



UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
República de Guatemala, Centro América.

**CONSIDERACIONES SOBRE ACTUALIDADES
EN SIFILOGRAFIA**

TESIS

**PRESENTADA A LA JUNTA DIRECTIVA DE LA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
POR**

FRANCISCO FUENTES PIERUCCINI

Ex-practicante interno del Servicio de Emergencia del Hospital General.
Ex-practicante interno de los Servicios de Cirugía General y Ginecología
del Hospital San José. Ex-practicante interno de los Servicios de Tercera
y Cuarta Medicina de Hombres del Hospital General. Ex-interno del
Servicio Segunda de Maternidad del Hospital General. Ex-interno del
Hospital Militar. Ex-practicante de los Consultorios Cruz Blanca del
Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

EN EL ACTO DE SU INVESTIDURA DE

MEDICO Y CIRUJANO

GUATEMALA, NOVIEMBRE DE 1951

TIP. SÁNCHEZ & DE GUISE

8ª AVENIDA SUR NÚMERO 30. — TELÉFONO 2707.

PLAN DE TESIS

- I.—INTRODUCCION.
- II.—DEL TREPONEMA PALLIDUM
- III.—METODOS MODERNOS DE INVESTIGACION SEROLOGICA
- IV.—EL PROBLEMA EPIDEMIOLOGICO EN SIFILIS
- V.—TRATAMIENTO A BASE DE ANTIBIOTICOS
- VI.—CONCLUSIONES
- VII.—BIBLIOGRAFIA.

I.—INTRODUCCION

El propósito de esta compilación de datos modernos en el campo de la Sifilografía, es primordialmente el de exponer lo que me fue dable observar como de interés en una revisión, de por sí incompleta, de lo que traen como temas de nueva especulación, diversas publicaciones bibliográficas.

No es mi pretensión aparecer como apto para cubrir en su totalidad los distintos y complicados aspectos que la investigación moderna ha sacado a luz.

Los avances logrados por el afán científico de conocer más a fondo la biología de la sífilis, de evaluar la efectividad de las diferentes técnicas epidemiológicas, de compulsar la eficacia de los nuevos procedimientos de diagnóstico serológico, y de juzgar del uso de los antibióticos en el tratamiento, ha producido una infinidad de trabajos, fruto de los esfuerzos de innumerables autores de nota. He procurado extraer de este cúmulo de información, algo que, aparte de la divulgación implícita, sea de interés práctico.

Así, me pareció de importancia hacer acotaciones acerca de los intentos de cultivo del *Treponema Pallidum* virulento; meta perseguida y aún no lograda de los más destacados sífilógrafos del mundo entero. Desde luego que al llegarse a la consecución de medios que permitan la supervivencia indefinida del germen, se abren las puertas hacia la posible preparación en el futuro de vacunas específicas.

Es conveniente, desde ya, poner énfasis en el valor innegable de los procedimientos a aconsejar para poner en marcha una correcta investigación epidemiológica. Desafortunadamente en nuestro medio no se ha logrado la preparación de personal especializado para estas labores. Al tratar más adelante, estas técnicas, propondré la creación de una especialización de la enfermería sanitaria en el sentido de lograr para un futuro próximo, un servicio adecuado de Visitaduría Social especializada.

A partir del descubrimiento de la Cardiopina por Pangborn, que es un fosfolípido obtenido por extracción del corazón bovino,

y que mezclada en proporciones convenientes de Lecitina y Colesterol, constituye un antígeno que a más de ser puro, puede prepararse repetidas veces en forma similar. Mediante su utilización se ha llegado a la implantación de diversas técnicas serológicas, que a favor de su sensibilidad y especificidad, ayudan grandemente en el esclarecimiento de los casos dudosos.

De la misma manera, la práctica de las reacciones cuantitativas, ha conquistado lugar preeminente, sobre todo como guía en la efectividad terapéutica y como pronóstico. Su ejecución en los niños nacidos de madre sifilítica, permiten al justipreciar sus variaciones periódicas, establecer si se está en presencia de un infante infectado a través de la placenta o en presencia de un niño que pudo haber sido tratado *in utero* o que escapó a la infección materna.

Mahoney y Arnold, del Laboratorio de Investigación sobre Enfermedades Venéreas, de Staten Island, de Nueva York, iniciaron, mediante ingentes esfuerzos investigativos, una corriente de interés científico sobre las potencialidades terapéuticas de la Penicilina de Fleming. Resultado benéfico de sus observaciones, ha sido la extensión de este interés hacia la posible eficacia de otros preparados antibióticos sobre la infección sifilítica.

II.—DEL TREPONEMA PALLIDUM

Conocidas son las características morfológicas que Schaudinn y Hoffmann hicieron públicas, con ocasión del descubrimiento e identificación del *Treponema pallidum* como agente patógeno de la Sífilis. A pesar de que el Parasitólogo Schaudinn y el Sifilólogo Hoffmann, hicieron sus estudios sobre preparaciones de productos sifilíticos en fresco, fueron capaces de establecer, no solamente ciertos detalles estructurales, sino que reconocieron un doble flagelo en cada extremidad del organismo.

En los últimos tiempos se han obtenido nuevos datos acerca de su morfología, recurriendo a métodos modernos de investigación, por medio de los microscopios Electrónico y de Contraste de Fases. Con el primero, se han efectuado observaciones que demuestran que el organismo posee una membrana ondulante, corpúsculos intra-espirilares, filamentos y botones laterales con contenido granuloso —botones espiroquetogénicos, argentófilos o de Meirovsky—, y se han establecido hipótesis con respecto a su ciclo evolutivo.

Débase tener presente que los exámenes con aparato electrónico se verifican sobre preparaciones en seco, circunstancia que priva al observador de los detalles de movilidad del parásito. Con el microscopio de contraste de fases, se hace uso de coloraciones vitales y por consiguiente se pueden apreciar algunas características sobre los movimientos peculiares del espiroqueta.

Ciclos evolutivos.

Con la observación electrónica se comprueba una constricción inicial del cuerpo del espiroqueta que sugiere el principio de una evolución transversal, que trae como resultado la producción de dos espiroquetas unidos por un filamento delgado, que puede ser el segmento no coloreado apreciable por algunos autores en las preparaciones teñidas. Después de la separación, este filamento puede persistir y explicar la presencia de los flagelos terminales. Según Manouelian, el organismo puede dividirse transversalmente en dos, tres o cuatro partes, cada una de las cuales representa un nuevo espiroqueta; o puede haber desprendimiento de un gránulo lateral del cuerpo del parásito por el mismo proceso de división transversal. Estas formas granulares, al principio, permanecen sujetas al espiroqueta por un filamento tenue que, finalmente, se separa con todo y gránulo; es frecuente encontrar formas granulares atípicas en lesiones sifilíticas tales como gomas, aneurismas, y lesiones de sífilis congénita precoz.

El interés práctico de llegarse a la comprobación de estas cuestiones se refiere por supuesto, a la posible existencia de un tipo granular o ultra-microscópico capaz de ocultarse en elementos tan diminutos como el espermatozoide o la pulpa virulenta de un ganglio linfático aparentemente libre de espiroquetas. La demostración experimental y aceptación científica de la transmutación de organismos tales como la Eberthella Tifosa y el Leptospira Icteroides, tórnase como argumento de importancia para sugerir hipótesis con respecto a los ciclos evolutivos del *Treponema pallidum*, hasta la conocida forma adulta; los estudios mencionados anteriormente tienen un valor indiscutible, pero aún existe discrepancia de opinión entre los autores, algunos de los cuales son partidarios de la escuela que admite la existencia de una forma ultramicroscópica, de parentesco cercano con los virus, y otros se muestran escépticos.

Sobre cultivo.

Desde antaño se han puesto a contribución, tiempo y entusiasmo científico para lograr el cultivo del organismo virulento. Se acepta generalmente que este desiderátum no ha sido logrado —hay que tener presente que *Cultivo del Organismo* y *Cultivo del Organismo Virulento*, son dos cosas muy distintas. Así, se reconoce que Schereschewsky obtuvo en 1909 el primer éxito en el sentido de *Cultivo del Organismo*; algunos otros autores le han sucedido con resultados satisfactorios al obtener cultivos de variedades del parásito conocidas como cepas (Reiter, Noguchi, Kazan, Nichols, etc.), con las cuales se han llevado a cabo los trabajos experimentales. Así vemos que en lo que concierne a la patogenicidad del espiroqueta Pallidum han sido satisfechas las leyes de Koch, menos el cultivo del *organismo virulento*.

De acuerdo con los conocimientos actuales, se considera indispensable como medio de cultivo a la albúmina con aditamento de determinadas proporciones de nitrógeno, hidratos de carbono y vitaminas. Wile y Snow supusieron haber logrado este ansiado propósito, aplicando la técnica de cultivo sobre la membrana corioalantoidea del embrión de pollo, pero fueron incapaces de demostrar la presencia del espiroqueta en los tejidos del pollo recién nacido, y además Steinhaus ha encontrado un espiroqueta no identificado en los tejidos de pollos y gallinas, lo que demerita cualquier deducción.

III.—METODOS MODERNOS DE INVESTIGACION SEROLOGICA

Antígeno de Cardioliipina.

Topley y Wilson definen un antígeno como "cualquier sustancia que introducida parenteralmente en los tejidos animales estimula la producción de un anticuerpo, y la cual, al ser mezclada con dicho anticuerpo reacciona en alguna forma observable." Este es un antígeno completo. Sin embargo, hay sustancias conocidas como antígenos parciales, incompletos o haptenos que pueden combinarse con el anticuerpo, ya sea de manera visible o invisible, pero que son capaces de estimular la producción de anticuerpos por sí mismos. Los antígenos usados en el sero-diagnós-

tico de la sífilis entran en la categoría de incompletos y químicamente pertenecen a los lipoides. Este lipóide antigénico se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza; por ejemplo, los animales, ciertas plantas y bacterias pueden proporcionar, según algunos autores, antígenos lipóidicos para la sífilis, pero para propósitos prácticos se usan extractos de corazón bovino.

Hasta el descubrimiento de la Cardioliipina por Pangborn, los antígenos usados contenían, tanto sustancias activas como inertes, en concentraciones variadas.

La preparación de antígenos *standard*, es decir, de reactividad igual era extremadamente difícil. También y según lo indicaron trabajos posteriores, los antígenos crudos del tipo antiguo, tenían mayor tendencia hacia la producción de reacciones falsamente positivas. El descubrimiento de la cardioliipina y su identificación como ácido fosfatídico que en hidrólisis alcalina produce ácidos oleico y linoleico, más un poliéster de ácido glicero-fosfórico y glicerol, ha constituido un gran avance en el sero-diagnóstico de la sífilis. La cardioliipina se obtiene del corazón fresco de buey, extraída primeramente con acetona y después con alcohol metílico y la purificación se lleva a cabo por un procedimiento químico definido. También se puede aislar lecitina simultáneamente en determinadas condiciones químicas. Las preparaciones de lecitina y cardioliipina, de concentraciones conocidas, merced al contenido en fósforo; se mantienen en solución con alcohol absoluto. Las dos sustancias mencionadas se usan mezcladas con colesterol para producir un antígeno dado. Cuando se habla de una reacción como procedimiento a la Cardioliipina, se quiere decir que las tres sustancias en cuestión se encuentran presentes en el antígeno.

Ventajas del Antígeno a la Cardioliipina.

1º—La mayor especificidad aparente bajo condiciones controladas. Ha sido demostrado por Brown que la cardioliipina aislada o unida al colesterol no da reactividad alguna con los sueros sifilíticos o no sifilíticos. Sin embargo, cuando se agrega lecitina, se obtiene un antígeno sensitivo y utilizable. La lecitina sola o mezclada al colesterol, puede producir reacciones muy débiles con ambos tipos de suero. La función del colesterol parece consistir en la producción de una dispersión en masa de la sustancia activa en el agua, que así aumenta la sensibilidad del antígeno.

Así los antígenos de cardioplipina, cuando son impropriadamente usados, pueden ser inadecuados para el diagnóstico de la sífilis; pero cuando se usan debidamente, son de más confianza, ya que poseen mayor especificidad que los antígenos crudos. Se han dado a conocer varias técnicas en las cuales la preparación del antígeno difiere en la proporción de los tres componentes, pero todas coinciden en el mismo aspecto particular de su especificidad óptima y grado de sensibilidad adecuado.

2º—La reproductibilidad de un *standard* dado, se logra fácilmente con la cardioplipina, en contraposición con la dificultad que presentaba este requerimiento con los antígenos crudos; por consiguiente los antígenos manufacturados en esta forma son estables.

3º—Ausencia de reacciones inespecíficas con el suero de cobayo. Es de importancia práctica que el uso de los antígenos a base de cardioplipina, no motiven reacciones inespecíficas con el complemento de cobayo. En tal virtud los complementos pueden ser usados sin reparo, siempre que sean suficientemente hemolíticos.

Anticuerpo (Reagina).

En lo que concierne a este punto, siempre ha existido amplia especulación entre investigadores y científicos de nota, y sobre todo ha sido motivo de disquisición el problema de la naturaleza de la reagina. Se reconoce que hasta la fecha no ha sido químicamente identificada. Como muchos anticuerpos, está asociada a la fracción gama-globulina del suero. Su fuente no ha sido claramente establecida, pero se presume que por lo menos en parte, es elaborada en las propias lesiones sifilíticas. La evidencia más sólida en favor de este argumento la constituye su producción en el líquido céfalo-raquídeo, solamente si el sistema nervioso ha sido invadido por el *Treponema pallidum* y no hay transferencia pasiva del contenido sanguíneo hacia el líquido céfalo-raquídeo. Revisaremos las teorías que han sido lanzadas acerca de la naturaleza del anticuerpo en la sífilis:

1º—La reagina, término acuñado por Citron para designar al anticuerpo sifilítico representa una labilidad aumentada de las proteínas séricas.

2º—La reagina es un verdadero anticuerpo, respuesta al espiroqueta.

3º—La reagina es un anticuerpo hacia los tejidos del propio huésped, formado por productos tisulares autógenos liberados a favor de la actividad espiroquetósica.

4º—Weil-Klopstock es de opinión que la reagina es un anticuerpo producido por un antígeno constituido por lipoides del huésped y proteínas del espiroqueta.

5º—La reagina es un constituyente normal del suero. Esta teoría aduce que la reagina es constituyente normal del suero y que la infección sifilítica acentúa el hecho.

Al principio se creyó que el fenómeno de Wassermann era una verdadera función interactiva de antígeno y anticuerpo. Pero cuando se estableció que la propiedad antigénica era función de lipoides de tejidos normales, se desechó la idea y se consideró la posibilidad de que pudiese tratarse de una sustancia lábil.

Hay algunas razones que podrían obrar confirmando la suposición de que en realidad la reagina fuese un anticuerpo a saber: a) La reacción positiva aparece cierto tiempo después de la infección, con un intervalo que, en términos generales, corresponde con el hallazgo de los anticuerpos en otras enfermedades; b) Las propiedades físico-químicas de la reagina que se comparan a aquéllas de los verdaderos anticuerpos, es destruída por el calor encima de 70 grados centígrados, no es dializable, está asociada con la fracción globulina y es destruída por la digestión trípica y el formol.

Hay alguna evidencia de que la reagina o alguna sustancia parecida, se encuentra presente en pequeñas cantidades en el suero sanguíneo de personas normales. En la gran mayoría, la cantidad es tan pequeña que no altera el resultado de las reacciones sero-diagnósticas modernas. En muy pocas personas (una de cinco mil), pueden encontrarse en proporción suficientemente elevada para causar interferencia y producir reacciones positivas, en su mayoría transitorias y aún permanentes en ausencia de sífilis o cualquier otra influencia extraña.

En un porcentaje moderado de individuos puede existir cierto grado de hiperglobulinemia, especialmente hiper gama-globulinemia, y en tal caso la cantidad de reagina puede ser incrementada bajo el estímulo de circunstancias extrañas, distintas a la sífilis, hasta el punto de provocar una reacción serológica positiva.

Las reacciones serológicas practicadas con antígenos a base de cardiolipina siguen por lo común las técnicas de floculación; ya sea que su interpretación se haga macroscópicamente en el tubo de ensayo o se juzgue por micro-reacción en el porta-objetos. La última es una forma práctica de examinar gran número de muestras y sus resultados son tan satisfactorios, como para justificar el uso generalizado que se hace de ella, en especial cuando se sigue el procedimiento conocido como VRLD (siglas de *Venereal Disease Research Laboratory*, lugar en que fue perfeccionada por el serólogo Ad Harris). A favor de esta técnica se han llevado estudios clínicos que han venido a demostrar las bondades de esta prueba, tanto desde el punto de vista de especificidad como de sensibilidad, cuando se la compara con los resultados de otros procedimientos. Tal hecho reviste máxima importancia, sobre todo en países como el nuestro, en los que algunas reacciones se comportan de distinta manera que como lo hacen en los Estados Unidos. Las técnicas de Kahn y Mazzini, por ejemplo, demuestran tanto en Guatemala como en los demás países de Centro América, una reactividad elevada que da lugar a la ocurrencia de resultados positivos falsos. Sabida es la influencia que tienen algunos factores patológicos en la producción de tales reacciones falsas y basta recordar que uno de ellos reina en estas latitudes endémicamente; nos referimos al paludismo. Comentando los importantes trabajos efectuados en el Puerto de San José por el Doctor Juan M. Funes, Jefe del Servicio Antivenéreo de Sanidad Pública y Portnoy puede formarse una idea del vacío que las reacciones a base de Cardiolipina ha venido a llenar, cuando se trata de la dilucidación de resultados positivos falsos, en especial con referencia al diagnóstico diferencial.

Para este trabajo de investigación clínica se escogió a un grupo de niños de una edad que hacía remota la posibilidad de infección adquirida por contactos hetero-sexuales, es decir, que fluctuaban de 7 a 14 años, y de residencia habitual en una localidad eminentemente endémica de paludismo. Los niños fueron sometidos a exámenes clínicos detenidos, con énfasis particular en el reconocimiento de los genitales; se tomaron muestras de sangre para practicar las reacciones serológicas, así como frotis y gotas gruesas para investigación de hematozoario; se levantó entre ellos un índice esplénico y se eliminó la posibilidad de Pian, Mal de Pinto y la vacunación anti-variolosa reciente.

Observaciones sobre un estudio en el Puerto de San José.

Los siguientes cuadros resumen los hallazgos con respecto a las reacciones serológicas para la sífilis y los datos concernientes a la investigación de Malaria.

Cuadro No. 1.

Sumario de los hallazgos de repetidas reacciones serológicas para la sífilis, efectuadas en un grupo de niños.

Resultados de la Reacción de Mazzini.

| | | |
|---|-----|-------|
| Número total de muestras examinadas..... | 453 | |
| Mostraron reacciones dudosas..... | 125 | 27.6% |
| Mostraron reacciones positivas (1+ a 4+)..... | 33 | 7.3% |
| Número de muestras negativas..... | 295 | 65.1% |

Resultados de la Reacción de Kahn Standard.

| | | |
|---|-----|-------|
| Número total de muestras examinadas..... | 451 | |
| Mostraron reacciones dudosas..... | 98 | 21.7% |
| Mostraron reacciones positivas (de 1+ a 4+).... | 72 | 26.0% |
| Mostraron reacciones negativas..... | 281 | 62.3% |

Resultados de la reacción VDRL al porta-objetos.

| | | |
|--|-----|-------|
| Número total de muestras examinadas..... | 464 | |
| Mostraron reacciones débilmente positivas..... | 3 | 0.8% |
| Mostraron reacciones positivas..... | 5 | 1.0% |
| Número de muestras negativas..... | 456 | 98.2% |

Resultado de la Reacción de Kolmer Standard.

| | | |
|---|-----|-------|
| Número total de muestras examinadas..... | 364 | |
| Mostraron reacciones dudosas..... | 1 | 0.8% |
| Mostraron reacciones positivas..... | 8 | 2.2% |
| Mostraron reacciones anticomplementarias..... | 9 | 2.4% |
| Número de pruebas negativas..... | 364 | 94.6% |

Nota.—La diferencia total en el número de muestras sometidas a reacción resulta de la cantidad insuficiente de suero para la ejecución de todas las pruebas.

Sumario de los hallazgos con respecto a presunciones y evidencia conclusiva de paludismo y de las reacciones serológicas para sífilis en un grupo de 151 niños.

| | Mazzini | Kahn | VDRL | Kolmer |
|--|---------|------|------|--------|
| 1º Frotis positivos para Malaria y sero-reacciones dudosas o débilmente positivas para sífilis | 9 | 13 | | |
| 2º Frotis positivos para Malaria y sero-reacción positiva | 5 | 8 | | |
| 3º Frotis positivos para Malaria y sero-reacción negativa | 17 | 10 | 31 | 19 |
| 4º Esplenomegalia y reacciones dudosas o débilmente positivas..... | 14 | 7 | | |
| 5º Esplenomegalia y reacciones serológicas positivas | 3 | 10 | | 2 |
| 6º Esplenomegalia y reacciones negativas | 32 | 30 | 47 | 42 |
| 7º Esplenomegalia, frotis positivo para Malaria y sero-reacciones dudosas o débiles | 4 | 2 | 0 | 0 |
| 8º Esplenomegalia, frotis positivo para Malaria y sero-reacción positiva .. | 2 | 3 | 0 | 0 |
| 9º Esplenomegalia, frotis positivo para Malaria y sero-reacción negativa .. | 7 | 9 | 13 | 8 |

La diferencia en los totales de las muestras examinadas por cada procedimiento resulta de la falta de suficiente suero para efectuar todas las reacciones en la totalidad de los casos.

“En este grupo de 151 niños de 14 y menos años de edad, repetidamente examinados durante un período adecuado de tiempo solamente dos fueron considerados como sifilíticos. Uno de ellos, de 7 años de edad, mostró evidencia clínica de sífilis innata, además de positividad persistente de todas las reacciones serológicas para la sífilis. El otro niño, de 13 años de edad, mostró sero-positividad persistente con todas las reacciones en ausencia de evidencias clínicas de la enfermedad y se le catalogó como un caso de sífilis inna-

ta asintomática. Sobre bases epidemiológicas se puede estimar que este grupo de niños no se encontraba en fase de actividad hetero-sexual y que, por consiguiente, la posibilidad de sífilis adquirida era muy ligera. Los exámenes serológicos y físicos repetidos eliminaron el factor de una sífilis muy reciente en instancia de sero-positividad. Así es que, con excepción de los dos pacientes citados, no es probable que las reacciones serológicas encontradas como positivas, representen sífilis adquirida.

Es bien conocido el hecho de que el Paludismo da reacciones positivas falsas; sin embargo, no es posible que la Malaria sea responsable de toda la reactividad serológica observada. Porque muchos de aquéllos que mostraron reactividad, tenían frotis negativos y ninguna evidencia clínica de Malaria.

Aunque no puede darse una explicación adecuada a la alta incidencia de actividad serológica manifestada por las reacciones de Kahn y Mazzini si se compara con la incidencia menor de reactividad de las reacciones VDRL en el porta-objetos y la de Kolmer en este grupo de 151 niños, es evidente que las dos primeras dan lugar a mayor incidencia de reacciones positivas falsas.”

Al respecto Mahoney hizo ver lo siguiente: “En tanto que se llega a la recolección de los datos obtenidos por Cutler y Levitán y progresa su análisis, aparece evidente que los métodos *standard* de Kahn y Mazzini son desfavorablemente influenciados por algunos factores distintos a la sífilis. La extensión de esta no especificidad se aproxima al 15 por ciento, y cualquier esfuerzo conducente a efectuar estas reacciones al mismo nivel de reactividad que se hace en New York probablemente producirá un excesivo número de reacciones positivas no específicas. Hasta donde lo permiten nuestros conocimientos, las reacciones de Kolmer con cardiolipina o antígenos lipóidicos y la VDRL, dan los resultados más consistentes; si fuera práctico sería aconsejable insistir en el uso de estos métodos más bien que los de antígeno lipóidico, especialmente aquéllos conocidos como altamente sensitivos.”

En vista de los hallazgos obtenidos por la investigación clínica y serológica en Guatemala, esos trabajos se hicieron extensivos a El Salvador, Costa Rica y Panamá y a continuación transcribimos un cuadro comparativo de la reactividad de los métodos de Kahn, Eagle y VDRL en las citadas Repúblicas y en nuestro país.

Al analizar el cuadro que antecede es manifiesto que siempre se encuentra reactividad tanto de las reacciones de Kahn como de aquéllas que hacen uso del antígeno a base de Cardioplipina, reactividad que en la mayoría de los casos no es atribuida a la existencia de una infección sífilítica. Se sospechaba que muchos factores contribuyen a la producción de reacciones positivas falsas y solamente mediante amplia investigación y estudio cuidadoso de las diferencias debidas a raza, geografía, clima, dieta, infecciones crónicas e infestaciones intestinales pueden determinarse estos factores.

Reacciones positivas falsas.

En años recientes se ha reconocido cada vez más que las reacciones positivas para la sífilis pueden presentarse en ausencia de cualquier evidencia clínica de la enfermedad. Las llamadas reacciones positivas falsas han sido observadas con intensidad y frecuencia variable en individuos aparentemente normales, así como en pacientes afectados por enfermedades distintas a la sífilis. En esta enfermedad, más que en cualquier otra, las reacciones serológicas juegan un papel predominante en el proceder diagnóstico, ya que, en ausencia de manifestaciones clínicas o una historia de sífilis, deben aceptarse los resultados serológicos como único criterio para la decisión diagnóstica y la necesidad de eliminar o reconocer las reacciones positivas falsas es innegable. Mientras que muchas de las reacciones positivas falsas son de origen técnico y pueden ser eliminadas apeándose estrictamente a los procedimientos del laboratorio recomendados por sus autores, persisten otras aunque se observen precauciones extremadas.

Se ha aceptado que muchas enfermedades o estados febriles producen reacciones positivas para la sífilis. En primer lugar entre las más comunes, figuran las infecciones respiratorias altas, la vacunación antivariolosa, la mononucleosis infecciosa, e infecciones a virus tales como el Sarampión, la Neumonía Atípica y el Linfogranuloma venéreo. También son causa frecuente: el Paludismo y la Lepra, y con menos frecuencia el Tifus, la Filariasis y la Enfermedad de Weil.

Aunque las reacciones serológicas positivas en las treponematosis distintas a la sífilis, tales como el Pian, el Bejel y el Mal del Pinto, a menudo han sido consideradas como biológicas falsas, pa-

Cuadro No. 2 (Stout y Cutler).

| | Total de muestras examinadas | Positivas | | | Débilmente Positivas | | | Negativas | | |
|------------------|------------------------------|-----------|-------|-------|----------------------|------|-------|-----------|------|-------|
| | | Kahn | VDRL | Eagle | Kahn | VDRL | Eagle | Kahn | VDRL | Eagle |
| Guatemala . . . | 1,073 | 24.3 | 12.11 | 21.4 | 7.64 | 5.13 | 5.96 | 68.0 | 81.9 | 73.5 |
| El Salvador . . | 1,007 | 27.5 | 18.57 | — | 5.46 | 5.76 | — | 68.1 | 75.7 | — |
| Costa Rica . . . | 1,295 | 28.0 | 14.52 | 32.2 | 5.56 | 8.80 | 9.80 | 66.4 | 76.7 | 58.0 |
| Panamá | 1,899 | 12.38 | 10.01 | — | 2.69 | 3.69 | — | 85.0 | 86.3 | — |

rece más probable que sean positivas reales en el sentido que esas enfermedades son producidas por espiroquetas morfológica y anti-génicamente relacionadas con el *Treponema pallidum*; las reacciones standard en estos casos son invariablemente positivas y no se consideran estos positivos "sifloides" como respuesta serológica falsa.

Aunque en las enfermedades mencionadas, con excepción de la Lepra, los resultados positivos son transitorios y es de esperarse la regresión a la negatividad, ésta sucede después de días o muchos meses, y hay otros casos en los que las reacciones biológicas falsas pueden persistir por más prolongados períodos de tiempo y aún durante toda la vida. Estas reacciones persistentes han sido observadas en individuos aparentemente sanos, sin historia o evidencia clínica de sífilis y sin algún episodio febril reciente capaz de explicar la positividad falsa. Esta clase de individuos representan un problema diagnóstico muy difícil. Debido a sus estadios asintomáticos, la sífilis no puede ser excluída con certidumbre y una vez establecida la terapia antiluética, se obscurece el cuadro clínico.

El problema del origen de las reacciones positivas falsas solamente puede considerarse en relación con la naturaleza y mecanismo reactivo de los anticuerpos en la sífilis propiamente dicha. Aunque los antígenos lipóídicos empleados en las pruebas serológicas son biológicamente diferentes al agente infeccioso —*Treponema pallidum*—, y aunque el parentesco biológico de los antígenos es bien comprendido, parece estar bien establecido que las reacciones de fijación del complemento y de floculación son verdaderos fenómenos de respuesta antígeno-anticuerpo. Estas hipótesis generales se han reducido a tres para explicar la existencia de las reacciones positivas falsas:

1º—Son debidas a la formación de anticuerpos inmunológicamente idénticos a los provocados por la sífilis.

2º—Los anticuerpos son distintos, pero dan reacción cruzada con todas las preparaciones antigénicas conocidas, incluso las derivadas de cepas de espiroquetas no patogénicas.

3º—Las reacciones positivas falsas no son verdaderas respuestas antígeno-anticuerpo, sino más bien una reacción inespecífica del antígeno con algún componente sero-proteico de origen desconocido.

Como se comprende, se han hecho esfuerzos ingentes para conseguir la obtención de métodos prácticos que permiten la dilucidación de estos casos enigmáticos.

Prueba de inhibición de la Euglobulina.

Es oportuno mencionar en relación con estas consideraciones, los trabajos llevados a cabo por Neurath y colaboradores mediante proceso de fraccionamiento de las proteínas séricas. Este fraccionamiento se realiza ya sea por precipitación con sulfato de amonio y diálisis consecutiva o por procedimientos de precipitación iso-eléctrica. Estos estudios se iniciaron con el fin primordial de averiguar sobre qué fracción de las globulinas se encontraba el anticuerpo responsable de la producción de reacciones biológicas positivamente falsas.

De acuerdo con las teorías aceptadas se supone que la floculación resulta de la inter-acción específica de los anticuerpos con los grupos reactivos de la superficie antigénica. Se supone además que la inhibición de la floculación sucede cuando estos grupos son bloqueados por inter-acción específica con las moléculas inhibitorias. Por consiguiente, se considera que en un sistema que contenga los tres reactivos, es decir, antígeno, anticuerpo e inhibidor ocurre una competencia por el antígeno, entre el anticuerpo y el inhibidor. Ya que las reacciones verdaderas y las biológicas positivas falsas difieren una de otra solamente en los tipos de anticuerpos interesados, siendo los dos reactivos restantes iguales, se sugiere que en la reacción biológica positivamente falsa el inhibidor reacciona con el antígeno con preferencia a los anticuerpos, mientras que en la reacción verdadera (tipo sifilítico), los anticuerpos reaccionan de preferencia con el antígeno.

Fenómeno de la inmovilización de Nelson.

Otra de las adquisiciones en el campo de la investigación, que reviste máxima importancia y que ha revolucionado algunos de los conceptos inmunológicos sobre la sífilis, fue el descubrimiento de anticuerpos del suero sifilítico activos contra el *Treponema pallidum*. En 1935 Turner dió a conocer un método sensible para demostrar la presencia de esta substancia protectora. Se trataba de un procedimiento de técnica combinada *in vitro* e *in vivo*, en la cual se mezclaban nueve partes de suero con una parte de emulsión de espiroquetas; se sometía a la incubación a 37 grados centígrados durante seis horas y luego se inoculaba a conejos subcutáneamente:

los conejos inoculados con mezclas de suero normal y suspensión de treponemas manifestaban lesiones típicas de sífilis, mientras que aquéllos inoculados con mezcla de suero sifilítico y suspensión de treponemas manifestaban lesiones diminutas o no las presentaban por completo. Esta técnica de Turner determinó al mismo tiempo el papel del complemento, pues la inactivación del suero por el calor antes de someterlo a examen, protegía menos.

Las investigaciones efectuadas por Nelson y Mayer en 1948 han hecho posible la demostración *in vitro* de los anticuerpos inmovilizantes del suero sifilítico contra el *Treponema pallidum*; el hecho de que estos anticuerpos se desarrollen durante el curso de la sífilis humana y de la sífilis experimental en el conejo y que tengan un efecto deletéreo contra el treponema, que puede ser demostrado *in vitro*, hace pensar que dichos anticuerpos desempeñan un papel importante en la inmunología de la sífilis. El principal obstáculo que encontraron los primeros investigadores del fenómeno de inmovilización fue la preparación de un medio de cultivo capaz de conservar la vida del treponema *in vitro*, durante el tiempo necesario para llevar a cabo la reacción.

Se han podido conservar *in vivo*, cepas de treponemas conocidas, entre ellas la de Nichols, que se aisló en 1912 y se conserva mediante inoculaciones sucesivas a conejos. Tal cepa ha sido utilizada por Nelson para efectuar la prueba de inmovilización por los anticuerpos del suero sifilítico, en presencia del complemento. Se mantiene vivos a estos treponemas, *in vitro*, colocándoles en un medio básico para cultivo anaerobio que da suficiente tiempo para practicar la prueba; la presencia de complemento es esencial para que la inmovilización se verifique, pues al ser absorbido o destruído por el calor, el suero sifilítico no inmoviliza los treponemas.

Reactivos.

1º—Suspensión de treponemas en medio de Nelson.

2º—Suero desconocido.

3º—Complemento (suero de cobayo).

1º *La suspensión de treponemas.*—Se prepara con sífilomas recientemente producidos en conejos, que se extirpan a las 48 horas de haberse manifestado; luego son seccionados en láminas muy delgadas y se les inmerge en un medio básico a base de albúmina,

tioglicolato de sodio, cisteína hidrociorhídrica, glutathión y piruvato de sodio enriquecido con una mezcla de vitaminas y ácidos aminados, el Ph óptimo es el de 7; el medio se equilibra con gases que contienen 5 por ciento de anhídrido carbónico y 95 por ciento de nitrógeno, ya sembrado el medio se coloca en un matraz de Erlenmeyer y los espiroquetas se extraen al bañomaría. Los treponemas se separan de tejidos, glóbulos rojos y espermatozoides, mediante filtración.

El filtrado que se obtiene es de aspecto opalescente y se procede al recuento de los organismos por campo.

2º *Suero desconocido.*—Se obtiene asépticamente y las muestras a examinar son calentadas previamente a 56 grados durante 30 minutos.

3º *Complemento.*—Obtenido asépticamente de suero de cobayo y se usa en el momento de la prueba en dilución al 1 por diez en medio de Nelson.

Para efectuar la prueba se mezclan determinadas cantidades de la suspensión de treponemas, complemento y suero inactivado; deben incluirse controles de cada suero que llevan los mismos reactivos, pero cuyo complemento ha sido inactivado por el calor. Se someten a incubación al bañomaría durante 16 horas (35 grados centígrados), se toman dos o tres gotas con asa de platino y se colocan entre porta y cubre-objetos. Luego se examina al fondo obscuro y se determina el porcentaje de espiroquetas móviles.

Interpretación.

El resultado de las pruebas se considera positivo si la diferencia en porcentaje de organismos móviles, al contarse 50 espiroquetas sucesivas, entre la muestra que contiene complemento activo y aquélla que lleva complemento inactivado por el calor, es mayor del 50 por ciento; se consideran dudosos si la diferencia entre las dos muestras es del 50 al 20 por ciento y negativo si dicha diferencia es menor del 20 por ciento.

Los numerosos estudios, al ensayar esta prueba como método diagnóstico, demuestran que en las personas sanas no se presenta el fenómeno de inmovilización, mientras que en los pacientes sifilíticos se hace patente un aumento en la proporción de resultados positivos, a medida que la enfermedad está más avanzada. Así,

los pacientes con sífilis tardía han dado resultados consistentemente positivos. Estudios ulteriores han demostrado que hay producción de anticuerpo inmovilizante en treponematoses tales como el Pian, y actualmente se practican investigaciones en sueros de individuos con Mal de Pinto y Bejel.

En la suposición de que los anticuerpos inmovilizantes eran diferentes de los anticuerpos que reaccionan con los antígenos lipoides, se iniciaron estudios en este sentido y se logró establecer mediante adsorción de la reagina de los sueros sifilíticos con antígenos lipoides, que se estaba en lo cierto; pues tales sueros conservaron la positividad observada originalmente en las pruebas de inmovilización. Al hacer estudios comparativos en forma cuantitativa, tanto de la reagina como del cuerpo inmovilizante, se ha observado que hay aumento progresivo de ambos títulos a medida que la enfermedad evoluciona de la fase primaria a la secundaria pero esta relación se pierde cuando se progresa hacia los períodos de latencia: el título de anticuerpo inmovilizante aumenta mientras que el de la reagina tiende a disminuir.

Comentario.

Concluyendo, diremos que la creación de una prueba específica para la sífilis, como es la prueba de inmovilización del treponema por los anticuerpos del suero sifilítico, representa el mayor adelanto que se ha hecho en la serología de la sífilis. En manos de los investigadores esta técnica puede proveer información valiosa en lo que respecta al mecanismo de inmunidad de la sífilis, así como la evaluación de las pruebas serológicas positivas falsas para la sífilis.

Desafortunadamente, la ejecución de las pruebas está limitada a los Laboratorios de Investigación, debido a las dificultades en efectuar la técnica y a que se deben emplear animales para proveerse de *Treponema pallidum*.

Reacciones cuantitativas.

Las reacciones cuantitativas han constituido un adelanto que permite juzgar de los efectos del tratamiento, y su aplicación es de valor indiscutible, como ya se indicara antes, en la determinación diagnóstica de niños nacidos de madre sifilítica.

La reagina puede encontrarse en el suero en cantidades insignificantes e imposible de descubrirse o en concentración enorme. La cantidad presente puede ser medida (en término de unidades), siguiendo diferentes técnicas, de las cuales la más comúnmente usada es la de simple dilución en serie del suero del paciente. Se trata, por ejemplo, de una serie de tubos en los que la cantidad del antígeno permanece constante pero la proporción de suero del paciente varía del suero completo a diluciones de 1 por 65,536; la prueba se lleva a cabo mediante diluciones decrecientes del suero, transfiriendo de un tubo a otro próximo, una cantidad igual de suero del paciente y de solución salina normal. La serie es de 17 tubos. Si el resultado es positivo en el primer tubo solamente (suero completo) y negativo en el resto, se dice que el suero contiene una unidad de reagina. Si el resultado del primer tubo es parcial, el informe (por nomenclatura cuantitativa), se da como dudoso o de menos de una unidad. Si hay positividad del primero al octavo tubos inclusive, el resultado se lee como de 128 unidades.

Este es el sistema de dilución por unidades usado por la mayoría de los serólogos. Los resultados pueden expresarse, como positivos ya sea en término de unidades (16 unidades), o en términos de dilución (es decir, 1 por 16).

Consideraciones sobre el uso de las reacciones cuantitativas.

El valor de las reacciones cuantitativas es limitado como elemento de diagnóstico.

Generalmente las reacciones cuantitativas en la sífilis son de título alto y esto es especialmente cierto en los casos de sífilis secundaria (el título promedio es de 100 a 200 unidades de dilución) o la sífilis tardía acompañada de lesiones. Sin embargo, aún en la sífilis temprana, el título puede ser bajo (2 a 8 unidades). El título, alto o bajo, no es una medida de la severidad o gravedad de la infección y este punto debe ser claramente comprendido por el Médico y explicado al paciente.

En las personas con reacciones biológicas falsamente positivas, las reacciones son de título bajo corrientemente, pero se dan casos en los cuales el título puede ser alto como sucede con la Neumonía a virus.

La reacción cuantitativa en especímenes en serie tomados, uno o dos veces por semana, por un período de meses puede sin embargo, ser de gran valor en la diferenciación de las reacciones biológicas falsas de la sífilis. Si, en ausencia de tratamiento anti-sifilítico el título decrece gradualmente dentro de 2 a 6 meses hasta llegar a una sero-negatividad confirmada, el paciente seguramente presentaba una reacción biológica falsamente positiva. Si, en este mismo período de tiempo, el título asciende en forma consistente, es casi probable que se trata de sífilis. Ahora bien, si el título permanece estacionario durante seis meses, es probable que el paciente sea luético, aunque esta conclusión de ninguna manera es absoluta; ya que la reacción positiva falsa debida a causas conocidas o desconocidas puede permanecer invariable durante años.

Otra de las útiles funciones desempeñadas desde el punto de vista práctico por las reacciones cuantitativas es que proporcionan un medio que permite al médico juzgar sobre la efectividad del tratamiento.

Al efectuar las pruebas de control post-terapéutico (reacción serológica mensual por un lapso indeterminado), se nota, si la evolución es favorable, que hay una disminución paulatina pero persistente del título de las sucesivas pruebas, llegándose en última instancia a la sero-negatividad. Al contrario, se presentan casos en los que, o no se logra reducción del título o en los que después de un decrecimiento inicial, se nota por el contrario aumento de las unidades, circunstancia que en muchas ocasiones permite predecir la inminencia de recurrencias infecciosas. Las mismas consideraciones anteriores son de particular interés cuando se trata de establecer la necesidad de proceder al tratamiento de niños nacidos de madre sífilítica, tratada o no.

Las reacciones cuantitativas prestan ayuda en el diagnóstico de la Sífilis Latente, para cuya debida interpretación serológica se recomienda la siguiente conducta:

- 1º—Anamnesis y examen clínico cuidadoso.
- 2º—Reacciones serológicas cuantitativas, repetidas.
- 3º—Verificación de las reacciones en diferentes laboratorios.
- 4º—Estudios hematológicos completos y aglutinaciones heterófilas.

5º—Estudio epidemiológico en casa del enfermo, de la familia y de los contactos.

6º—Examen del líquido céfalo-raquídeo.

7º—Radiología cardio-aórtica.

Débase tener presente que en el caso de examen de líquido céfalo-raquídeo se debe requerir el resultado de las reacciones de fijación del complemento en términos cuantitativos y exigir del laboratorio que se indique a qué dilución se comprobó la positividad. Al insistir ante el laboratorio sobre lo dicho, se logra obtener un índice pronóstico de alguna afección neuro-sifilítica en particular.

No es frecuente encontrar casos en los que, pese a evidencia clínica de actividad sífilítica, se obtenga una reacción serológica negativa. Nos encontramos aquí, frente al llamado, en términos serológicos, "Zona FENOMENO", debida, según repetidas comprobaciones, a un exceso tal de reagina que llega a interferir con la eficacia de las pruebas serológicas. Es aquí donde las reacciones cuantitativas manifiestan nuevamente otra de sus ventajas, pues al proceder a la dilución del suero se logra obtener, a título indeterminado, una reacción francamente positiva.

IV.—EL PROBLEMA EPIDEMIOLOGICO EN SIFILIS

Epidemiología.—Es el estudio en globo de los fenómenos de la enfermedad y de las circunstancias bajo las cuales se presentan: un estudio de sus múltiples causas. El objetivo del proceso epidemiológico es interrumpir el progreso de la enfermedad, de tal manera que se proteja al ser humano.

El control de la sífilis en una comunidad dada, depende de la interrelación de los siguientes factores:

1º—*El Agente:* Los requerimientos biológicos del treponema explican por qué la sífilis es una enfermedad de contactos íntimos.

2º—*El Huésped:* La inter-acción del agente y el huésped determina el estadio clínico de la sífilis y en consecuencia su infecciosidad.

3º—*El Ambiente:* En su sentido más amplio es la suma de los factores físicos y socio-económicos que actúan sobre el huésped: los

hábitos y las costumbres determinarán si los requerimientos biológicos del organismo estarán presentes: clima, indumentaria, habitación, temperatura y humedad media, educación, empleo, accesibilidad de servicios médicos, etc.

El ataque en contra de la sífilis debe dirigirse, por consiguiente, hacia los componentes mencionados:

1º—*El Agente*: Identificable por examen al fondo oscuro de las lesiones infecciosas características que produce; el *Treponema pallidum* es fácilmente destruido por tratamiento del huésped.

2º—*El Huésped*: Cuando está infectado con sífilis puede albergar una enfermedad aguda o crónica, infecciosa o no infecciosa, clasificable y tratable, si el paciente puede ser traído al centro de tratamiento.

3º—*El Ambiente*: Puede ser modificado por la introducción de medidas de control que favorecerán al huésped: facilidades de diagnóstico y tratamiento mejorados y más fácilmente accesibles; programas educacionales e informativos, y procedimientos de investigación de contactos, todos dirigidos hacia la reducción en el volumen del reservorio infeccioso.

Existen ciertas características del organismo causal y de los hábitos humanos que hacen imposible eliminar al *Treponema pallidum* del ambiente (eliminar los contactos íntimos, inmunizar en contra de la sífilis e imponer cuarentena en masa).

Así, los esfuerzos para reducir el número de exposiciones efectivas al *Treponema pallidum* deben incluir métodos que traten de reducir el número total de exposiciones al contagio disminuyendo la promiscuidad sexual; incrementar el uso de los procedimientos profilácticos, mecánicos, químicos y terapéuticos; mantener centros de tratamiento y observación post-terapéutica para el debido control de los casos infectantes descubiertos, y por último, reducir el período de infecciosidad por reconocimiento oportuno de aquellas personas infectadas, pero cuya enfermedad se ignoraba. Todas estas medidas están dirigidas en contra del reservorio de la infección. Este existe solamente en la raza humana.

La gran cantidad de casos no descubiertos, es responsable de la perpetuación de la enfermedad. Los procedimientos para el hallazgo de casos nuevos y para la retención de casos conocidos, son los fundamentos del control de la sífilis,

El hallazgo de casos nuevos no es un objetivo en sí mismo. Debe conducir a:

1º—Un conocimiento mejor sobre la incidencia y prevalencia.

2º—Protección de la sanidad pública y mejora de la seguridad social, y

3º—Tratamiento adecuado y pronto de las personas infectadas.

Los métodos de investigación de casos nuevos incluyen:

1º—Un índice de sospecha elevado: el médico privado, el Hospital General, y otras clínicas distintas a las de servicio antivenéreo, encontrarán a la sífilis entre pacientes que buscan atención médica por otras circunstancias, sin relación con la enfermedad que nos ocupa.

2º—Exámenes eliminatorios: el campo de las clases sociales y laborantes cubiertos por los exámenes de rutina es muy amplio. Tales exámenes deben practicarse tanto en grupos con incidencia baja de sífilis, como en aquéllos con incidencia alta. En los primeros, el costo relativo de hallar un solo caso es muy alto. Como regla general los exámenes eliminatorios, así como las encuestas serológicas en masa son métodos costosos, tanto en dinero como en esfuerzo y tiempo empleados.

3º—El programa de propaganda y divulgación higiénica, así como la educación juegan papel de innegables alcances en la campaña de control de las venereopatías.

En él deben comprenderse todos los medios de información para el público, tales como propaganda por la radio, por la prensa, el cinematógrafo, carteles alusivos, pláticas en talleres y colectividades, conferencias a escolares, etc.

Se ha notado como resultado de estos programas educacionales intensivos, que hay un aumento en el número de casos que acuden al médico y a las clínicas por su propia iniciativa, lo que significa que un mayor número de miembros del reservorio de la infección son alcanzados durante y después de los programas educativos, objetivo no logrado anteriormente.

Investigación de contactos.

La investigación de contactos empieza con la persona infectada, y procede cautelosamente hacia el hogar y la comunidad en que la persona pudo haber adquirido la enfermedad o contagiarla a otros. Trata de descubrir la infección tan tempranamente como sea posible entre todos los contactos íntimos. La finalidad de la investigación es acabar con el período infeccioso de la sífilis, tan rápidamente como sea factible.

Los resultados de la investigación de contactos pueden ser medidos por índices.

Índice de Contacto.—Es la relación del número de contactos obtenido, con el número de pacientes diagnosticados como infectados con sífilis primaria o secundaria, no tratadas.

Índice Epidemiológico.—Es la relación del número de personas infectadas, identificadas por investigación de contactos, con el número de pacientes diagnosticados.

Índice de traídos a Tratamiento.—Es la relación de los casos hasta entonces desconocidos, encontrados a través de la investigación de contactos, con los pacientes originales accesibles a la entrevista.

Índice de Lesión a Lesión.—Es la relación de los contactos con sífilis primaria o secundaria, sometidos a tratamiento como resultado de la investigación de contactos, a los pacientes con sífilis primaria o secundaria.

En nuestro medio se hace notar la falta de una organización tendiente a la preparación de personal encargado de labores epidemiológicas tan importantes, como la investigación de contactos y el descubrimiento de casos nuevos; se impone por consiguiente la implantación de cursillos breves, pero debidamente especializados, a Enfermeras Sanitarias, Visitadoras Sociales, Comadronas, etc. Para el efecto se necesita de personal selecto y debidamente preparado. Al decir selecto, nos referimos a que las personas que a ello se dediquen, deben ser poseedoras de dotes morales excepcionales, discreción a toda prueba y características psicológicas particulares, que las capaciten para sortear las dificultades inherentes a pesquisas que guardan relación con cuestiones sexua-

les. Estas personas deben inspirar confianza desde la primera entrevista con el paciente y tener un concepto claro de las delicadas situaciones que pueden confrontar en el desempeño de sus labores. El programa para la creación de un Curso Especializado, como el mencionado anteriormente, comprendería nociones sobre Higiene sexual, Venereología, Epidemiología y Visitaduría social. Hay que hacer resaltar las dificultades con que se tropezaría en Guatemala, al tratar de ampliar la campaña y llevar sus beneficios a la totalidad de la población. En zonas determinadas del territorio, contamos con una densidad de población indígena cuyas peculiaridades de raza, psicología tan particular, lenguaje y analfabetismo, les hace impermeables a las técnicas de propaganda y divulgación higiénica. Vale decir que los programas que se usan corrientemente, como parte valiosísima de la lucha antivenérea, verbigracia la radio, la prensa, carteles alusivos, folletos, etc., no les son aplicables.

El problema se complica aún más si se tiene en cuenta que la idiosincrasia del indígena lo hace reacio a buscar el consejo médico y renuente a recibir con agrado exámenes clínicos que lastiman su natural pudor. Por supuesto, el pesquaje de contactos y el descubrimiento de casos nuevos en estas comunidades aborígenes es irrealizable si no se conocen a fondo los dialectos regionales; la única fórmula sería lograr la capacitación de maestros rurales pertenecientes a la misma raza, conocedores de su propia psicología y con dominio de los dialectos respectivos.

Considerando otro aspecto serio de la campaña se hace impostergable una acción decidida y perseverante en contra de la sífilis congénita, a la que Huse y Aufranc prefieren llamarle "negligente" por cuanto la negligencia es la única razón para que aún nazcan niños sifilíticos. La acción debe ser conjunta y a ella deben cooperar tanto los Servicios Materno-Infantiles, como las secciones de Venereología, Epidemiología e Higiene Escolar de Sanidad Pública con el propósito de buscar y tratar a toda mujer embarazada que padezca de sífilis y buscar y tratar a todo recién nacido luético.

Para el efecto se imponen ciertas medidas básicas como:

1º—Deben practicarse por lo menos dos exámenes serológicos como rutina del cuidado pre-natal en toda mujer embarazada: uno al principio del embarazo y otro al tercer trimestre o con ocasión del parto.

2º—Debe considerarse a toda mujer sifilítica embarazada, como una emergencia médica e instituir tratamiento de inmediato.

3º—Si la madre no ha contado con el beneficio de los cuidados pre-natales, debe ser sometida a examen serológico a su ingreso a los servicios y administrar tratamiento en caso de sero-positividad, ya que aún en los casos de parto inminente se logra proteger al niño.

4º—Se recomienda que a todos los niños nacidos de madre sifilítica, tratada o no, se les practique un examen de sangre lo más pronto posible. Una reacción positiva no es indicativa de la presencia de sífilis; y de la misma manera, una reacción negativa no significa ausencia de la infección. Se hace necesaria la observación del niño durante los cuatro meses subsiguientes al nacimiento y de no ser factible, queda al médico tomar la decisión de tratar al recién nacido sin más contemporización.

5º—Aunque la madre haya sido tratada por sífilis, ya sea antes del embarazo o en los primeros meses del mismo, se recomienda que la sangre del niño sea examinada tomándola del cordón umbilical a raíz del alumbramiento. Si la reacción es positiva, aunque el hecho no es necesariamente índice de sífilis, la decisión del médico depende de la seguridad de que el niño pueda ser vigilado durante los cuatro meses *post-partum*, y en caso contrario, se encuentra autorizado para administrar tratamiento.

Por constituir una falla en las tendencias generales de la lucha antivenérea, se impone la modificación de las disposiciones que hacen del certificado pre-nupcial un requisito unilateral. No existe razón alguna de índole biológica, moral o científica, que justifique que se haya eximido a la mujer de la obligación de los exámenes pre-nupciales. En efecto, la mujer puede, como es frecuente observar, albergar la infección, ya sea adquirida por mecanismo congénito o que la haya percibido de la manera corriente por contacto sexual, o extra-genitalmente. El caso en particular, cuando se trata de investigar y llegar a descubrir una infección latente en la mujer, reviste importancia no sólo desde el punto de vista de sanidad pública, sino porque es una precaución eugenésica, dada su función de perpetuadora de la especie y el peligro de transmisibilidad de la infección a la descendencia.

Debe además extenderse el requerimiento de los exámenes pre-matrimoniales a todas las ramas sociales sin hacer exclusión arbitraria de grupos étnicos, como lo establece el Código Civil vigente.

Nos parece conveniente que se reduzca el lapso de validez de la tarjeta pre-nupcial, fundados en que el período de un mes, por el cual se le reconoce como útil, da suficiente margen para que la persona que haya obtenido tal documento llegue a adquirir cualquier dolencia de carácter infecto-contagiosa.

Otro de los requisitos que permiten establecer un índice acerca de la prevalence de la sífilis, en especial de sus formas latentes, lo constituye la exigencia para ciertos grupos de laborantes y empleados de la tarjeta de sanidad. De manera similar a las consideraciones hechas sobre el tiempo y validez de estos certificados, debemos referirnos también al período de efectividad del documento en cuestión; nuestra legislación reconoce la validez de la tarjeta durante un año, y sus resultados como medida de protección pública serían más eficaces e informativos si se requiriera la obtención trimestral de este requisito. Conviene dar mayor elasticidad a la apreciación de los resultados obtenidos por examen serológico, pues en muchos casos es completamente injusto denegar la tarjeta basándose en un resultado positivo, y al igual que con el certificado pre-nupcial, deben estudiarse cuidadosamente las peculiaridades del caso.

Es evidente que una de las causas determinantes de la prevalence y control defectuoso de los males venéreos, lo constituye la ignorancia de la población acerca de conocimientos elementales sobre su apariencia y sintomatología, así como sobre los mecanismos de adquisición de tales enfermedades. La enseñanza de nociones de la naturaleza que tratamos ha sido defectuosa y este fenómeno obedece, por una parte, al descuido en que se ha mantenido la educación respectiva y, por otra, a la influencia mojigata de ciertos pseudo-moralistas que se oponen sistemáticamente a la enseñanza en la escuela, de todo aquello que su estrechez de criterio o puritanismo exagerado califica de pecaminoso. Somos de opinión que la implantación de cursillos sobre Higiene Sexual y elementos de Venereología traería consigo resultados apreciables si se lograra su inclusión en los programas oficiales de segunda enseñanza.

Es necesario intensificar la lucha contra el empirismo y el ejercicio ilegal de la medicina, ya que en múltiples ocasiones, no

solamente se compromete el futuro de las víctimas de enfermedad venérea, sino que frecuentemente se las hace objeto de explotación. Las leyes deben ser aplicadas en forma drástica y el público debidamente prevenido de los peligros a que se expone al acudir a curanderos, charlatanes, etc.; a este respecto cabe señalar que el mayor daño se origina por la intervención inconsulta de algunos farmacéuticos y boticarios quienes, sin conocimiento sobre la materia, hacen uso indiscriminado y anti-ético de los medicamentos a su alcance.

V.—TRATAMIENTO A BASE DE ANTIBIOTICOS

La demostración de la efectividad de la Penicilina en el tratamiento de la sífilis experimental del conejo por Mahoney, Arnold y Harris en 1943, vino a revolucionar por completo los conceptos y sistemas de terapia antisifilítica usados hasta entonces, por más de 25 años. Fue a partir de 1907 que Erlich mediante la preparación del 606 abrió nuevos horizontes hacia su soñado ideal de la Terapia Sterilizans Magna. El mismo, en su afán de llegar al descubrimiento de una fórmula medicamentosa de potencialidades menos tóxicas, llegó al descubrimiento del 914. Estas drogas, en combinación con distintos preparados a base de Bismuto y asociados, en las formas tardías, con el Yodo, estuvieron en boga durante el tiempo mencionado. Luego fueron redescubiertas las Oxofenarsinas, originalmente rechazadas por considerarse demasiado tóxicas, y con ello se hicieron posibles esquemas de tratamiento breve en los casos de sífilis temprana infectante, hasta reducir el tiempo requerido a 24 horas, con aplicación endovenosa de Arsénico, por goteo, asociada a la fiebre artificial.

Esos esfuerzos estaban justificados si se reflexiona que ellos conducían, no solamente a un tratamiento rápido, sino que el factor tiempo influiría en buena medida a interrumpir la cadena de infecciosidad. Desgraciadamente, pese a las precauciones tomadas en la selección de los individuos a ser sometidos a terapia de forma intensiva, no dejaron de presentarse accidentes de suma gravedad y muchos casos letales directamente atribuibles al uso de los metales pesados. Entre los más graves e imposibles de prevenir, en la mayoría de los casos, nos limitaremos a mencionar en

primer término, la Anemia Aplástica, y luego la Encefalopatía Hemorrágica, la Agranulocitosis y la Dermatitis Exfoliativa. Por supuesto la aplicación clínica de los esquemas intensivos de esta naturaleza, exigía la hospitalización del enfermo, requiriendo centros especializados para llevarlos a término.

Es de comprender pues, que con el advenimiento de la penicilina se tuvo a mano una droga que a su inocuidad agrega la posibilidad de su aplicación en corto tiempo, circunstancia esta última que permite a los enfermos recibir un curso medicamentoso completo en contraposición con los métodos arseno-bismúticos que, por muchas circunstancias, obligaban a los enfermos a abandonar el tratamiento.

Al principio se usó la penicilina en su forma amorfa e impura. Investigaciones ulteriores revelaron que esta variedad amorfa comprendía por lo menos cuatro fracciones de penicilina, entre las cuales se encontró, como la más eficaz, la fracción G, que luego fue obtenida en forma cristalizada. Estos preparados originales eran rápidamente absorbidos y eliminados, y de ahí que se hicieran esfuerzos para llegar a la preparación de una fórmula de absorción lenta, que culminaron en la fórmula de Romansky, que incorporaba la penicilina al aceite de sésamo y la cera de abejas. En 1948 hizo su aparición la penicilina G procaínica con la cual, al utilizar el grupo mencionado (penicilina-procaína), en mezclas oleosas o acuosas, es posible mantener un nivel de concentración sanguínea, durante períodos más largos.

Nuevos perfeccionamientos, en particular el empleo de la penicilina G micro-cristalina y la propiedad hidrófuga del monoestearato de aluminio al 2 por ciento, han permitido fabricar una preparación que contiene 300,000 unidades por centímetro cúbico, gracias a la cual es posible mantener un grado de concentración de 0.03 de unidad por centímetro cúbico de suero (mínimo teórico eficaz en el tratamiento de la sífilis), durante un período de 96 horas. Este último dato revistió importancia a partir de la demostración experimental de que el tiempo necesario para la curación del conejo sifilítico, es de 72 horas. Al considerarse a las preparaciones de penicilina G cristalizada, prácticamente puras, se ha podido fijar un talón oficial, según el cual un miligramo de medicamento, tiene una actividad de 1,666 unidades; esta estandariza-

ción facilitará el tratamiento de la sífilis por la aplicación de métodos gravimétricos; la dosis a prescribir estará en relación más exacta con el peso de cada paciente.

Los criterios que han permitido demostrar la eficacia de la penicilina como agente terapéutico se refieren a la desaparición rápida de los espiroquetas en las lesiones abiertas; a la cicatrización acelerada de las lesiones infectantes y la regresión a la negatividad de las pruebas serológicas, inicialmente positivas, en un período indeterminado, pero que en general requiere poco tiempo según la fase de la enfermedad en que se haya suministrado el tratamiento. El hecho de que los hijos de madre sífilítica tratada con penicilina nazcan sanos, en casi el 100 por ciento de los casos, constituye una prueba más de la efectividad de la penicilina como medicamento antilúético. Con frecuencia se han observado casos aparentemente auténticos de reinfección, poco tiempo después de terminado un tratamiento a base de penicilina y esto, según conceptos bien aceptados antaño, vendría a constituir prueba de curación de la infección primitiva.

La dificultad mayor que presenta la evaluación de cualquier sistema de tratamiento, se debe a la recidiva de las lesiones infecciosas. La distinción entre recaída y reinfección plantea un problema que está lejos de haber sido resuelto; sin embargo, con testimonios epidemiológicos fidedignos, se reconoce que una fuerte proporción de los casos clasificados como recaídas eran realmente reinfecciones; la rareza de recidivas clínicas en sífilis congénita tratada, viene a confirmar esta opinión. De la misma manera, la reaparición de lesiones positivas al fondo obscuro en el enfermo tratado, que haya alcanzado la sero-negatividad y que vuelve a ser positivo, también milita en favor de la reinfección. Un esquema de tratamiento eficaz, hace menos probables las recaídas y parece, pues, dar crédito a la idea de la reinfección. Por otra parte, Turner hace ver que en los enfermos que hayan contado con el beneficio de un corto período de tratamiento a base de penicilina, la posibilidad de reinfección es mayor, ya que la "cuarentena clínica" que procuraban los antiguos tratamientos con metales pesados, deja de ejercer su influencia protectora.

Hace ya ocho años Mahoney y sus asociados emplearon la penicilina por primera vez en el tratamiento de la sífilis; desde entonces se ha acumulado evidencia clínica y de laboratorio que confirma las esperanzas que inspiró el uso de este agente como medicamento de elección en el tratamiento de la enfermedad que nos ocupa. Así, muchos autores de nota han descartado a los metales pesados del armamentario terapéutico de la sífilis. Todavía hay algunos escépticos, pero, en líneas generales, se puede afirmar sin temor a equivocarse que el consenso es casi unánime en favor del uso exclusivo de los preparados penicilínicos.

Curtis, O'Leary, Rattner, Rein, Schoch, Shaffer y Wile, recomiendan los siguientes esquemas de tratamiento específico para los diversos estadios de la sífilis.

Sífilis reciente.—El requerimiento mínimo para el tratamiento de la sífilis primaria y secundaria debe consistir en no menos de 2.400,000 unidades de penicilina procaínica en aceite con 2 por ciento de monoestearato de aluminio, tan pronto como se haya establecido el diagnóstico por examen clínico, fondo obscuro y las reacciones serológicas. El primer tratamiento debe administrarse en una sola inyección o repartido en las regiones glúteas y deltoideas, y debe ser seguido por cuatro inyecciones adicionales de 600,000 unidades de penicilina, cada una, a intervalos de cuatro días.

Para el tratamiento profiláctico de la sífilis durante el período de incubación, es decir, entre la fecha de exposición y el desarrollo de la lesión primaria, de 20 a 30 días más tarde, una dosis no menor de 2.400,000 unidades de penicilina monoestearato de aluminio previene efectivamente el desarrollo de la sífilis, en casi el 100 por ciento de los casos. Sin tal tratamiento el contacto sexual con personas conocidas como infectadas con sífilis abierta, resulta ordinariamente en la adquisición de la enfermedad en cerca del 50 por ciento de los contactos. Con este esquema según las experiencias de muchas clínicas de sífilis, se obtiene un 95 por ciento de resultados favorables, y ésta es la razón por la que, para evitar el restante 5 por ciento de casos insatisfactorios, se recomienda suplementar la dosis inicial con cuatro inyecciones adicionales de 600,000 unidades de penicilina, cada una a intervalos de cuatro días.

Sífilis de la embarazada.—A las mujeres embarazadas se les debe administrar un total de 4.800,000 unidades de penicilina con frecuencia de 600,000 unidades dos veces a la semana o 1.200,000 unidades una vez por semana. El tratamiento debe instituirse, cuando sea posible, al final del tercer trimestre. Si la mujer embarazada ya ha recibido tratamiento antisifilítico adecuado previamente al embarazo, no necesita ser sometida a nueva medicación, si los análisis serológicos son negativos, o si la paciente tiene sífilis tardía con exámenes serológicos persistentemente positivos, pero de bajo título (1:4 unidades cuantitativas o menos) debe ser mantenida bajo supervisión y re-tratada si se desarrolla recaída clínica o serológica, especialmente durante la gravidez. En la duda, es preferible proceder sin más contemporización y se sugiere que la forma de tratamiento debe consistir en 900,000 unidades de penicilina monoestearato de aluminio, una vez a la semana, durante cuatro semanas (3.600,000 unidades).

Sífilis congénita.—Los pacientes con sífilis congénita en su fase temprana, responden a la terapia penicilínica, pero los resultados son menos pronunciados en los niños mayores. En los casos congénitos recientes, deben aplicarse de 10,000 a 15,000 unidades de penicilina monoestearato de aluminio por libra de peso corporal diariamente y durante 10 días, o bien 40,000 unidades por libra de peso corporal una vez a la semana por cuatro semanas.

Sífilis tardía.—En la sífilis cutánea, ósea, o de las membranas mucosas de forma tardía, una dosis total de 6.000,000 de unidades de penicilina es tan efectiva como cualquier combinación de terapia con metales pesados que se haya usado antaño.

Sífilis cardio-vascular.—Hasta el presente no se cuenta con información específica con respecto al valor terapéutico de la penicilina en esta forma de la enfermedad. Pero en tanto existe una compensación sostenida, la penicilina es bien tolerada. La dosificación consiste en 6.000,000 de unidades por tratamiento, y debe repetirse según convenga. En la sífilis visceral, tales como la hepática o gástrica, la penicilina es altamente efectiva.

Neuro-sífilis.—La penicilina aparece actualmente como un método efectivo para tratar la Neuro-sífilis de cualquier tipo. Corrientemente la dosificación de 6.000,000 a 12.000,000 de unidades es adecuada, aunque puede ser repetida de los tres a los seis meses si es necesario. La malarioterapia puede ser aconsejable si los resultados de la penicilina, ya sean serológicos o clínicos, dejan qué desear.

Sífilis latente.—En la sífilis latente con exámenes serológicos persistentemente positivos, la penicilina no ha tenido éxito en revertir los exámenes a la negatividad. Sin embargo, debe emplearse en una dosis aproximada de 6.000,000 de unidades, como un esfuerzo para mantener la latencia y prevenir el desarrollo subsiguiente de las complicaciones tardías de la sífilis.

La efectividad de la penicilina, usada en forma exclusiva sobrepasa a la de cualquier medicamento antisifilítico previamente usado, cuando se aprecian sus aspectos terapéuticos, económicos, técnicos, tóxicos o profilácticos. Y, lo más importante de todo, su elevado índice de actividad terapéutica, es aumentado por la simplicidad de su administración y su accesibilidad.

La penicilina puede provocar reacciones de carácter anafiláctico que revisten el aspecto de enfermedad sérica, edema angio-neurótico, urticaria, prurigo y prurito sine-materia. En todo caso estas manifestaciones alérgicas son moderadas, no obligan a la cesación del tratamiento, y ceden con facilidad con el uso de preparados antihistamínicos.

Otros antibióticos en el tratamiento de la Sífilis.

Ultimamente y con base en el papel que ha llegado a ocupar la penicilina como tratamiento de elección de la sífilis, se ha extendido el campo de la investigación hacia el estudio de la posible acción que pudieran tener nuevos antibióticos como agentes anti-sifilíticos.

Aureomicina.—Se tiene ya alguna experiencia con el uso de la Aureomicina administrada por vía oral, con la cual se obtienen niveles prolongados y aparentemente satisfactorios de concentración sanguínea, los espiroquetas desaparecen de las lesiones en un

promedio de 39 horas y se observa una declinación inicial satisfactoria del título serológico; no se han notado reacciones serias pese al uso de dosis elevadas, aunque sí puede presentarse perturbación gastro-intestinal de grado moderado. Asimismo se han comprobado niveles de aureomicina en el líquido céfalo-raquídeo en el 50 por ciento de los casos; por lo cual esto constituye una indicación precisa para ensayar este producto en las Neuro-sífilis resistentes a la penicilina. La dosis óptima parece ser la de 60 gramos repartidos en 8 a 10 días.

Cloromicetina.—También se ha sometido a estudio el efecto de este preparado en el tratamiento de varios tipos de sífilis. Se administra el medicamento por vía oral y a juzgar por los progresos clínicos y serológicos observados en el paciente, parece ser que la Cloromicetina ejerce un efecto benéfico; con este antibiótico se observaron reacciones de naturaleza moderada consistentes en sequedad de la boca y diarrea de intensidad mediana. La dosificación que se ha usado es la de 60 miligramos por kilogramo de peso y por día durante ocho días, excepción hecha de la neuro-sífilis, en la cual el tratamiento se prolonga hasta dos semanas.

CONCLUSIONES

1ª—Los estudios verificados con los microscopios electrónico y de contraste de fases han revelado detalles morfológicos hasta entonces desconocidos y han permitido formular hipótesis acerca de los ciclos evolutivos del *espiroqueta pallidum* de Schaudinn y Hoffmann.

2ª—Los métodos modernos de investigación serológica para el diagnóstico de la Sífilis colocan a las técnicas que hacen uso de antígenos a la Cardiolipina en primer plano.

3ª—El descubrimiento de un anticuerpo inmovilizante del *Treponema pallidum* por Nelson ha sido revolucionario en el sentido de haberse comprobado por primera vez la existencia de un factor inmunológico, sobre el cual se prosiguen estudios que llevan como finalidad la posible preparación de una vacuna profiláctica.

4ª—Tal factor inmovilizante ha permitido, al ser usado con técnica especial, la dilucidación de las reacciones biológicas positivamente falsas de las verdaderas.

5ª—Actualmente se impone la necesidad de recurrir a las reacciones serológicas cuantitativas, para juzgar debidamente ciertos aspectos de tratamiento y pronóstico de la sífilis.

6ª—Se hace impostergable la capacitación de personal encargado de las labores epidemiológicas y para el efecto se sugiere la creación de cursos especializados para enfermeras sanitarias, visitadoras sociales, etc.

7ª—Es innegable que la imposición de una medida legal que obligue a toda mujer embarazada a someterse a examen serológico sería de gran beneficio desde el punto de vista epidemiológico y eugenésico.

8ª—Para corregir la falla existente en nuestros sistemas educativos se considera aconsejable la implantación de cursos sobre Higiene Sexual y Nociones sobre enfermedades venéreas en los Institutos de Enseñanza Secundaria.

9ª—Debe intensificarse las campañas de propaganda y divulgación higiénicas.

10ª—Los procedimientos legales en contra del empirismo y la charlatanería deben aplicarse en forma drástica.

11ª—La inclusión de la Penicilina en el arsenal terapéutico anti-sifilítico es el adelanto más trascendental logrado por la ciencia médica en el presente siglo.

12ª—La tendencia actual hace de la Penicilina, usada en forma exclusiva, el tratamiento de elección de la Sífilis, en cualquiera de sus formas clínicas.

FRANCISCO FUENTES PIERUCCINI.

Vº Bº,

DR. LUIS F. GALICH.

Imprímase,

DR. C. M. GUZMÁN,

Decano.

BIBLIOGRAFIA

Cutler, J. C.—Aspectos serológicos de la Sífilis.—Bol. Salubridad y Asistencia, II, 4-5-6-7, Abril-Julio 49.

Curtis, A. C., et al.—Penicillin Treatment of Syphilis.—Jour. of the American Medical Association.—145, 1951.

Funes, J. M., Portnoy.—Estudios clínicos y serológicos efectuados en un grupo de niños escolares del Puerto de San José.—Bol. de Salubridad y Asistencia.—II, 4-5-6-7, Abril-Julio 1949.

Funes, J. M.—Plan General de Acción de la Lucha Antivenérea.—Foll. S. P.—Octubre 1950.

Funes, J. M.—Avances venereológicos en la Sección correspondiente de Sanidad Pública.—Bol. Salubridad y Asistencia.—3 de Diciembre de 1948.

Funes, J. M.—Proyecto para Legislación Antivenérea.—Memoria Primer Congreso Médico Hospitalario.—Quezaltenango, 1950.

Funes, R.—Estudios de la prueba de Inmovilización del *Treponema Pallidum* por los anticuerpos del suero de pacientes sifilíticos.—Bol. Salubridad y Asistencia.—12 de Diciembre de 1950.

Huse y Aubranc.—J. of Ven. Dis. Information.—31:174, July 1940.

Lutte Antivenerienne aux Etats Unis d'Amérique.—Rapport de la Commission de l'OMS pour l'étude de la Syphilis.—Mai 1950.

Kampmeier, R. H.—Fundamentos de Sifilología.—Salvat Editores, 1947.

Memoria del Primer Congreso de Venereología. — Panamá, Abril de 1946.

Moore, J. E.—The Diagnosis of Syphilis by the general practitioner.—Supplement to the J. of Ven. Dis. Information, 1949.

Mahoney, J. F., Arnold, R. C., Harris, A.—J. of Ven. Dis. Information.—30:125, 1949.

Neurath et al.—Biologic false positive reaction in Serologic Tests for Syphilis.—American J. of Syphilis Gonorrhoea and V. D.—31 July 1947.

Stout, G., Cutler, J. C.—Serologic Problems in Central America.—J. of Ven. Dis. Information.—23 Sep. 1951.

Stuart, J.—Ven. Disease Contact Investigation.—J. of Ven. Dis. Information.—23 Sep. 1951.

Volkin E. et al.—Biologic false positive reaction in serologic tests for Syphilis.—American J. of Syphilis, Gonorrhoea and V. D.—31 July 1947.

Stokes, Beermann, Ingrham.—Modern Clinical Syphilology.—Saunders, 1944.

Thomas, E. W.—Syphilis: Its course and Management.—The MacMillan Co.—1949.