01210222 0000000

Análisis practicado el 13 febrero del 1947 -

Exámen Oftalmológico:

Diagnóstico: Esclerosis vascular - presbicia.-

Ojo externo e interno con motilidad conservada.

Iris y pupila: Anisocoria. Reflejos a la luz: discreto consensual conservado.

Acomodación: Discreto.

Fondo de ojo: Papilas vasadas - Relación arteria vena  $\frac{1}{2}$  cruces vasculares fuertes tipo 11 de Sun-Arco de Salus. No hay focos degenerativos.

#### TRATAMIENTO

Malarioterapia. Penicilina, dosis total: 4.000.000 U.O., 30.000 U.O. cada 3 horas, utilizándose la vía intramuscular.

#### Nuevo Estado Actual

Marzo 15 de 1948. Enfermo en buen estado físico.

Persisten con idéntica intensidad las manifestaciones neurológicas de la Parálisis general progresiva anotadas con anterioridad ( Temblor- disartria).

Desde el punto de vista psiquiátrico cabe consignar la conservación de sus funciones intelectuales básicas ( atención, percepción, memoria).

Ultimamente se ha mostrado impulsivo.-

Nuevas Investigaciones de Laboratorio

En sangre:

Reacción de Kahn Standard: Negativa.

" " " Presuntiva: Positiva (+)

" " Wassermann : Negativa

En líquido céfalo-raquídeo:

Aspecto: Limpido

Albuminometria: 0,28 grs. por o/oo

Reacción de Pandy: Positiva (+ +)

Reacción de Wichbrodt: Positiva (‡)

Reacción de Nonne Apelt: Positiva (+)

Reacción de Ross Jones: Positiva (+)

Citología: Células por mm.<sup>3</sup> 3,3 (linfocitos)

Reacción de Wassermann: Con 0,2 c.c. Negativa

Con 0,5 c.c. Positiva (+)

Con 1,0 c.c. Positiva (+ +)

Reacción de Kahn Standard: Negativa.

Reacción de Kahn Presuntiva: Negativa.

Reacción de Guillain: 001102220000000

- - - - -

CASO N° 2.-

M.L. Edad 57 años- Casado - Comerciante - Italiano.

Ingresó el día 19 de Febrero de 1947.-

Exámen neurológica

Antecedentes hereditarios: Padres fallecidos, ignora causa.

Cuatro hermanos vivos sanos.

Antecedentes Personales: Niega enfermedades propias de la infancia. Hemorragia en su juventud de la cual curo bien. Casado a los 31 años con esposa sana con la que tubo 4 hijos todos sanos. Niega abortos en la señora. No es bebedor. Fumador de 4 a 6 cigarrillos diarios.

Enfermedad actual: Segun el decir del enfermo no ha sufrido perturbación de ninguna naturaleza, pero del interrogatorio se desprende que por lo menos ha padecido de dolores en sus miembros inferiores cuyos caracteres y época de aparición no sabe precisar. No acusa cefaleas. No ha tenido alteraciones esfinterianas.

Estado actual: 21-2-47.-: Enfermo en decúbito indiferente, buen estado de nutrición, piel blanca.

Inspección: Trofismo muscular normal. Se aprecia un temblor a nivel de las manos con el caracter de grueso, de mediana frecuencia y estático para la mano izquierda. En la mano derecha el temblor es algo mas fino y frecuente. Temblor peribucal. Temblor grueso de la lengua.

Palpación: Tono sin particularidades.

Motilidad activa: Parécia facial central del lado izquierdo.

Cuello: normal.- Miembros superiores: Se aprecia una torpeza en la ejecución de los movimientos a nivel de las manos. Miembros inferiores: Conservados en todos los segmentos.

Motilidad pasiva: Normal.

Fuerza muscular: Universalmente conservada.

Reflejos tendinosos: Maseterino: vivo.- Miembros superiores:

Bicipital exagerados en ambos lados. Tricipital: Conservado.

Palmares: vivos.

Miembros inferiores: Arreflexia toruliana y aquileana.-

Reflejos cutaneos: Abdominales: conservados. Plantar en flexión. Cremasteriano: conservado.

Sensibilidad: No se explora debido al estado mental del paciente.

Psiquismo: Paciente desorientado crono y topopsiquicamente. Atención voluntaria disminuida; groseras alteraciones de la memoria de fijación y evolución; juicio insuficiente, superficial; crítica deficiente; Afectividad disminuida. Adaptado pasivamente al medio ambiente.

Diagnóstico: Taboparálisis

INVESTIGACIONES DE LABORATORIO

Orina: Normal

Análisis coprológico: Negativo

Glucemia: Grs. 0,96 o/oo

Uremia: Grs. 0,60 o/oo

Reacción de Kahn Standard positiva ( + + )

Reacción de Kahn Presuntiva: positiva ( + + + )

Reacción de Wassermann : Positiva ( + + )

Hemograma

Glóbulos rojos:  $\times \text{ mm}^3$  . 5.100.000

Glóbulos blancos  $\times \text{ mm}^3$  . 8.900

Valor globular: 0,90

Fórmula leucocitaria

Neutrófilos: % 69

Eosinófilos: %

Basófilos: % 1

Linfocitos: % 25

Monocitos: % 4

Células plasmáticas:

Líquido Céfalo-Raquideo:

Aspecto: límpido

Albuminometria: 0,38 grs. por o/oo

Reac. de Pandy: Positiva (+ + +)

Reac. de Weichbrodt: Positiva (+ + +)

Reac. de Nonne Apelt: Positiva: (+ +)

Reac. de Ross Jones: Positiva (+ +)

Citología:

Células por mm<sup>3</sup>: 9,7 (linfocitosis)

Reac. de Wassermann: con 0,2 c.c Positiva (+ +)

con 0,5 c.c. Positiva (+ +)

con 1,0 c.c. Positiva (+ + +)

Reac. de Kahn:

Standard: Negativa

Presuntiva: Positiva (+)

Reac. de Guillain: 22222222000000

Exámen Oftalmológico:

Diagnóstico: Ojo Izquierdo: Ptosis parcial.

O.I.: Discreta disminución de la hendidura palpebral.

Iris y pupila: Dilatación medicamentosa: Camul

Med. Trans.: Normales.

Fondo de ojo: Normal.

TRATAMIENTO

Penicilina, dosis total: 2,500.000 U.O. 30,000 U.O. intramusculares cada 3 horas.



Nuevo Estado Actual

Alta, Mayo 18 de 1947, Habiendo mejorado en forma evidente su psiquismo. Su orientación especial y cronológica es correcta Su capacidad crítica más o menos eficiente. Periodicamente concurre al Servicio de Neurología de la Asistencia Pública donde continúa con las indicaciones terapéuticas.

Nuevas Investigaciones de Laboratorio

En líquido céfalo-raquídeo:

Aspecto: Limpido.

Albuminometria: 0,30 grs. ~~0,70~~

Reacción de Pandey: Positiva (+)

Reacción de Weichbrodt: Positiva (+)

Reacción de Nonne Apelt: Positiva (+)

Reacción de Ross Jones: Positiva (+)

Citología: Células por mm.<sup>3</sup> 4 (linfocitos)

Reacción de Wassermann: Con 0,2 c.c. Negativa.

Con 0,5 c.c. Positiva (+)

Con 1,0 c.c. Positiva (++)

Reacción de Kahn: Standard: Negativa

Presuntiva: Negativa.

Reacción de Guillain: 22222220000000

- - - -

CASO N° 3.-

V.G. Edad: 59 años Nacionalidad Italiano - Estado civil - Casado - Ocupación: Mecánico.

EXAMEN NEUROLOGICO

Antecedentes hereditarios: Padres fallecidos a edad avanzada, ignorándose la causa - Tubo dos hermanos que fallecieron por afecciones cuya naturaleza no se puede precisar, uno de ellos al parecer tenía perturbaciones psíquicas.

Antecedentes personales: El familiar que aporta los antecedentes, manifiesta que nunca estuvo enfermo. Tiene conocimiento de que hace 25 años contrajo una afección venerea cuya naturaleza no se puede precisar y que fué tratada por un farmacéutico, no habiendo nunca consultado médico ni habiéndose sometido a ningún tratamiento de inyectables.-

Tiene dos hijos que viven y son sanos, uno de los cuales padeció un proceso fímico pulmonar actualmente curado- Se ignora si su esposa a tenido abortos.

Enfermedad actual: Desde hace aproximadamente tres años el enfermo comienza a presentar francas alteraciones del juicio y de la conducta traducidas por ideas delirantes de tipo megalomaniaco y tendencias impulsivas.-

Concomitantemente presenta trastornos en las funciones intelectuales básicas en especial la memoria. Examinado por médico se aconseja si internación en este Servicio para proceder a su mejor observación y tratamiento.-

Estado actual: Enfermo en decúbito indiferente. Buen trefismo muscular - Discreto temblor de manos y peribucal.

Palpación: Tono desminuido, sobre todo en miembros superiores. No hay dolor a la palpación de trayectos nerviosos ni masas musculares.

Motilidad activa: Desde el punto de vista cuantitativo se ha-

lla conservada aunque existe cierta torpeza praxica sobre todo en las partes mas distales.-

Fuerza muscular: Conservada en todos los segmentos.-

Reflejos tendinosos: En general vivos.-

Reflejos cutaneos: Abdominales conservados. Plantar en flexión.

Sensibilidad: En razón de existir marcadas actividades psíquicas no se explora.-

Ojos: La motilidad extrínseca se encuentra limitada para los movimientos conjugados. Pupilas aniso-discóricas-Fotomotor abolido-Signo de Argyll Robertson.

Lengua: Trofismo normal- Grosero temblor masivo.

Palabra: Disartria.

Esfinteres: Continentes.

Estación y marcha: sin particularidades.

Psiquismo.- Atención: marcada disminución de la atención voluntaria, con aumento concomitante de la forma espontanea. Percepción: Disminuida; no existen alteraciones cualitativas (ilusiones-alucinaciones). Memoria: Grosero deficit, no solo para los hechos recientes si no también para los remotos. Desorientado en tiempo, lugar y ambiente.

Funciones intelectuales superiores. (Crítica, juicio, raciocinio)

Insuficiente-Pueril-Ideas delirantes de contenido megalomaniaco.

Afectividad, pobre. Euforia. Esfera afectivo-volitiva-Adaptado pasivamente al ambiente.

Diagnóstico: Parálisis general progresiva.

#### INVESTIGACIONES DE LABORATORIO

Orina: Normal.

Análisis Coprológico: Negativo

Glucemia: Grs. 0,95 por mil

Uremia: Grs. 0,46 por mil

Reacción de Kahn Standard: Positiva (+++)

Reacción de Wassermann: Positiva (+ ++)

Reacción de Kahn Presuntiva: Positiva (++++)

Hemograma:

Globulos rojos x mm.<sup>3</sup>: 4.600.000

Globulos blancos x mm.<sup>3</sup> 6.800

Valor globular: 0,80

Fórmula leucocitaria:

Neutrofilos: % 62

Eosinofilos % 3

Basófilos: % 0

Linfocitos: % 22

Monocitos: % 13

Células plasmáticas

Líquido Céfalo-Raquídeo:

Albuminometria: 0,70 grs. o/oo

Reac. de Pandy: Positiva (++++)

Reac. de Weichbrodt: Positiva (+++)

Reac. de Nonne Apelt: Positiva (H++)

Reac. de Ross Jones: Positiva (+++)

Células por mm<sup>3</sup>.: 105 (linfocitos)

Reacción de Wassermann: Con 0,2 c.c. Positivo (+++)

Con 0,5 c.c. Positivo (++++)

Con 1,0 c.c. Positivo (++++)

Reacción de Kahn: Standard: Positiva (+++)

Presuntiva: Positiva (++++)

Reacción de Guillain: 222222222221000000

Análisis practicado el 25 de Sep. de 1947.-

Examen Oftalmológico: Diagnóstico: Hipermetropia.

Visión: 1 Normal

Fondo de ojo: Normal

TRATAMIENTO

Malarioterapia.- Penicilina, dosis total: 8,000,000 U.O.,  
100,000 U.O. intramuscular cada 4 horas.

Nuevo Estado Actual

Enfermo psiquicamente muy descendido. Ha presentado periodicamente crisis de excitación facilmente reducibles. Desorientado en tiempo y espacio.

El estado general es aparentemente bueno. Tonos cardíacos normales. Pulso regular y ritmico. Presión arterial: Mx:12,5 Mn:6.

En los primeros días del mes de Enero de 1948, el enfermo se fuga del Hospital presentándose pocos días después en el domicilio de un familiar el cual lo reintegra a su hogar, pero dados los evidentes desórdenes de la conducta presentados por el paciente, optan por internarlo en el Hospicio de las Mercedes.

Faltan las nuevas investigaciones de Laboratorio.

- - - -

CASO N° 4.-

A.J. Edad 52 años - Argentino- Casado- Peluquero - Fecha de ingreso: 8-4-48.

EXAMEN NEUROLOGICO

Inspección: Decúbito indiferente, regular estado de nutrición.

Se aprecian múltiples manchas hipercrónicas en miembro inferiores. Hiperqueratosis plantar escoriada en pie derecho. Lesión impetiginosa de cuero cabelludo.- Hipertrofia muscular generalizada, mas marcada en 1/3 inferior de ambos músculos y piernas.

Palpación: Tono muscular disminuido en los cuatro miembros. No se aprecian dolores a la palpación de trayectos nerviosos ni masas musculares.-

Motilidad activa: Se halla en general conservada aunque se nota cierta torpeza universal en la ejecución de los movimientos rápidos y finos.-

Fuerza muscular.- Disminuida para los aductores de ambos brazos y flexores de ambas piernas. Resto conservado.

Reflejos tendinosos: Miembros superiores: conservados. Aquileo y patelar izquierdo disminuidos. Rotuliano derecho abolido.

Reflejos cutáneos: Disminuidos en general. Plantar en flexión.

Sensibilidad: Viciada dadas las alteraciones psíquicas existentes. Parecería que existe una disminución de la sensibilidad profunda en su forma vibratoria en miembros inferiores.

Aparato ocular: Motilidad extrínseca conservada-Anisodiscoria-Secuela de iritis en ojo izquierdo. Reflejo foto motor abolido.

Psiquismo: Groseras alteraciones de la función neuromotriz; desorientado en tiempo y con defectuosa orientación ambiental - Las restantes funciones básicas (atención y percepción) se hallan disminuidas y el juicio es insuficiente. No existen ideas delirantes. La afectividad es pobre. La adaptación al medio es pasiva.-

Aparato cardiovascular: Soplo suave en foco aórtico - Eúritmia-

Danza arterial - Pulso saltón. P.Arterial: Mx: 20 Mn: 7,5.-

Diag.: Parálisis General Progresiva - Insuficiencia aórtica-Diabetes mellitu.

INVESTIGACIONES DE LABORATORIO

Orina: Glucosa Grs. 33,5 x mil. Resto normal.-

Análisis Coprológico: Negativo.

Glucemia: Grs. 2,93 x mil.

Uremia: Grs. 0,36 x mil.

Reacción de Kahn Standard: Positiva (++)

Reacción de Kahn Presuntiva: Positiva (++++)

Reacción de Wassermann Positiva: (+++)

Hemograma:

Glóbulos rojos por mm.<sup>3</sup>

Glóbulos blancos por mm.<sup>3</sup>

Valor Globular:

Fórmula leucocitaria:

Neutrófilos %

Eosinofilos %

Basófilos %

Linfocitos %

Monocitos %

Células plasmáticas:

Líquido Céfaloraquídeo:

Aspecto: Limpido.

Albuminometria: 0,70 grs. o/oo

Reac. de Pandy: Positiva (++++)

Reac. de Weichbrodt: Positiva (++++)

Reac. de Nonne Apelt: Positiva (++++)

Reac. de Ross Jones: Positiva (++++)

Citología: 88 (linfocitosis)

Reacción de Wassermann:

con 0,2 C.C Positiva (+++)

con 0,5 C.C Positiva (+++)

con 1,0 C.C Positiva (++++)

Reacción de Kahn:

Standard: Positiva (++)

Presuntiva: Positiva (+++)

Reacción de Guillain: 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 0 0 0 0

Análisis Practicado el día 7/4/48.

Examen Oftalmológico:

Sinequias posteriores en ambos ojos, restos de antigua iritis.

Pigmento sobre cristaloides anterior.

El fondo de ojo no presenta alteraciones de importancia.

#### TRATAMIENTO

La existencia de las alteraciones cardiovasculares anotadas, así como el deficiente estado de nutrición y su diabetes, impiden la indicación de la malarioterapia. Se instituye: Penicilina (4,000,000 U.Ø) 40,000 U.O. cada 4 horas. Insulina 20 U. por día. Régimen dietético.

El 24 de Mayo de 1948 es dado de alta del Servicio de Neurología sin mayores modificaciones en el psiquismo.

Ingresando nuevamente en el Servicio de Malarioterapia con un psiquismo similar al momento de darle el alta en el Ser-



vicio de Neurología. Al realizar el exámen clínico se observa en pierna derecha, múltiples gomas ulcerados, grandes zonas de tejido necrosado profundas algunas de ellas hasta hueso, por lo que pasa a Cirugía para su tratamiento adecuado, falleciendo en Agosto 26 de 1948.

Faltan las nuevas investigaciones de Laboratorio.

- - - -

CASO Nº 5.-

R.D. Nacionalidad Argentino, Casado, 52 años, Ocupación Ferroviario.

Antecedentes hereditarios: Padre fallecido a los 47 años se ignora causa Madre fallecida a los 70 años se ignora la causa- Dos hermanos- Una fallecida a los 27 años (Glomerulonefritis) Otro hermano vivo y sano- Hay el antecedente de abortos repetidos en la madre (espontaneo).-

Antecedentes personales: Nacido a término- Se ignora datos de deambulación locuela, dentición, etc.- Escolaridad: Comienza a los 8 años llegando a 4º grado- A los 12 años sufre una enfermedad que la esposa no puede precisar; con grandes edemas en miembros inferiores y que tampoco conoce la esposa el tiempo que evolucionó.

Casado a los 24 años con esposa sana con la que tubo 2 hijos que viven. Uno de ellos con reacción de Wassermann positiva en sangre, realiza en la actualidad tratamiento específico. Un aborto espontaneo.

Salvo resfrios y estados gripales exceptuando la actual no ha padecido otras enfermedades.

Por datos suministrados a la esposa por un hermano del paciente se recoge el antecedente de enfermedad venerea contraída aproximadamente a los 20 años sin poder precisar las características del proceso inicial.

Hábitos: Alimentación mixta. Transito intestinal normal. Muy moderado bebedor y fumador.

Enfermedad actual: Comienza hace aproximadamente 10 años con cambios en su caracter que se torna agrio, irascible, razón por la cual su esposa lo hace ver por facultativo quien indica tratamiento con inyecciones de iodo bismutato de quinina. Realizó varias series pero el caracter no se modifició; por el contrario comenzó a llevarse mal con los compañeros de trabajo, a faltar a éste con frecuencia, a retirarse antes de cumplir sus horas de servicio sin permiso etc. Jubilado hace 2 años mas o menos recibe una cierta cantidad de dinero que maneja exclusivamente a su antojo.-

Ultimamente se ha tornado en su caracter que se muestra pueril, por momentos ilógico. Hay descenso en su memoria, etc. No ha habido según su esposa disartria. Por indicación médica procede a su internación en este Servicio para su observación y tratamiento.

Estado actual: 14-5-48.

Inspección: Enfermo en decúbito indiferente, regular estado de nutrición. Por la inspección se aprecian atrofas musculares a nivel de los interoseos dorsales de ambas manos, mas del lado derecho.- Atrofas de las eminencias tenar e hipoténar. Aspecto de mano simia. Atrofia de las fosas supra e infraespinosa lado derecho. Hallux valgus pié izquierdo.

Palpación: Masas musculares hipotónicas e indoloras.-

Motilidad activa: En el movimiento de abertura de la boca es dable apreciar desviación de la comisura y de los rasgos hacia la izquierda. En miembros superiores existe una moderada torpeza en la ejecución de los movimientos finos de los dedos sobre todo para la mano derecha. En miembros inferiores normal.

Fuerza muscular: Discretamente disminuida en la pinza digital. La fuerza de prehensión al dinamómetro es de 10 en la mano derecha y 16 en la izquierda, en el resto la fuerza muscular es normal.

Motilidad pasiva: Exagerada.-

Reflejos tendinosos: Miembros superiores disminuidos. También disminuido en miembros inferiores con excepción de rotuliano izquierdo.

Reflejos cutaneos: Abdominales conservados, plantar en flexión.

Sensibilidad superficial: (táctil y dolorosa) Aparentemente conservadas.

Sensibilidad profunda: Vibratoria: parece hallarse conservada.

Cordinación de los movimientos: Prueba talón, rodilla; Normal.

Aparato ocular: Motilidad extrínseca normal. Anisocoria; discoria; abolición del reflejo fotomotor.-

Lengua: Su superficie se halla animada de gruesos temblores.-

Palabra: Disartria a la palabra de prueba.

Esfinteres: Incontinencia urinaria.

Aparato cardiovascular: Tonos cardíacos apagados. Ritmo normal.

Frecuencia 85 pulsaciones por minuto. P.Arterial: Mx: 15 Mn:10

Peso: 55.200 Grs.

Psiquismo: Funciones básicas conservadas en general. Lucido, co-

herente comprensión correcta, Funciones intelectuales superiores rudimentarias pero sin alteraciones cualitativas. Afectividad superficializada y con tendencia al bienestar y la euforia. Discordancia afectiva.

Diagnóstico: Parálisis General Progresiva.

INVESTIGACIONES DE LABORATORIO

Orina: Normal

Análisis coprológico: Normal.

Glucemia: Grs. 0,86 por mil.

Uremia: Grs. 0,28 por mil.

Reacción de Kahn Presuntiva: Positiva (++++)

Reacción de Khan Standard: Positiva (++++)

Reacción de Wassermann: Positiva (++++)

Hemograma:

Glóbulos rojos por  $\text{mm}^3$  .:

Glóbulos blancos por  $\text{mm}^3$  .:

Valor globular:

Fórmula leucocitaria:

Neutrófilos %

Eosinófilos %

Basófilos %

Linfocitos %

Monocitos %

Células plasmáticas:

Líquido céfalo raquídeo:

Albuminometría: 0,42 Grs. o/oo

Reac. de Pandy: Positiva (++++)

Reac. de Weichbrodt: Positiva (++++)

Reac. de Nonne Apelt: Positiva (++++)

Reac. de Ross Jones: Positiva (+++)

Células por mm<sup>3</sup>: 17 (linfocitosis)

Reacción de Wassermann:

Con 0,2 C.C Positiva (++++)

Con 0,5 C.C Positiva (++++)

Con 1,0 C.C Positiva (++++)

Reacción de Kahn:

Standart: Positiva (+++)

Presuntiva: Positiva (++++)

Reacción de Guillain: 2 2 2 2 2 2 2 2 0 0 0 0 0 0

Análisis practicado el día 12 de Mayo 1948.

TRATAMIENTO

Malarioterapia: Penicilina, dosis total: 4,900,000 U.O.,  
50,000 U.O. cada 4 horas.

Nuevo Estado Actual

Agosto 16 de 1948. Enfermo adelgazado.

Psiquicamente el descenso es manifiesto, se muestra tranquilo y su adaptación al ambiente es pasivo.

En razón de haber cumplido con la prescripción instituída (Penicilinoterapia) se autoriza el alta.

Posteriormente el enfermo entra en caquexia y fallece, en Diciembre de 1948.

Faltan las nuevas investigaciones de Laboratorio.

- - - - -

CASO N° 6.-

R.J. Nacionalidad Español- Estado Soltero- Ocupación Panadero

Edad 55 años.-

EXAMEN NEUROLOGICO

Antecedentes hereditarios: Padre fallecido 76 años, ignora causa. Madre viva 72 años, reside en España. Son 10 hermanos. Uno fallecido a los 3 años ignorando causa. El resto y según manifestaciones del enfermo son sanos.-

Antecedentes personales: Nacido a término, lactancia materna, locuela, deambulación y dentición en épocas normales. Sarampión en la infancia. A los 27 años blenorragia que cura sin complicaciones. Niega salvo la actual haber padecido otras enfermedades. Fumador de 3 paquetes de cigarrillos por día. Bebedor de Medio litro de vino en las comidas. Fuera de ellas moderado bebedor. Alimentación mixta. Exoneración intestinal Normal.

Enfermedad actual: Comienza hace 8 meses en que el enfermo nota disminución de la agudeza visual y simultáneamente dolores oscuro sin localización fija ni preferencia horaria. Consulta oculista quién previo examen de sangre lo envía al Servicio de piel del Hospital Policlínico, donde comienza tratamiento con Iodo Bismutato de quinina (12 a 14 Amp).-

Los dolores desaparecieron con posterioridad y la agudeza visual que siempre estuvo mas comprometida para el ojo derecho desde el comienzo acentuó su trastorno y en la actualidad según el enfermo no ve absolutamente nada. Para el ojo izquierdo se mantienen los trastornos iniciales.- A solicitud del Jefe de Servicio de piel del Hospital Policlínico, concurre a este Servicio donde se interna con fecha 29-IX-48.-

ESTADO ACTUAL: 4-X-48

Inspección: Enfermo en decúbito indiferente. Regular estado de nutrición escaso desarrollo muscular- Quiste sebaceo en región escapular izquierda.-

Palpación: Tonismo conservado con caracteres normales- Ausencia de dolores en masas musculares y trayectos nerviosos.-

Motilidad activa y fuerza muscular: Conservadas en todos los segmentos.

Reflejos tendinosos: Conservados en caracteres normales exceptuando los patelares que se hallan exagerados.

• Reflejos cutaneos: Abdominales conservados - Plantar en flexión.

Sensibilidad: Superficial: Tactil y dolorosa conservada. Profunda: Vibratoria conservada.- Noción de posición correcta.

Aparato Ocular: Motilidad extrínseca conservada- Anisodiscoria- Abolición del reflejo fotomotor y de la acomodación.-

Coordinación muscular: Normal

Esfinteres: Continentes.-

Estación y marcha: Sin particularidades.

Psiquismo: Normal

Diagnóstico: Neuritis óptica luética.

#### INVESTIGACIONES DE LABORATORIO

Orina: Albúmina: Ligeros vestigios - Resto normal.

Análisis Coprológico: Negativo

Glucemia: Grs. 0,92 por mil.

Uremia: Grs. 0,44 por mil.

Reacción de Kahn Standard: Positiva (+++)

Reacción de Kahn Presuntiva: Positiva (++++)

Reacción de Wassermann: Positiva (+++)

Hemograma:

Globulos rojos: X mm.<sup>3</sup>: 5.200.000

Globulos blancos: X mm.<sup>3</sup>: 9.000

Valor globular: 0,95

Fórmula leucocitaria:

Neutrofilo % 70

Eosinofilos % 2

Basófilos % 2

Linfocitos % 18

Monocitos % 8

Células plasmáticas:

Líquido Céfaloraguideo:

Aspecto: Limpido

Albuminometria: 0,48 grs.o/oo

Reac. de Pandy: Positiva (+++)

Reac. de Weichbrodt: Positiva (+++)

Reac. de Nonne Apelt: Positiva (+++)

Reac. de Ross Jones: Positiva (+++)

Citología: 38 (linfocitosis)

Reacción de Wassermann: Con 0,2 c.c. Positiva (+++)

con 0,5 c.c. Positiva (+++)

con 1,0 c.c. Positiva (+++)

Reacción de Kahn: Standard: Positiva (++)

Presuntiva: Positiva (+++)

Reacción de Guillain: 22222222000000

Análisis practicado el 29 de Sep. de 1948.-

Exámen Oftalmológico:



Diagnóstico: Ojo izquierdo. atrofia óptica simple. Hipermetropía.

Ojo derecho: Ojo externo: Inestabilidad de fijación con ligera convergencia. Ojo izq. Normal.

Fondo de ojo: Derecho: atrofia óptica total y completa. Izq.: Muy discreta palidez papilar.

#### TRATAMIENTO

Malrioterapia.- Penicilina, dosis total: 5,900,000 U.O., 70,000 U.O. cada 4 horas. Nueva serie de penicilina a la misma dosis total, haciéndose entre las 2 series 10,600,000 U.O..

#### Nuevo Estado Actual

Diciembre 24 de 1948. Motilidad activa, fuerza muscular y re-  
flectividad normales. Pupilas sin modificaciones con respecto  
al exámen anterior. Corazón con tonos bien timbrados. Ritmo re-  
gular, tensión: 14/8.

#### Nuevas Investigaciones de Laboratorio

##### En líquido céfalorraquídeo:

Albuminometria: 0,35 grs. o/oo

Reacción de Pandy: Positiva (++)

Reacción de Weichbrodt: Positiva (++)

Reacción de Nonne Apelt: Positiva (++)

Reacción de Ross Jones: Positiva (++)

Células por mm.<sup>3</sup> 8 (Linfocitos)

Reacción de Wassermann: Con 0,2 c.c. Positiva (+)

con 0,5 c.c. Positiva (++)

con 1,0 c.c. Positiva (+++)

Reacción de Kahn: Standard: Negativa

Presuntiva: Positiva (+)

Reacción de Guillain: 122212221000000

Nuevo Examen Oftalmológico:

Diciembre 21 de 1948. Agudeza visual: Ojo derecho: Visión:0

Ojo izq. Visión: 1 normal.

Fondo de ojo derecho, aparece en la misma forma.

Fondo de ojo izquierdo, ha mejorado su visión.

- - - - -

## C O N C L U C I O N E S

Hemos tratado 6 enfermos, 4 P.G.P., 1 taboparálisis y 1 neuritis optica luética, desde Febrero de 1947 a Sep. de 1948.

Consideramos que el tiempo transcurrido es aún insuficiente para extraer conclusiones definitivas, aunque sí para formarnos un concepto bastante claro de la acción de este nuevo medicamento.

La aplicación de la penicilina a la dosis de 4 a 5 millones de U.O, por vía intramuscular ha sido la técnica empleada y aseguramos que es totalmente inocua.

El material clínico es muy reducido y está lejos de ser uniforme, además el grado de evolución de la afección es en algunos de ellos hasta de años, habiendo sido sometido antes de llegar a nuestro Servicio a la malarioterapia. Posiblemente este grado de evolución de la afección nos llevó al fracaso desde el punto de vista clínico, con la nueva terapéutica.

Ultimamente fueron tratados en el Servicio de Malarioterapia varios casos con parálisis de comienzo o estados agudos de la afección, donde podemos atestiguar que los cuadros agudos desaparecieron en alto porcentaje con la sola aplicación de la penicilina. La acción en estos casos favorables fué muy rápida, desapareciendo en ellos totalmente los síntomas psicóticos.

Como ya lo han observado otros investigadores, después del tratamiento penicilínico, la mejoría del cuadro biológico en lo que se refiere a la parte inflamatoria (células, globulinas, albúminas), más tarde a la curva coloidal (Guillain) y solo muy tardíamente a la reacción de Wassermann. Esta escala de retroceso del cuadro biológico es bastante uniforme, pero solo general-

mente después de muchos meses del tratamiento y a veces de años.

Sin embargo, los efectos que se observan con la penicilina en la Parálisis general progresiva, con la técnica y dosis actuales son inferiores a los que se consiguen con la malarioterapia, utilizándose por su inocuidad y facilidad de aplicación en los casos que no podemos practicar la malaria por mal estado funcional u orgánico del paciente.-

- - - - -

B I B L I O G R A F I A

- 1) ALEXANDER Fleming. Como debe usarse la penicilina.- Artículo especial. E.R.Squibb y Sons. 1948. N°3 pág.60.-
- 2) FRAZIER C.N. and Frieden E.J.- Action of penicillin, especially on treponema pallidum, J.A.M.A.130:677 (March 16) 1946.-
- 3) TAINTER M.L.- A Summary of the problema of sulfa and penicillin fastness. New York State J. Med. 45:2509 (Dec. 1) 1945.
- 4) TRUMPER Max, and Hutter, A.M.- Prolonging effective penicillin action, Science 100: 107-1944.-
- 5) ROMANSKY M.J. and Rittman G.E.- A method of prolonging the action of penicillin, Science 100:196 (Sep.) 1944-
- 6) RAMMELKAMP, Charles H.,and Keefer, Chester S.- The absorption and distribution of penicillin, J.Clin. Investigation, 22: 425, 1943.
- 7) RAIZISS G.W.- The effect of penicillin in experimental rabbit syphilis, Science 602:329 (Sep.) 1945.-
- 8) RAMMELKAMP, CHARLES H.,and Keefer, Chester S.- The absorption, excretion and toxicity of penicillin administered by intrathecal injection, Am. J.M. Sc.,205:342,1943.
- 9) ABRAHAM, E.P., Chain E., Fletcher, C.M., Cardner, A.D. Heatley, N.G., Jennings, M.A., and Florey, H.W. Further observations on penicillin, Lancet 2:177, 1941.
- 10) MAHONEY, F.J. Arnold, R.C. y Harris A.: Penicillin treatment of early syphilis. A preliminary report.- Am. J.Pub. Health, 33: 1387 (Diciembre 1943).
- 11) MAHONEY, J.F. Arnold, R. C.Sterner, B.L. Harris, A. y Zeally, M.R. Penicillin treatment of early syphilis. 11 J.A.M. 126: 63, 1944.-
- 12) MOORE, J.E. Mahoney, J.F. Schwartz, W. Sternberg, T. y Wood, W.B. The treatment of early syphilis with Penicillin. A preliminary report of 1418 cases. J.A.M.A. 126:67 (Setiembre) 1944.-

- 13) STOKES, J.H. Sternberg, T.R. Schwartz, W.H. Mahoney, F.J. Moore, J.E. y Wood, W.B.- The Action of penicillin in late syphilis. Including neurosyphilis, benign late syphilis and late congenital syphilis. Preliminary report. J.A.M.A., 126:73 Setiembre 9 de 1944.-
- 14) NELSON, R.A. y Duncan, L.: Acute syphilitic meningitis treated with penicillin.. Bull Johns Hopkins Hop. 75:327 Diciembre de 1944.-
- 15) GOLDMAN, DOUGLAS. Treatment of neurosyphilis with penicillin. A preliminary report. J.A.M.A. 128:274 Mayo 26/1945.-
- 16) NEYMAN, C.A., Helburn, G. y Youmans, G.P. Experiments in the treatment of dementie paralytica with penicillin. J.A.M.A. 128: 433 Junio 9 de 1945.-
- 17) ROSE, A.S. Trevett, L.D. Hindix, J.A. Prout, C. y Solomon, H.C. Penicillin treatment of neurosyphilis: Preliminary report of 70 cases followed from four to twelve months. An. J. Syph. Conor. & Ven. Dis. St. Louis, 29:487 Setiembre de 1945.-
- 18) DOTY, E.J. Kotken, M. y Mc. Dermontt W.- The clinical response in general paresis to treatment with penicillin. Bull. N. Y. Acad. Med. 21:434 Agosto de 1945.-
- 19) "Penicillin in treatment of neurosyphilis: cerebro-spinal fluid changes in cases in cases of symptomatic neurosyphilis" Year Book of neurology, Psychiatry and neurosurgery. 1947.
- 20) Archives of Neurology and Psichiatry.- 1946. Tomo 1 Pág. 428.- Rose, A.S. Trevett, L.D. Hindle, J.A. Prout, C. and Solomon, H.C. "Penicillin treatment of neurosyphilis: A preliminary report on seventy patients followed from four on twelve months".-
- 21) ROQUE ORLANDO Y MAXIMO ARUDT: Penicilina en Parálisis General Progresiva. Revista de la A.M.A. Pág. 415. Junio 15 de 194
- 22) JAIME M. SPILKINGER, FELIX F. GUNCHE Y ALBERTO BIGATTI: Penicilina y syphilis. Revista de la A.M.A. Pág. 3 Febrero de 1947.-

- 23) CURCIO I. FRANCISCO Un caso de tabes combinada. Resultado infructuoso de la penicilina.
- 24) O'LEARY P. A., Brunsting L.A. and Okuly O.- Penicillin en the treatment of neurosyphilis, J.A.M.A. 130: 698 (March 16) 1946.-
- 25) CALLAWAY J.L., Noojin R.O., Flower A.H. (Jr), Kuhn B.H and Riley K.A. The use of penicillin in the treatment of syphilis of the central nervous system. Am. J. Syph., Gonorr., and Ven. Dis. 30:110 (March) 1946.-
- 26) STOKES J.H. and Steiger H.P.- Penicillin alone in neurosyphilis, J.A. M.A. 131: 1 (May) 1946.-
- 27) ROSANOFF W.R. and Norman J.K.- Report cases of paresis treated With penicillin, south M.J. 38:819 (Dec.)1945.
- 28) STERN J.E. and Campbell H.M.- Early effects of penicillin treatment of dementia paralytica, Arch. Neurol. and Psichiat. 55:266 (March) 1946.-
- 29) NELSON R.A. and Moore J. E.- Acute syphilitic meningitis treatet with penicillin: A progress Report, Am. J. Syph. Gonorr. And Ven. Dis. 30:227 (May)1946.-
- 30) TUCKER H.A.- Penicillin treatment of Erb's Syphilitic spinal spastic paraplegia, Bull. John's. Hopkins Hosp. 78:161 (April) 1946.-

*[Handwritten signature]*  
Son (71) Rojas  
*[Handwritten signature]*



*[Handwritten signature]*  
RAFAEL G. ROSA  
PROSECRETARIO

30 6 64  
*[Handwritten signature]*