

2-4-1949

## NEUROSÍFILIS Y PENICILINA

Dr. I. de Gispert Cruz

### Valoración de resultados

CÓMO puede juzgarse la acción curativa de la penicilina en la neurosífilis? Por la sintomatología clínica y por la normalización o tendencia a la normalidad del líquido cefalorraquídeo.

En lo que se refiere a la sintomatología clínica es evidente que existe cierto confusionismo. En la mayoría de estadísticas se establecen porcentajes de mejoría clínica, pero sin especificar de una manera concreta en qué consiste ésta. Es obvio que ante una meningitis aguda sífilítica o una sífilis meningo-vascular puede juzgarse claramente una curación o modificaciones favorables de la sintomatología clínica. En cambio, es mucho más difícil interpretar las modificaciones clínicas favorables de un paralítico general o de un tabético, en que las remisiones espontáneas son bastante frecuentes y pueden presentarse de la manera más diversa e inesperada. Algo parecido sucede en ciertas formas de sífilis vascular, en que después de una crisis inicial la restauración total o parcial puede realizarse espontáneamente sin tratamiento.

Por este motivo algunos autores (DOLTTNER, CHESNEY y otros) sólo admiten con reservas las mejorías clínicas, valorando solamente los resultados favorables puestos de manifiesto en el líquido cefalorraquídeo.

Se sabe, efectivamente, que la actividad de la infección sífilítica en el sistema nervioso central guarda por regla general proporción con las alteraciones del líquido cefalorraquídeo. Por lo tanto, parece fuera de duda que, más que por las mejorías clínicas, la base más importante para tener una guía terapéutica ha de dar la vuelta a la normalidad (reversal) del líquido espinal. Ello se aplicará, por tanto, con mayor motivo, al emplear la medicación penicilínica, todavía en estudio.

En la parálisis general, GROVER afirma que aunque no mejore la psicosis no ha de considerarse como un fracaso si el líquido señala tendencia a normalizarse. Por otra parte, el Wasermann sería un índice más importante para señalar la actividad de la parálisis que la cifra de células y albúmina del líquido. La base, por tanto, para valorar los resultados del tratamiento en la parálisis general sería la serología, prescindiendo de los cambios en el estado psíquico.

*Modificaciones favorables del líquido cefalorraquídeo por la penicilina.*—Según el resultado obtenido se admiten tres grados: nulo, mediano y satisfactorio. Caben, sin embargo, las gradaciones más diversas, según se consiga la normalización: a), del número de células o de la cantidad de proteínas; b), reducción de ambas; c), reducción de células y proteínas y tendencia a la norma-

lización de las reacciones coloidales (oro, benjuí, etc.); d), producción de células, proteínas, reacciones coloidales y reacciones de fijación del complemento (Wassermann y similares); e), resultados completamente normales.

Estas modificaciones favorables del líquido cefalorraquídeo que se encuentra alterado en la gran mayoría de casos de neurosífilis activa, es una prueba más de la acción espiroqueticida de la penicilina. Por otra parte, esta acción directa contra el treponema la demuestra el hecho (PHOTINAS) de que en enfermos tratados inmediatamente después de la aparición del chancre con dosis elevadas de penicilina no se producen o son excepcionales las modificaciones patológicas del líquido cefalorraquídeo.

### Vías de administración

La penicilina intrarráquídea ha sido recomendada y empleada por diversos autores, aunque las tendencias actuales son de abandonar esta vía, que puede perfectamente ser sustituída por la intramuscular.

Parece, efectivamente, que las complicaciones leptomeníngreas, si se emplean dosis algo elevadas, se observarían con relativa frecuencia. Así, SWEET y colaboradores han descrito en algunos de sus pacientes trastornos de esfínteres, parestesias y debilidad de las extremidades inferiores; WALKER, radiculitis y trastornos de esfínteres, así como mielopatías transversas. El mismo WALKER, BAILEY y otros han señalado la posibilidad de aracnoiditis medular. Esta reacción crónica aracnoidósica iría asociada a mielorradiculitis, produciéndose frecuentemente si se emplean dosis superiores a 20.000 unidades. Se ha observado también la presentación de convulsiones y contracturas después de la administración intrarráquídea o intraventricular de penicilina. Si se inyecta por vía cisternal, el enfermo refiere una sensación de calor en la cabeza, y si se inyecta por vía lumbar, ésta sensación la percibe en la espalda.

### Penicilina y serología en sangre

Así como en el líquido cefalorraquídeo la reacción de Wassermann y similares tarda por lo general mucho tiempo en negativizarse por la penicilina, en la sangre los resultados pueden ser muy distintos. En el líquido cefalorraquídeo se considera que en los casos favorables el Wassermann tarda de uno a dos años en volverse negativo.

La influencia en la serología de la sangre por la penicilina ha sido estudiada por SCULLY y colaboradores, comunicando los resultados en mayo de 1948. Han estudiado más de 100 casos de neurosífilis tardía, observando que en un 10 % de estos enfermos se alcanza la seronegatividad entre seis y veinticuatro meses, siendo igual que se emplee una o más series de penicilina. Deducen que su acción en la sangre no es más intensa que la de las otras terapéuticas antisifilíticas.

MOORE observa que empleando terapéuticas distintas de la penicilina, la serorresistencia se produce, en orden de frecuencia, del modo siguiente: parálisis general, sífilis meningo-vascular, disminuyendo luego sucesivamente para la tabes y sífilis meníngea. Con estas mismas terapéuticas ya indicaba DATTNER la independencia absoluta entre Wassermann de sangre y Wassermann de líquido cefalorraquídeo en los enfermos tratados correctamente. STOKES y colaboradores aseguran que con la penicilina se obtiene un 50 % de reducción de la reagina sifilitica. GAMMON cree que la penicilina influye más sobre el líquido cefalorraquídeo que sobre la sangre, pero la mayoría de autores señalan que no hay acuerdo muchas veces entre la respuesta de líquido y la de sangre.

### Formas de administración

1. *Penicilina asociada a piroterapia.* — En los comienzos del empleo de la penicilina para la neurosífilis, bien pocos autores se atrevieron a arrostrar la responsabilidad de establecer un tratamiento con penicilina sola. La mayoría se limitaron a asociarla a la quimioterapia, a la impaludación u otros procedimientos terapéuticos a base de fiebre. Algunos solamente con penicilina y bismuto o preparados arsenicales. Todavía no hay acuerdo entre las dos tendencias: la de los partidarios de la penicilina asociada a la piroterapia y la de los de emplear penicilina sola.

DATTNER y colaboradores comparan lo que ha sucedido en el tratamiento de la neurosífilis con la penicilina, a lo que pasó en los comienzos del empleo del método de WAGNER-JUAREGG, que sólo se basaba en la mejoría clínica obtenida. La valoración del éxito en el tratamiento de la neurosífilis es un problema muchas veces insoluble, ya que la mejoría clínica falta a menudo, debiendo limitarnos al examen del líquido cefalorraquídeo. Este examen constituye la mejor guía de la actividad de la infección sifilitica del sistema nervioso central.

Para el tratamiento con la penicilina, los autores escogieron enfermos con líquidos espinales activos y con más de dos años portadores de sífilis. La cantidad de penicilina que aconsejan es de unas 40.000 unidades por inyección cada tres horas, administrando un total de 6.000.000 de unidades en 150 dosis, todo ello en espera de que se establezcan dosis óptimas definitivas. De un total de 150 enfermos, 130, o sea un 90 %, respondieron satisfactoriamente, pudiendo seguir estudiando a un centenar de éstos durante más de doce meses.

KATEEN y colaboradores consiguen también una notable mejoría con la penicilina en los dolores fulgurantes de la tabes. De 24 enfermos, en 17 desaparecen o disminuyen de una manera persistente. Algunos de los que no mejoraron con 2.000.000 de unidades lo hacen después de la administración de 4.000.000. En lo que se refiere a la parálisis general, admiten una igualdad de resultados entre penicilina e impaludización. En la sífilis meningo-vascular los resultados son comparables a los de la arsenoterapia.

En la neurosífilis asintomática, o sea con sólo alteraciones del líquido cefalorraquídeo, MOORE y colaboradores han comprobado una acción rápida modificadora por la penicilina, aunque en relación inversa en el grado de alteraciones del líquido cefalorraquídeo y tiempo de duración de la infección sifilitica.

*Recaídas.* — Un 52 % de paralíticos generales tratados con penicilina sola recaen clínicamente o en el líquido al cabo de un año. Los tratados con fiebre-penicilina, sólo recaen en un 21 %.

La intensidad de la positividad de la reacción de Wassermann en el líquido cefalorraquídeo disminuye progresivamente, a veces con rapidez durante los nueve primeros meses; luego más lentamente.

KOPP concluye: lo mejor es un corto período de impaludización y penicilina administrada en cinco días. Tiene gran importancia el tiempo de administración, siendo más conveniente que la duración del tiempo de penicilina sea de 15 días mejor que diez. Influye en los resultados el tiempo de parálisis, especialmente si se emplea la penicilina.

KIERLAND y colaboradores afirman en 1948 que paludismo y penicilina es el tratamiento de elección. Sin embargo, en las formas leves de neurosífilis, así como en la sífilis meníngea, puede hacerse con penicilina sola (una o dos series). Si no se produce mejoría clínica o el líquido no se modifica favorablemente, se administrará paludismo.

Con esta asociación de fiebre-penicilina consiguen mejorar un 80 % de paralíticos generales y taboparalíticos. Asimismo mejorarían un 29 % de atrofias ópticas. Las mejoras clínicas se producen entre seis meses a un año.

2. *Penicilina sola.* — Las primeros resultados del empleo de la penicilina sola en la lues son al principio algo contradictorios. JANES y PECK tratan en 1946 a 6 paralíticos generales de esta manera, aunque con dosis insuficiente (dos cursos de 2.400.000 unidades con un mes de intervalo). En todos ellos mejoró el líquido y en 3 casos se obtuvo notable mejoría psíquica, comprobada por las pruebas psicométricas. O'LEARY afirma también en esta época que las formas parenquimatosas de neurosífilis son resistentes a la penicilina.

En 1947 BEERMAN admite ya que la penicilina sola es igual al tratamiento palúdico para la parálisis general y superior en la taboparálisis, tabes dorsal, sífilis meningovascular y neurosífilis asintomática. También en este año HEYMAN presenta 141 pacientes admitiendo como dosis mínima 4.000.000 de unidades. Las recaídas sólo se produjeron en un 15 % de casos a los seis y siete meses. Comparando la penicilina sola con la piretoterapia, considera que los resultados parecen iguales, aunque quizás la impaludización influya algo más en mejorar la sintomatología.

PATTNER ha tratado desde 1944 más de 400 enfermos y al cabo de cuatro años indica que sólo ha tenido que repetirse el tratamiento en 11, respondiendo la mitad de éstos a penicilina sola.

Tienen también importancia los resultados comunicados en la citada Reunión de Londres de neurólogos ingleses y franceses. WORSTER-DROUGHT administra 40.000 unidades cada tres horas durante ocho o diez días o bien 300.000 unidades diarias en aceite-cera. No aconseja la vía intrarráquídea (reacciones meníngeas, reactivación dolores tabéticos). Si se emplea a dosis elevadas, la penicilina llega al líquido cefalorraquídeo y esta entrada se facilita por la alteración de plexos coroideos y meninges. La vía suboccipital produjo la muerte a algunos paralíticos generales.

Los resultados más espectaculares han sido en la neurolues meningovascular, especialmente aguda, y resultados notables se obtuvieron en la sífilis parenquimatosa (parálisis general, taboparálisis, atrofia óptica) y en la neurosífilis asintomática precoz. Al principio del tratamiento son posibles algunas reacciones tipo Herzheimer, por lo que aconseja emplear antes de cuatro a seis inyecciones de bismuto.

NICOL y WHELEN han notado mejoría inmediata con penicilina sola, hecho que no se observa casi nunca con el paludismo. Los resultados clínicos más favorables se consiguieron en paralíticos con marcada confusión mental y estado psíquico miserable.

CURTIS y colaboradores pueden seguir durante un año a 223 enfermos tratados con penicilina sola. De éstos, más de 100, durante dos años. Emplean 40.000 unidades de penicilina cada tres horas, o sea un total de 4.000.000 de unidades. Deducen que la penicilina es mucho menos peligrosa que la fiebre o la quimioterapia en la tabes y parálisis general.

Clínicamente deducen que la respuesta terapéutica en la sífilis asintomática, tabes y sífilis meningovascular es igual con penicilina sola que si se asocia al tratamiento palúdico. Lo mismo parece que puede aceptarse con la parálisis general que con la taboparálisis, aunque el líquido mejora más rápidamente si se asocia penicilina y malaria.

También WONG y PARKER emplean penicilina sola. Reconocen ante todo que no existe un caso igual de neurolues y que, por tanto, es imposible establecer tipos clínicos bien definidos. Obtienen mejor y más rápida normalidad del líquido en paralíticos y taboparalíticos con el empleo de penicilina sola que con malaria-penicilina. Entre los primeros dieron líquido normal un 39 %. Entre los tratados con fiebre y penicilina, sólo un 27'5 %.

Es posible la influencia de tratamientos anteriores, ya que parece responder a la penicilina sola con mejores resultados los no tratados en años anteriores con otros procedimientos.

Admiten, pues, en resumen: que en la mayoría de casos de neurolues los resultados con penicilina sola son al menos tan eficaces como empleando penicilina-malaria.

STOKES, STERGER y GARNSMAN, cuentan ya con una experiencia de tres años de tratamiento de 361 neuroluéticos con penicilina sola.

Al primer año los líquidos cefalorraquídeos se habían modificado favo-

rablemente en un 61 % de paralíticos generales; de éstos podían considerarse como normales o casi normales un 33 %. De taboparalíticos, un 61 %.

En tabes, un 75 % de mejorías y un 55 % con el líquido normal o casi normal.

En sífilis meningovascular, un 73 % de mejorías y un 55 % de líquidos normales o casi normales.

En la tabes, la penicilina bate a la impaludización en la proporción de 3 a 1 desde el punto de vista clínico y en proporción doble en lo que se refiere al líquido cefalorraquídeo. Esto se pone de manifiesto a los 2 ó 3 años después del tratamiento.

En cuanto a los distintos síntomas de la tabes, de 65 casos con dolores fulgurantes, 38 mejoraron en proporción considerable y un 65 % mejoró simplemente.

Si comparamos ahora, con las viejas terapéuticas entre uno y tres años se obtenía de un 15 a un 39'2 % de líquidos normales, en comparación con un 50 % aproximado con la penicilina.

En sífilis asintomáticas obtienen un 77 % de mejorías y normalidad o casi normalidad en un 61 %.

En neurosífilis congénita precoz, un 100 % de mejorías, aunque esta modificación favorable es menos acentuada en la parálisis general infantil. El líquido suele mejorar al máximo hacia los cuatro o seis meses.

En cuanto a la sintomatología clínica, la mejoría ha sido evidente en 46 % de casos de parálisis general persistente al cabo de dos años; igualmente en un 35 % de taboparalíticos; en 33 % de tabéticos y en un 47 % de sífilis meningovascular. La aplicación de nuevas series de penicilina no parece ser en general muy eficaz: aunque en algún caso se ha conseguido mejoría, en otros se ha fracasado.

En cuanto a las reacciones en la sangre, hasta el tercer año no guardaban relación con las modificaciones favorables en el líquido y sintomatología clínica. Aunque puede considerarse, en general, que cuando fracasa la penicilina en el líquido lo hace también con las reacciones sanguíneas, con el tiempo parece que la sangre tiende a negativizarse.

En resumen: en la parálisis general, en comparación con las otras terapéuticas y después de tres años, la penicilina las supera o iguala en efectos clínicos y las supera en acción sobre el líquido cefalorraquídeo.

3. *Comparación entre resultados por quimioterapia y paludismo y resultados con penicilina.* — DATTNER compara 298 pacientes tratados con paludismo y quimioterapia con 193 tratados con penicilina. En los primeros los resultados satisfactorios varían, según los tipos de neurosífilis, entre 74'2 y 88'5 %. De los tratados con penicilina estudiados durante seis meses, como mínimo 85 % tienen líquido espinal normal y se consideran clínicamente como resultados satisfactorios. El mayor porcentaje de recaídas corresponde al

grupo de los tratados con penicilina que recibieron menos de 5.000.000 de unidades.

WONG y PARKER han investigado asimismo comparativamente los resultados del empleo de la penicilina sola y de penicilina-malaria, sacando en conclusión que son similares. En un total de 120 enfermos conseguían negativizar el Wassermann del líquido cefalorraquídeo en un promedio de 18 meses. En sangre, la reacción se negativiza más lentamente y en menor grado. La normalización del líquido se obtuvo en un 30 % de casos, mientras que de la sangre sólo un 10 %.

4. *Penicilina asociada a arsenóxido y bismuto.* — MAGNUSON y colaboradores han demostrado experimentalmente en animales la acción sinérgica de la penicilina conjuntamente con arsenóxido. Con ambos parece que aumenta la acción treponemica de la penicilina.

Igualmente han demostrado esta acción favorable por la asociación de bismuto y penicilina. Parece que las ventajas máximas se obtienen si actúan simultáneamente ambos medicamentos. Para el bismuto aconsejan la solución acuosa, que se absorbe más rápidamente.

De todas maneras, todas estas cuestiones están en estudio, ya que parece que en la clínica los resultados no son tan buenos.

5. *Fracasos y peligros de la penicilina.* — Ante todo es evidente que cualquier medicación ha de fracasar por completo en aquellos casos en que existen lesiones irreparables del sistema nervioso central. Aunque es difícil saber exactamente hasta qué punto las manifestaciones clínicas señalan lesiones definitivas, es lógico suponer que la medicación antisifilitica será tanto más ineficaz cuanto más antiguas y más graves sean las lesiones.

En lo que se refiere a la penicilina, podemos considerar como fracasos: a), los debidos a resistencia del treponema (individuos penicilinorresistentes); b), progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento; c), recurrencia de las lesiones a pesar de haberse obtenido una mejoría temporal; d), aparición de manifestaciones de sífilis en otras partes del cuerpo, y e), reacciones de Herzheimer.

Se sabe que con la penicilina sucede lo mismo que con la estreptomicina y bacilo de Koch, o sea que hay cepas de treponemas experimentalmente penicilinorresistentes. Estos fracasos de la penicilina son señalados por todos los autores y ya hemos ido viendo que todos ellos incluyen un porcentaje elevado de casos con resultado limitado o nulo.

Así, REYNOLDS ha tratado con penicilina sola 82 pacientes con sífilis asintomática. De éstos, 6 hubieron de ser tratados con paludismo, por no haber mejorado el líquido.

De 33 tabéticos, sólo 6 mejoraron claramente con penicilina sola, 18 no se modificaron y 6 empeoraron. Los síntomas que menos mejoran son la ataxia, los trastornos urinarios, la impotencia y los trastornos sensoriales. De los ta-

béticos de STOKES con crisis gástricas, 3 mejoraron y 3 no. Un 69 % de dolores fulgurantes mejoraron.

En lo que se refiere a las reacciones de Herzheimer, los autores norteamericanos han descrito el *provocative effect* por la penicilina, que parece ser bastante frecuente. Así, STOKES ha observado 43 reacciones en neurosifiliticos antiguos después de un tratamiento de ataque. Las elevaciones de temperatura moderadas parecen ser bastante frecuentes, pero pueden llegar a más de 40°, como en 4 de los 182 casos de STOKES.

Se ha observado también aumento de los dolores fulgurantes de los tabéticos, crisis jacksonianas, signos de mielitis transversa y trastornos de psiquismo en forma de alucinaciones y moria. SCOTT y colaboradores han descrito un caso de muerte brusca después de las catorce horas de la inyección de penicilina en un enfermo con un goma cerebral. Para evitar estas reacciones se aconsejan diversos procedimientos que fundamentalmente se reducen a dos. El primero consiste en inyectar dosis iniciales muy reducidas durante las veinticuatro o cuarenta y ocho primeras horas. STOKES aconseja empezar por 500 unidades e ir aumentando lentamente. El segundo procedimiento, recomendado por WORSTER DROUGHT, es la inyección previa de una serie de bismuto. Hay que exagerar siempre las precauciones si hay sífilis cardiovascular. Así, en otra observación de SCOTT, la muerte sobreviene por ruptura de aneurisma aórtico a las veinticuatro horas de terapéutica penicilínica.

En cuanto a la intensidad de las reacciones según los tipos de neurosífilis, CHESNEY y otros señalan que en la tabes las reacciones febres son mucho menos frecuentes (12 %) que en la parálisis general (71 %).

Para STOKES estas reacciones serían particularmente intensas en el simple demente paralítico general.

En nuestras observaciones, en número de 30 aproximadamente, sólo consideramos como reacción de Herzheimer un caso de sífilis meningovascular, en que se produjeron intensas cefalalgias.

30-4-1949

## RECONOCIMIENTO DE LAS PERSONALIDADES PSICOPÁTICAS POR EL INTERNISTA

Dr. G. Sastre Lafarga

**S**on personalidades psicopáticas, aquellas personalidades anormales caracterizadas por desviaciones psíquicas cuantitativas, o sea un grupo intermedio o fronterizo entre los individuos normales y los psicóticos (que son los que presentan trastornos psíquicos cualitativos).

Vulgarmente, a los psicópatas se les llama desequilibrados. La mayor parte de autores han definido las personalidades psicopáticas y cada uno a su ma-