



Universidad Nacional Autónoma de México



Facultad de Medicina

Departamento de Psicología Médica,
Psiquiatría y Salud Mental

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ

PRESENTACIÓN CLÍNICA DE NEUROSIFILIS Y DIFERENCIAS
ENTRE PACIENTES VIH POSITIVOS Y PACIENTES SIN VIH EN EL
INNN EN EL PERIODO DEL 1ro ENERO DEL 2000 AL 31
DICIEMBRE DEL 2007.

TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA
EN PSIQUIATRÍA PRESENTA:

DRA. CLARA GARCIA DELGADO

Asesores:

Dr. Jesús Ramírez Bermúdez
Dr. José Luis Soto Hernández
Dra. Ana Luisa Sosa Ortiz

México, D. F. a 03 de abril del 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. RICARDO COLIN PIANA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. JESÚS RAMÍREZ BERMÚDEZ
JEFE DEL SERVICIO DE PSIQUIATRIA

DR. JOSÉ LUIS SOTO HERNÁNDEZ
JEFE DEL SERVICIO DE INFECTOLOGIA

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Dr. José Luis Soto Hernández, Dr. Jesús Ramírez Bermúdez, Dra. Ana luisa Sosa Ortiz, Dra. Tamar Gómez Villegas, Dr. Jorge Burgos, su gran apoyo y conocimientos en la realización de esta tesis. Agradezco también al personal de archivo clínico por su gran ayuda en la obtención de los datos obtenidos de las hojas diarias y los expedientes clínicos. Así como a todos los servicios del INNN que contribuyeron a la realización de esta tesis.

CONTENIDO

<u>AGRADECIMIENTOS</u>	<u>III</u>
<u>LISTA DE FIGURAS</u>	<u>V</u>
<u>LISTA DE TABLAS</u>	<u>VII</u>
<u>ABREVIATURAS</u>	<u>1</u>
<u>RESUMEN</u>	<u>2</u>
<u>JUSTIFICACION</u>	<u>27</u>
<u>OBJETIVOS</u>	<u>28</u>
<u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	<u>29</u>
TIPO DE ESTUDIO	29
POBLACIÓN EN ESTUDIO	29
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	30
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	30
VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN	30
IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO	31
<u>RESULTADOS</u>	<u>32</u>
<u>DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES</u>	<u>59</u>
<u>REFERENCIAS</u>	<u>65</u>
<u>ANEXOS</u>	<u>71</u>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Muestra el porcentaje de hombres y mujeres con el diagnóstico de Neurosífilis en el INNN desde el 1ro enero 2000 hasta 31 diciembre del 2007.

Figura 2. Estado civil de los pacientes con neurosífilis atendidos en el INNN, 2000-2007.

Figura 3: Muestra el servicio de atención inicial de pacientes con diagnóstico de neurosífilis en el INNN.

Figura 4: Muestra el servicio de hospitalización de los pacientes con diagnóstico de neurosífilis.

Figura 5: Manifestaciones clínicas más frecuentes en pacientes con neurosífilis atendidos en el INNN 2000-2007.

Figura 6: Alteraciones cognoscitivas observadas en pacientes con diagnóstico de neurosífilis atendidos en el INNN en el periodo del 2000 al 2007.

Figura 7: Principales alteraciones conductuales y afectivas en pacientes con diagnóstico de neurosífilis atendido en el INNN en el periodo del 2000 al 2007.

Figura 8: Principales alteraciones neurológicas en pacientes con neurosífilis atendido en el INNN en el periodo del 2000 al 2007

Fig.9: Muestra el total de pacientes con neurosífilis sin y con infección por HIV.

Figura 10: Muestra el tiempo de inicio del padecimiento actual tanto en pacientes con y sin infección con VIH en pacientes que tienen el diagnóstico de neurosífilis atendidos en el INNN desde el 2000 al 2007.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Escolaridad de los pacientes con neurosífilis atendidos en el INNN, 2000-2007.

Tabla 2. Nivel de empleo de los pacientes con neurosífilis atendidos en el INNN, 2000-2007, en el momento de su diagnóstico.

Tabla 3: Frecuencia y porcentaje de resultados de VDRL y FTA en pacientes con neurosífilis en el periodo 2000 – 2007.

Tabla 4: Muestra el sexo de los pacientes con y sin infección por VIH en pacientes con neurosífilis atendidos en el INNN en el periodo del 2000 al 2007.

Tabla 5: Muestra la frecuencia de la edad, tiempo de inicio del padecimiento actual así como de estancia hospitalaria y el tiempo de seguimiento en pacientes con diagnóstico de neurosífilis con y sin infección por VIH atendidos en el INNN desde el 2000 al 2007.

Tabla 6: Muestra el síntoma inicial y el síndrome que presentan los pacientes con neurosífilis atendidos en el INNN en el periodo comprendido del 2000 – 2007.

Tabla 7: Muestra el porcentaje de los diagnósticos de neurosífilis en pacientes con y sin infección por VIH.

Tabla 8: Muestra la frecuencia de alteraciones oftalmológicas en pacientes con neurosífilis atendidos en el INNN en el periodo del 2000 al 2007.

Tabla 9: Muestra el inicio del padecimiento y la relación con las alteraciones oftalmológicas en pacientes con neurosífilis atendidos en el INNN entre el 2000 al 2007.

Tabla 10: Muestra las alteraciones conductuales y afectivas en pacientes con neurosífilis con y sin infección por VIH atendidos en el INNN del 2000 al 2007.

Tabla 11: Muestra las alteraciones cognoscitivas en pacientes con neurosífilis con y sin infección por VIH atendidos en el INNN del 2000 al 2007.

Tabla 12: Muestra las manifestaciones neurológicas en pacientes con neurosífilis con y sin infección por VIH atendidos en el INNN del 2000 al 2007.

Tabla 13: Muestra los resultados de VDRL y FTA sérico y en LCR de pacientes con neurosífilis con y sin infección por VIH atendidos en el INNN en el periodo del 2000 al 2007.

Tabla 14: Muestra los resultados de la punción lumbar de pacientes con neurosífilis atendidos en el INNN desde el 2000 al 2007.

Tabla 15: Muestra la diferencial del LCR de pacientes con neurosífilis con y sin infección por VIH atendidos en el INNN entre el 2000 – 2007.

Tabla 16: Muestra las alteraciones en IRM que presentan los pacientes de neurosífilis con y sin infección por VIH.

Tabla 17: Muestra los pacientes con neurosífilis con y sin VIH que presentaron cambios en la IRM.

Tabla 18: Muestra la evolución de los pacientes con neurosífilis con y sin infección por VIH posterior al tratamiento farmacológico atendidos en el INNN entre el 2000 – 2007.

ORGANIGRAMA

Organigrama 1: Muestra las manifestaciones clínicas y frecuencia que presentan los pacientes con neurosífilis en el INNN desde el 2000 al 2007.

ABREVIATURAS

LCR: Líquido cefalorraquídeo.

INNN: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

OMS: Organización mundial de la salud.

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

VDRL: *Veneral Disease Research Laboratory*

PCR: Proteína C Reactiva.

ADN. Ácido desoxirribonucleico.

RPR: Reagína Rápida en Plasma.

SNC. Sistema Nervioso Central.

TAC: Tomografía Axial Computarizada.

RM: Resonancia Magnética.

RESUMEN

La sífilis es una enfermedad causada por el *Treponema pallidum*, la forma de presentación terciara: neurosífilis, a nivel mundial, ha presentado una mayor incidencia en las últimas dos décadas por la pandemia del VIH.

OBJETIVO: Describir la presentación clínica de los casos diagnosticados como neurosífilis en el INNyN durante el periodo del 1ro de Enero del 2000 al 31 de Diciembre de 2007; así como las diferencias entre pacientes con y sin infección del VIH.

METODOLOGÍA: Se revisó las hojas de egreso hospitalario y las hojas de consulta externa de los servicios de neurología, psiquiatría e infectología para detectar los casos con diagnóstico de neurosífilis. De este universo de pacientes captados se revisó el expediente clínico para extraer las variables de estudio.

RESULTADOS: Se encontraron 14 pacientes con el diagnóstico de neurosífilis de los cuales 13 fueron varones y uno mujer.

Se presentó una mayor incidencia en el sexo masculino (86%) y el estado civil que predominó fue el soltero. Además, se observó que el 71.4% de los pacientes estaba desempleado al momento de su valoración inicial.

El tiempo promedio del cuadro clínico previo a la hospitalización en pacientes con neurosífilis y VIH (+) fue de 4 días, mientras que en los pacientes con neurosífilis y VIH (-) fue de 30 días.

Respecto al servicio de atención inicial el 64.2% de los pacientes acudió a urgencias.

Las manifestaciones clínicas en los pacientes con neurosífilis abarcaron: demencia, tabes dorsal, EVC secundario a lesión meningovascular y alteraciones oftalmológicas. Los síntomas principales en demencia fueron: errores de juicio y conducta, irritabilidad, inatención, desorientación, alteración en la abstracción y memoria de corto plazo. En tabes dorsal se

encontraron fundamentalmente alteraciones en la marcha, ataxia, arreflexia y disminución de la fuerza. Por otro lado, en el EVC el síntoma principal fue la hemiplejia. Con respecto a las alteraciones oftalmológicas se encontró neuroretinitis, uveítis y neuritis óptica.

Destaca que de los pacientes con neurosífilis 8 tuvieron VIH (+) y 6 VIH (-). En los pacientes con VIH (-) se presentó demencia en 5 pacientes, y uno con tabes dorsal. En cuanto a los pacientes con VIH (+) 4 tuvieron tabes dorsal y la totalidad de pacientes con VIH (+) tuvo algún tipo de alteración oftalmológica, siendo la neuroretinitis la presentación más frecuente y el síntoma cardinal la disminución de la agudeza visual.

Se observó en la resonancia magnética de los pacientes con neurosífilis y VIH (+) que no tenían atrofia corticosubcortical, mientras que en los pacientes con VIH (-) cinco de los 6 pacientes presentaron ésta atrofia.

CONCLUSIÓN: A pesar del pequeño número de pacientes estudiados se encontraron diferencias estadísticamente significativas como:

- La proporción de pacientes con demencia y VIH (-) cinco de seis contra de uno de ocho en los pacientes VIH (+) con una $P=0.03$ en la prueba exacta de Fisher de dos colas.
- Todos los pacientes con neurosífilis y VIH (+) presentaron algún tipo de alteración oftalmológica, en contraste con los pacientes con VIH (-) donde sólo uno de seis presentó un problema oftalmológico con una $P=0.005$ en la prueba exacta de Fisher de dos colas.
- De todas las manifestaciones oftalmológicas encontradas en los pacientes con neurosífilis la neuroretinitis fue estadísticamente significativa.
- Cinco de seis pacientes con neurosífilis y VIH (-) presentó atrofia corticosubcortical comparado con el grupo de pacientes con neurosífilis y VIH (+) en donde ésta atrofia no

se detecto y se obtuvo una $P=0.01$ en la prueba exacta de Fisher de dos colas.

Marco de referencia y antecedentes

Antecedentes históricos.

La sífilis es una enfermedad que se conoce desde el siglo XV en Europa, se cree que fue introducida por Colón (1). Las primeras descripciones de la enfermedad se registraron a finales del siglo XV. Desde ese momento se identificaron las formas de presentación clínica que se dividen en: primaria, secundaria y terciaria.

En 1798 Haslam reconoce la demencia paralítica y en 1822 Bayle describe el cuadro clínico de la parálisis general progresiva, así mismo ya en 1846 Romberg describe la tabes dorsal.

El oftalmólogo escocés Douglas Argyll Robertson en 1869 describió las alteraciones pupilares que se encuentran en esta enfermedad y Allbutt en 1868 y Heubner 1874 hacen la descripción de la arteritis cerebral sífilítica. En 1886 Fournier describe la sífilis congénita. En 1905 Fritz schaudinn y Hoffman descubren el *Treponema pallidum* como el agente causal de la sífilis. En 1943 Mahoney y cols utilizan la penicilina como tratamiento de primera elección en neurosífilis con lo cual disminuyo el numero de casos de sífilis tardía.

Microbiología.

Esta enfermedad es causada por el *Treponema pallidum* subsp. *Pallidum* que pertenece a la familia, *Spirochaetaceae* (espiroquetas).

El *T. pallidum* tiene un tamaño que varía de 6 a 15µm de longitud y es de 0,2 µm de diámetro. El cual se observa en el microscopio de campo oscuro. Tiene un cuerpo en forma de espiral que está rodeado por una membrana citoplasmática, que es cubierta por una membrana externa. Tiene además una fina capa de peptidoglicanos entre las membranas que ofrece estabilidad estructural; cuenta con organelos endoflagelados los cuales permiten la motilidad helicoidal característica, de este microorganismo, el único hospedero es el ser humano, por lo cual la infección se adquiere por contacto directo generalmente por vía sexual, a través de lesiones activas primarias o secundarias.

Epidemiología.

En algunos estudios se ha demostrado que entre el 16 y 30% de las personas que han tenido contacto sexual con una persona infectada con sífilis en los 30 días posteriores de la primoinfección se pueden contagiar (5, 6); las tasas reales de transmisión pueden ser mucho más altas de lo que se conoce actualmente (6, 7, 8). La infección también se produce cuando los organismos atraviesan la barrera placentaria para infectar el feto de una mujer embarazada. En los Estados Unidos, la incidencia de sífilis durante la Segunda Guerra Mundial fue de más de 500000 infecciones por año.

Entre 1945 y 2000, la sífilis se redujo significativamente por el uso de antibióticos pero aun así

tiene periodos de mayor incidencia. Desde el año 2000, ha habido un aumento en el número de casos de sífilis en los Estados Unidos, principalmente entre homosexuales (9-10, 11); y esto también se ha reportado en los registros de Europa occidental y en el Reino Unido (12, 13, 14, 15, 16).

Los brotes en las personas homosexuales se asocian con un aumento en el comportamiento sexual riesgoso, en las últimas encuestas, entre un 37% a 52% de homosexuales informaron múltiples conductas de riesgo (17, 18, 19).

La OMS calcula que se presentan 12 millones de nuevos casos de sífilis cada año (20). La gran mayoría de estos en países en desarrollo, pero un aumento de nuevos casos también se ha observado en el este de Europa desde la disolución de la Unión Soviética (21, 22).

La sífilis congénita es de particular interés en las naciones en desarrollo, donde la falta de exámenes prenatales y de tratamiento en las mujeres embarazadas infectadas, condiciona infección "congénita" del feto.

Pero tiene particular importancia que en todo el mundo la infección por sífilis ha ido en aumento por la presencia de la pandemia por el virus de inmunodeficiencia humana (2, 3).

Curso clínico.

La sífilis es una enfermedad con múltiples cuadros clínicos por lo que en la actualidad se conoce como la gran simuladora; las distintas etapas de la sífilis se describieron por primera vez en detalle por Philippe Ricord a mediados de 1800 (23). Un Diagrama esquemático de la sífilis no tratada se muestra en la Fig. 1.

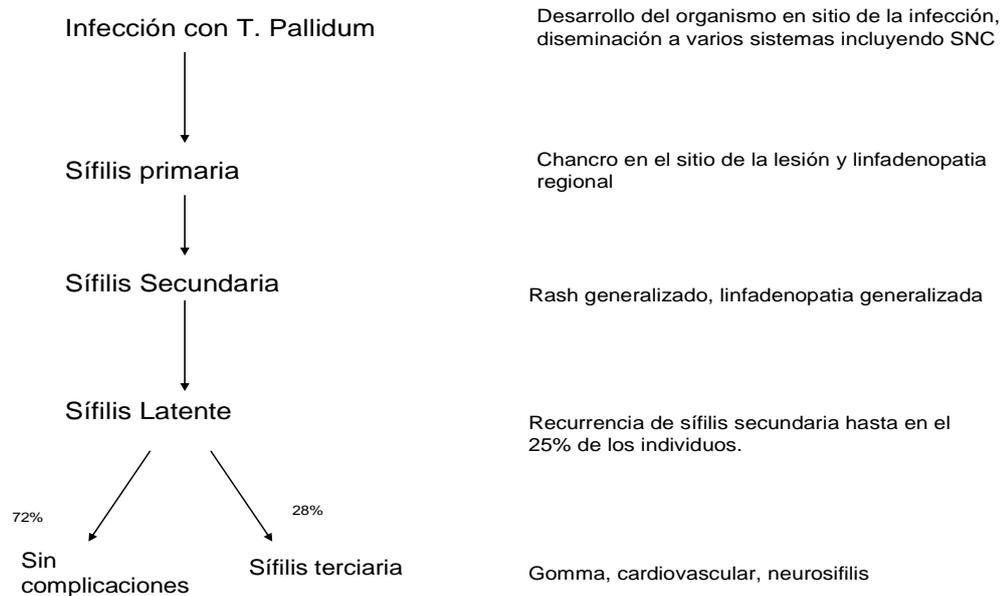


Fig.1 Historia natural de sífilis sin tratamiento por Gjestland (24).

1. Sífilis primaria. La infección se inicia cuando el *T. pallidum* penetra por vía cutánea en microabrasiones o en la mucosa intacta, por lo general como resultado se presenta un chancro en el sitio de la inoculación con moderada linfadenopatía regional esto se asocia con la etapa primaria.

El chancro normalmente se convierte en una induración que progresa a una ulceración, pero generalmente no es purulenta. En los hombres heterosexuales; el chancro primario, más comúnmente, ocurre en el pené, pero del 32- 36% en los hombres homosexuales el chancro se encuentran en otros sitios, incluyendo el recto, canal anal, y la cavidad oral (25, 26).

En las mujeres, el chancro primario normalmente se produce en los labios mayores o el cuello uterino. Debido a que el chancro es indoloro puede ser ubicado en cualquier sitio anatómico, por lo que el diagnóstico de sífilis en las mujeres y los hombres homosexuales a veces se retrasa.

El chancro primario aparece en promedio 3 semanas después de la exposición; el período de incubación oscila entre 10 y 90 días (27). Sobre la base de la inoculación intradérmica en voluntarios humanos se ha determinado la dosis de *Treponema pallidum*, y se estima que el 50% de la dosis infecciosa es de 57 organismos (28); y que las lesiones evolucionan más rápido cuando el tamaño del inóculo es mayor (29).

El chancro primario se cura espontáneamente dentro de las 4 a 6 semanas, pero todavía puede ser discernible en aproximadamente el 15% de los pacientes al inicio de la sífilis secundaria (30, 31, 32).

A las pocas horas de la inoculación, y durante la evolución de la etapa primaria, el *Treponema pallidum* se extiende ampliamente y los organismos se depositan en una gran variedad de tejidos. Las manifestaciones de sífilis secundaria se producen dentro de los 3 meses iniciales de la infección y son a veces muy sutiles.

2. Sífilis secundaria. Una descripción detallada de la sífilis secundaria se encuentra en la revisión de Baughn Musher (33). En la que se refiere que dolor de garganta, dolores musculares, malestar general, pérdida de peso son síntomas sistémicos de sífilis secundaria; con linfadenopatía generalizada y esta se presenta hasta en un 85% de los casos (34, 35).

La manifestación más común de sífilis secundaria es una erupción diseminada mucocutánea. Lesiones maculares discretas aparecen inicialmente en el tronco y las

extremidades superiores, seguidas por lesiones de varias morfologías en las mismas. En el momento del diagnóstico, las lesiones más comunes de sífilis secundaria son: maculopapulares (en el 50% - 70% de los pacientes), papular (12%), macular (10%), y anular-papular (6% a 14%) (34,35). En raras ocasiones, las lesiones puede llegar a ser necróticas, y se conoce como: "lues maligna" con mayor frecuencia, las lesiones secundarias son inaparentes y pueden pasar desapercibidas (34). La extensión de las lesiones a las palmas de las manos y plantas de los pies, aparece entre el 4 al 11% de los pacientes.

La infección por *Treponema pallidum* de los folículos pilosos resulta en alopecia del cuero cabelludo y también hay informes poco frecuentes de pérdida de pelo facial y corporal, coincidiendo con la aparición de lesiones secundarias, un 10% de los pacientes desarrollar condilomas lata (36).

Con poca frecuencia, la sífilis secundaria puede estar acompañada por lesión gástrica, renal y hepática. El *Treponema pallidum* ha sido encontrado en biopsias hepáticas de muestras tomadas de pacientes con sífilis secundaria. Como consecuencia de la glomerulonefritis por complejos Inmunoglobulina-treponema depositado en los glomérulos aparece daño renal. El síndrome nefrótico también puede presentarse.

Aproximadamente el 5% de las personas con sífilis secundaria experimenta manifestaciones de neurosífilis, incluyendo la meningitis y enfermedad ocular. Posteriormente presenta un estadio latente asintomático; durante los primeros dos años es latencia temprana y posterior a dos años es latencia tardía.

3. La sífilis latente. Se divide en dos etapas, en función de la aproximación del momento de la infección. Para el primer

año después de la infección, se consideran que los pacientes que tienen sífilis latente temprana; hasta un 25% pueden tener manifestaciones secundarias periódicas. La Sífilis latente tardía se define como la infección asintomática durante más de un año o de duración desconocida. Las pruebas serológicas durante la fase tardía latente son positivas, pero la transmisión sexual es poco probable. Los organismos pueden estar intermitentes en la circulación sanguínea durante la sífilis latente y puede infectar al feto durante el embarazo.

4. Sífilis terciaria. Posterior a la fase latente se puede presentar otra fase secundaria o sífilis terciaria en la cual se presenta principalmente afección cardiovascular y del sistema nervioso central.

Hoy en día, cuando el tratamiento antibiótico es un evento común, las manifestaciones de la sífilis tardía rara vez se observan. En cambio, los estudios históricos Oslo (39) y (40) Tuskegee ayudan a comprender las manifestaciones tardías de la enfermedad.

En el estudio retrospectivo Oslo (39), que se realizó en la era preantibiótica, aproximadamente un tercio de las personas con sífilis latente desarrolló manifestaciones clínicas de sífilis terciaria. Estos síndromes a menudo aparecen de 20 a 40 años después del inicio de la infección. El Progreso de la inflamación causada por gomas (sífilis benigna tardía), una forma localizada de los tejidos y la destrucción ósea, se encuentra en el 15% de los pacientes no tratados con sífilis.

La sífilis cardiovascular, que suele presentarse como insuficiencia aórtica o aneurismas, se observó en el 10% de los pacientes no tratados. La neurosífilis tardía se reconoce en el 6,5% de los pacientes no tratados. Aunque en el estudio de Tuskegee (40), en el que 408 hombres Africano-

Americanos no tratados con sífilis latente en Macon County, Alabama, se observaron prospectivamente de 1932 a 1972, proporcionó información acerca de las manifestaciones tardías de la enfermedad, las motivaciones de los investigadores se han puesto en tela de juicio por grupos de derechos humanos, ya que no se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes y, lamentablemente, el tratamiento no fue ofrecido a los pacientes después de su introducción lo que pudo reducir la morbilidad y la mortalidad.

Los Gomas granulomatosas, son lesiones nodulares con necrosis central variable, puede desarrollarse tan pronto como 2 años después de la infección inicial, a pesar de que suelen aparecer mucho más tarde. Estas lesiones destructivas comúnmente afectan a la piel y huesos, aunque también pueden ocurrir en el hígado, corazón, cerebro, estómago, y tracto respiratorio superior. El *Treponema pallidum* puede, ocasionalmente, identificarse en lesiones gomatosas; estas lesiones rara vez se curan espontáneamente y se resuelven rápidamente con antibióticos apropiados. A menos que afecte a un órgano crítico, no causan complicaciones graves, por lo tanto se utiliza el término "Sífilis tardía benigna".

A. Complicaciones cardiovasculares. Antes de la llegada de la penicilina, la mayoría de las muertes debidas a la sífilis que se pensaban eran el resultado de la participación cardiovascular. Ya que normalmente la Aortitis sifilítica involucra la aorta ascendente, en la mayoría de los casos, es asintomática y sin complicaciones. Las complicaciones ocurren en aproximadamente el 10% de las personas no tratadas con sífilis, siendo la más común la regurgitación aórtica. Otras complicaciones son estenosis de los ostium coronarios y aneurismas saculares. Recientemente, los

métodos de PCR han detectado *Treponema pallidum* ADN en aneurismas sífilíticos de la aorta.

B. Complicaciones neurológicas. Dentro de 5 a 10 años sin tratamiento de la infección inicial, a principios de la invasión SNC puede progresar a sífilis meningovascular, con las complicaciones debidas a un accidente cerebrovascular. Antes de este evento, las personas pueden experimentar vértigo, insomnio y cambios de personalidad; estos síntomas son por involucre arterial; puede ser generalizado o focal, también pueden estar presentes la pérdida de conciencia y convulsiones.

La sífilis parenquimatosa, se presenta como paresia general o tabes dorsal, aparece dos o tres décadas después de la infección.

Los síntomas de la paresia general incluyen cambios de personalidad, inestabilidad emocional, trastornos de la memoria, alucinaciones, y reflejos hiperactivos. La participación de las columnas posteriores y los ganglios de la raíz dorsal de la medula espinal causan tabes dorsal, que se presenta como ataxia sensorial en las extremidades inferiores, parestesias, y vómitos repentinos o dolor abdominal, la marcha de base amplia a menudo es el resultado de la pérdida de posición y sentido vibratorio. También puede ocurrir pérdida de la temperatura y la sensación profunda de dolor; esto último puede dar lugar a las articulaciones de charcot (lesiones tróficas en tobillos, rodillas y caderas). El daño al nervio óptico se produce en aproximadamente 20% de los casos de tabes, la paresia y tabes pueden tener presentes anomalías pupilares.

Formas clínicas de neurosífilis en pacientes con y sin infección por el virus de inmunodeficiencia humana

La sífilis y la infección por el virus de inmunodeficiencia humana se superponen e interactúan de muchas maneras, ya que ellos comparten factores de riesgo como es la transmisión sexual, así como el hecho de que son problemas de salud en el mundo.

Se ha observado que la infección por el VIH puede alterar la historia natural de la sífilis (37) y se ha observado que la incidencia de sífilis es alta principalmente entre los heterosexuales por el aumento del uso de sustancias, así como, por conductas sexuales riesgosas.

Se ha observado que la evaluación clínica en la sífilis primaria puede ser complicada por el hecho de que la aparición del Chancro primario en algunos individuos no encaja en la descripción clásica. Asimismo, la ulcera genital se considera como un factor de riesgo para la transmisión del VIH (37). Se han observado lesiones no induradas con bordes irregulares (37), al igual que múltiples y / o lesiones dolorosas, especialmente en la zona anal en las personas que están infectadas con el VIH (32).

En personas infectadas con el VIH se ha reportado que tienen de dos a tres veces más probabilidades de tener simultáneamente lesiones primarias y secundarias de la enfermedad que las personas no infectadas por VIH (32). La primera vez que se observó sífilis en una persona infectada con el VIH fue en 1987(32) y desde entonces ha aumentado el número de casos y esto se ha vinculado al estado inmune del huésped, sobretodo en pacientes que tienen recuento de células CD4 bajas, característicamente con una cuenta menor a 200/mL(32). En la década después del

reconocimiento de la infección del VIH, algunos investigadores afirmaron que los síntomas de Neurosífilis se agravan en personas infectadas con el VIH, sin embargo, esta conclusión no ha sido apoyada por los últimos estudios (32). Además, la infección por el VIH puede no aumentar la pleocitosis en LCR.

Acerca de la sífilis ocular como manifestación en paciente con VIH puede ocurrir durante cualquier etapa de la enfermedad afectando cualquier estructura del sistema visual. Se ha observado que la uveítis es la manifestación ocular más común y puede resolverse espontáneamente sin tratamiento.

Pese a la falta de asociación entre el estadio del VIH y la gravedad de la enfermedad de SNC por sífilis, la terapia estándar de penicilina G benzatina, puede ser insuficiente para erradicar la sífilis en quienes tienen coinfección con VIH. Por lo tanto, se justifica el tratamiento de neurosífilis en todos los pacientes con alteraciones en el LCR compatibles con esta entidad.

En un estudio reciente de neurosífilis indica que un título suero reagina rápida en plasma (RPR) superior o igual a 1:32 se asoció significativamente con Neurosífilis, independientemente de la etapa o de infección simultánea por el VIH (38).

En cuanto a la presentación de sífilis terciaria, en particular de neurosífilis, se ha observado que los individuos con infección de VIH progresan rápidamente a esta patología (38). Aunque en realidad puede ocurrir la neurosífilis durante cualquier etapa de la enfermedad, ya que incluso el *Treponema pallidum* invade el sistema nervioso central en estadios tempranos de la enfermedad, ya que se han encontrado anormalidades en el líquido cefalorraquídeo hasta en una cuarta parte de los pacientes que tienen sífilis primaria y secundaria; se ha observado un aumento en la

prevalencia de neurosífilis en pacientes infectados por el VIH (38). Los pacientes infectados con VIH pueden tener una gama heterogénea de manifestaciones clínicas comparadas con los pacientes no infectados (38).

La neurosífilis se define por un aumento de los niveles de proteínas y leucocitos en la Líquido cefalorraquídeo (LCR) o de un reactivo VDRL (venéreas Laboratorio de Investigación de Enfermedades) el *T. pallidum* puede detectarse en el LCR de muchos pacientes con sífilis, en el SNC poco después de la invasión, la pleocitosis y otras anomalías del LCR pueden no aparecer. Alrededor del 40% los pacientes con sífilis primaria, y el 25% de las personas con infección latente reúnen, al menos, uno de los criterios de diagnóstico para neurosífilis (38). Las consecuencias de la invasión en SNC son difíciles de determinar. La mayoría de las personas con invasión del SNC por *T. pallidum* parecen resolver o controlar los treponemas en SNC; sin embargo, no se conocen los indicadores para el desarrollo posterior de neurosífilis sintomática.

Los primeros síntomas de la neurosífilis pueden ocurrir simultáneamente con sífilis primaria o secundaria, o bien, seguir a la resolución de sífilis secundaria. Los síntomas típicos de la meningitis aguda temprana incluyen fiebre, dolor de cabeza, náuseas, vómitos y rigidez de cuello. La alteración de nervios craneales pueden resultar en alteraciones visuales, incluyendo fotofobia, visión borrosa, pérdida de audición, y debilidad facial, inflamación ocular (uveítis), entumecimiento y dolor en las extremidades también pueden ocurrir. Raramente, las personas con Neurosífilis presentan pérdida temprana de la memoria y confusión mental.

MANIFESTACIONES EN SNC DE NEUROSIFILIS

La Neurosífilis puede ser asintomática ó sintomática; los síndromes que se pueden presentar son: meningitis, meningovascular, parálisis general, tabes dorsal, goma y alteraciones oculares.

En la forma de presentación temprana la afección principalmente es meníngea y vascular y en las formas tardías la afección es en parénquima cerebral; parálisis general progresiva y tabes dorsal. Con frecuencia se encuentran síndromes combinados.

Neurosífilis meníngea

Es la presentación más temprana de las formas clínicas. Ocurre generalmente durante el primer año de la infección y puede asociarse a lesiones cutáneas. Se presenta con cefalea, náuseas y vómitos. Según los síntomas que predominen, se distinguen tres variantes: 1. Hidrocefalia aguda sifilítica, en la que existe cefalea, náuseas y vómitos, sin signos focales; 2. Meningitis aguda del vértex, en la que se presentan signos de afectación cortical (crisis convulsivas, déficit focales como hemiplejia o afasia, confusión o delirio), 3. Meningitis aguda basal, en la que quedan afectados principalmente los pares craneales (VII y VIII más frecuentemente, seguido del II y los oculomotores).

Neurosífilis meningovascular

Es la forma clínica más frecuente (10-12% en las series antiguas). Habitualmente se combina la forma vascular con inflamación meníngea. Ocurre entre los primeros meses y los 12 años tras la infección. En más de un 50% de los casos comienza con un período prodrómico de semanas o meses de duración, que consiste en cefalea, vértigo, cambios de personalidad, insomnio o crisis. Posteriormente, aparece el cuadro vascular cuya clínica se sobrepone a la de otros cuadros cerebrovasculares, salvo por la edad de presentación, que suele ser antes de los 50 años. Con más frecuencia se afecta el territorio de la arteria cerebral media, aunque también es posible en otros territorios vasculares cerebrales o medulares.

Por anatomía patológica se distinguen dos formas de sífilis meningovascular: aquella que afecta a vasos grandes y medianos –arteritis de Heubner– y la que afecta a las arteriolas–arteritis de Nissl–. En ambos casos existe inicialmente una infiltración de linfocitos y células plasmáticas en la pared de los vasos. Progresivamente, el proceso inflamatorio destruye las fibras elásticas y musculares de la capa media, y al final, sino se instituye tratamiento, se produce una proliferación fibrosa subendotelial que provoca una oclusión irreversible de la luz vascular.

Parálisis general progresiva

En tiempos pasados constituyó una de las causas más frecuentes de ingreso en las instituciones psiquiátricas. En nuestros días ha pasado a ser una forma de presentación infrecuente. Ocurre a los 15-20 años tras la primoinfección.

El síndrome se instaura de forma insidiosa y comienza frecuentemente con trastornos psiquiátricos poco específicos: irritabilidad, dificultad en la concentración, labilidad emocional o ideación delirante. En estas fases el examen neurológico puede ser normal. Más adelante se instaura una demencia franca con temblor y disartria y, en fases finales, se asocian crisis convulsivas, pérdida de fuerza en las extremidades e incontinencia anal y vesical.

En el estudio macroscópico se observa una atrofia cerebral global con aumento del tamaño de los ventrículos, mientras que el estudio microscópico se caracteriza por una pérdida de neuronas con gliosis.

En algunos casos se pueden poner de manifiesto espiroquetas en la corteza cerebral mediante tinciones de plata. Las meninges suelen estar engrosadas con cambios inflamatorios crónicos.

Tabes dorsal

Es la forma de aparición más tardía (18-25 años tras la infección). El cuadro consiste en dolores lancinantes episódicos en los miembros inferiores, que se distribuyen en territorios de múltiples raíces lumbares. Un 20% experimenta crisis viscerales caracterizadas por episodios de dolor abdominal. Posteriormente aparecen parestesias con pérdida de la sensibilidad profunda, dolorosa y pérdida de reflejos osteotendinosos. Otros hallazgos tardíos son pérdida de la continencia urinaria y ataxia. En el estudio anatomopatológico macroscópico se observa una importante atrofia de los cordones medulares posteriores y de la raíz dorsal del nervio raquídeo, junto con un engrosamiento de las meninges en la zona afectada (habitualmente la región lumbar). En el análisis microscópico las áreas dañadas

muestran una disminución del número de neuronas y cambios inflamatorios con infiltración de linfocitos y células plasmáticas. Muy raramente se observan treponemas en el tejido afectado, y es la forma que con más frecuencia tiene ausencia de pleocitosis y negatividad en la serología luética (VDRL) en el LCR.

Goma del SNC

El goma es una formación nodular granulomatosa. Puede aparecer en cualquier estadio de la sífilis y localizarse en cualquier parte del organismo: piel, hueso, vísceras abdominales, etc. Aunque no es en sí una forma específica de la sífilis del SNC, se incluye en la neurosífilis la presencia de gomas en el SNC. Formadas a partir de la piamadre, pueden encontrarse en cualquier territorio del SNC, y se observan microscópicamente como una masa blanda bien delimitada y de tamaño variable (desde pocos milímetros hasta varios centímetros). Microscópicamente por un infiltrado inflamatorio crónico e inespecífico compuesto por linfocitos y células plasmáticas; pueden observarse treponemas utilizando tinciones de plata o por inmunofluorescencia.

La clínica se produce por el efecto de masa de la lesión, en el que la localización medular es la más frecuente. El diagnóstico se hace por tomografía axial computarizada (TAC) o por resonancia magnética (RM), aunque habitualmente, dada la rareza de los casos, se diagnostica mediante biopsia.

Otras formas

Se han descrito otras formas de presentación de neurosífilis. En muchos casos pueden clasificarse como formas

oligosintomáticas de las ya descritas, aunque algunas de ellas por sus características clínicas y patológicas puede constituirse como una entidad diferente.

- *Formas oculares:* aparecen manifestaciones como la uveítis, coriorretinitis o queratitis. Son características las anomalías pupilares, como la pupila de Argyll-Robertson o anisocoria. La neuritis óptica luética suele asociarse a la meningitis y la atrofia óptica sifilítica es secuela de una meningitis.

- *Amiotrofia sifilítica:* se trata de una paquimeningitis hipertrófica que se asienta principalmente en la médula cervical, y provoca compresión extrínseca que se expresa como dolor radicular y atrofia en los miembros superiores, con síndrome piramidal y síntomas en las extremidades inferiores.

- *Lesión del VIII par craneal:* se debe a una meningitis basal. Puede combinar daño vestibular y coclear y, antiguamente, fue causa frecuente del síndrome de Menière. Como se ha descrito, las formas de presentación clínica de la neurosífilis abarcan diversos patrones tanto por su perfil temporal como por su perfil clínico. Así, puede presentarse en forma ictal (cuadros meningovasculares), recurrente (crisis convulsivas o cuadros focales vasculares repetidos) y también de forma progresiva (parálisis general progresiva o mielopatías). En cuanto a su perfil sindrómico puede presentarse como un deterioro cognitivo progresivo parecido a la enfermedad de Alzheimer; como un cuadro focal agudo similar a un ictus o como un cuadro multifocal recurrente parecido a una esclerosis múltiple; incluso se han descrito formas de presentación como una enfermedad de motoneurona. Este enorme polimorfismo le ha valido el nombre de 'gran simuladora' por lo que debe tenerse en cuenta en casi todos los diagnósticos diferenciales en neurología

Cerca de un 15% de los pacientes con sífilis primaria y hasta un 40% de los infectados por *T. pallidum* presentan anomalías del LCR. El diagnóstico de sífilis se realiza tras una punción lumbar y se comprueba que existe una pleocitosis leve con proteinorraquia. El cuadro puede curarse espontáneamente, pero las anomalías del LCR en pacientes sintomáticos con sífilis suponen un alto riesgo de desarrollar clínica neurológica. De ahí surge la importancia de realizar un estudio del LCR en los enfermos sifilíticos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en las características clínicas junto con las anomalías bioquímicas y serológicas del LCR. Sólo en contados casos, como el goma o las formas meningovasculares, la TAC y la RM pueden tener valor diagnóstico. La principal utilidad de las técnicas de neuroimagen es descartar otras enfermedades neurológicas que podrían cursar con un cuadro clínico similar.

- *Anomalías del LCR.* El recuento de células muestra una pleocitosis linfocitaria leve (5-100 cél/campo) salvo en la meningitis, que puede ser más elevada, y en la tabes, que suele ser normal. La glucorraquia es normal excepto en la meningitis, en la que puede estar ligeramente descendida. Las proteínas experimentan un aumento moderado (45-200 mg/dL) en todas las formas salvo en la tabes dorsal, en la que suelen ser normales. Es frecuente encontrar bandas oligoclonales y producción intratecal de inmunoglobulinas (Ig) con aumento de los índices Ig/albúmina.

- *Pruebas serológicas.* El patrón de referencia para confirmar la enfermedad sigue siendo la inoculación en un testículo de conejo, capaz de detectar hasta 10 treponemas

en inoculado. Es una prueba relativamente cara y que precisa tres meses para evaluar sus resultados, por lo que habitualmente no se practica.

Por todo ello, hoy en día las pruebas serológicas de detección de anticuerpos en la sangre y en el LCR siguen siendo el principal apoyo para el diagnóstico en la práctica clínica. Éstas son de dos tipos: pruebas reagínicas (inespecíficas), que ponen en evidencia la presencia de anticuerpos antilipoideos, y pruebas treponémicas (específicas), que detectan anticuerpos contra el treponema. Entre las primeras, las más utilizadas son la prueba de la reagina plasmática (RPR, del inglés *Rapid plasma reagin*) y el VDRL, y entre las segundas, la hemaglutinación de *treponema pallidum* y la prueba para la detección de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA, *fluorescent treponemal antibody test*) o la prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-Abs, *fluorescent treponemal antibody absorption*).

En general, en la sífilis temprana, la FTA es la primera prueba que se revela positiva; en las formas secundarias todos los tests son fuertemente positivos, pero en los períodos de latencia y formas terciarias, las pruebas reagínicas son positivas en un 70% y las treponémicas en un 80-100% (especialmente la FTA-Abs).

Por lo tanto, una FTA negativa excluye el diagnóstico de neurosífilis y una FTA positiva hace necesaria la realización de una punción lumbar para descartar la afectación del SNC por *Treponema pallidum*, puede haber falsos positivos, transitoria o crónicamente, para las pruebas reagínicas que, generalmente, se producen con valores inferiores a 1:8 [18]. Las pruebas treponémicas pueden dar lugar también a falsos positivos en enfermedades que cursan con trastorno de los niveles séricos de inmunoglobulinas (artritis reumatoide, anemia hemolítica o cirrosis hepática) y en el embarazo.

En el LCR, el VDRL es muy específico para el diagnóstico de neurosífilis, con un valor cercano al 100% [20] (puede haber algún falso positivo por una punción muy traumática), pero su sensibilidad es muy baja (40-60%) [21]. Esta especificidad lo convierte en el test de elección para el diagnóstico de neurosífilis, aunque por su baja sensibilidad su negatividad no excluye la enfermedad. La FTA-Abs en el LCR es mucho más sensible que el VDRL, si bien pueden darse falsos positivos con mucha frecuencia debido al paso de anticuerpos a través de la barrera hematoencefálica o por punciones lumbares traumáticas. Con el fin de evitar estos falsos positivos, se han diseñado unos índices de pruebas treponémicas que estiman la producción intratecal de anticuerpos.

Recientemente se han desarrollado tests diagnósticos para la sífilis basados en la detección del ADN del treponema por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Estas técnicas, además de ser muy sensibles y específicas, son más rápidas que las de la inoculación en un conejo. Sin embargo, actualmente no es posible disponer de estas pruebas en la práctica clínica diaria, cuyo uso queda prácticamente restringido a la investigación.

Algunos criterios para el diagnóstico de Neurosífilis son los siguientes:

A) Neurosífilis definida:

- Pruebas treponémicas positivas en sangre.
- VDRL positivo en el LCR.

B) Neurosífilis probable:

- Pruebas treponémicas positivas en la sangre.
- Pruebas treponémicas positivas en el LCR.
- Presencia en el LCR de >45 mg/dL de proteínas o >5 leucocitos/mm³.

A veces puede ser de ayuda la realización de una punción lumbar en los días posteriores al inicio del tratamiento con penicilina, ya que se ha comprobado que pruebas reagínicas previamente negativas pueden hacerse positivas, e incluso puede aparecer una mayor pleocitosis e hiperproteíorraquia que contribuirían a definir el diagnóstico.

TRATAMIENTO

A pesar de las dificultades diagnósticas que son frecuentes, se recomienda iniciar el tratamiento tanto en aquellos pacientes con neurosífilis definida como en los que presentan criterios de neurosífilis probable.

El tratamiento tiene como objetivo principal conseguir niveles antibióticos treponemicidas en el SNC durante el ciclo de reproducción del germen, que es largo e irregular en las formas tardías. Por ello, el tratamiento deberá ser prolongado y se utilizarán dosis elevadas de antibióticos administradas en bolos (debe evitarse la perfusión continua al no permitir conseguir elevados picos plasmáticos y, por lo tanto, disminuir el paso del antibiótico a través de la barrera hematoencefálica).

Se recomiendan las siguientes pautas:

1. Penicilina G sódica IV, en dosis de 12.000.000-24.000.000 UI diarias, repartidas en seis dosis.
2. Para evitar el elevado coste que supone el ingreso hospitalario de un paciente para recibir tratamiento intravenoso, algunos autores plantean la administración de 2.400.000 UI de penicilina procaína IM diarias más probenecid (500 mg/6 h VO).

Esta combinación puede alcanzar niveles elevados de penicilina en el LCR, pero en general tiene menos adeptos que la primera pauta.

3. Ceftriaxona IV en dosis de 1 g/día.

El tratamiento se mantiene durante 10-14 días. Posteriormente se sigue con 2.400.000 UI semanales (en una dosis semanal) de penicilina benzatina IM durante tres semanas.

En los casos de alergia a la penicilina debería intentarse la desensibilización y un posterior tratamiento con ella. De no ser posible, se recomienda la pauta de ceftriaxona, tras el correspondiente estudio de sensibilidad, y, en último caso, cloranfenicol (1 g/6 h IV durante 14 días) o eritromicina (500 mg/6 h IV durante 10 días).

En una enfermedad en la que se producen recidivas y reinfecciones con frecuencia, tan importante como el tratamiento es el seguimiento posterior, con el fin de detectar aquellos fracasos terapéuticos.

Se recomienda el estudio del LCR a los 3, 6, 12 y 24 meses tras el tratamiento. La celularidad puede aumentar en las dos primeras semanas, pero debe descender a los tres meses y haber desaparecido a los seis meses. Las proteínas tienen que descender hasta normalizarse antes del año. Los títulos de VDRL en el LCR deben desaparecer o descender cuatro veces su valor, aunque es posible que queden positivos con títulos bajos (inferiores a 1/4) durante muchos años. Los valores de anticuerpos antitreponémicos descienden, pero raramente llegan a desaparecer. Si durante el seguimiento no se observase esta evolución del LCR o empeorase la clínica, se procederá de nuevo al tratamiento con la misma pauta descrita durante 14 días.

JUSTIFICACION

Durante años se ha presentado una menor atención de esta patología en México y en el mundo, en la actualidad a nivel mundial aumentó la frecuencia de neurosífilis, por la presencia del VIH. Además se han modificado las formas de presentación clásica de Neurosífilis, con la difusión del uso de la penicilina en las últimas décadas, por lo que consideramos importante realizar una revisión de la forma de presentación de Neurosífilis en el INNN; ya que no se cuenta con un estudio previo en el INNN que describa la prevalencia y las formas clínicas de Neurosífilis en pacientes con y sin infección por VIH. Una búsqueda realizada en MEDLINE muestra la ausencia de estudios en el tema de neurosífilis reportados desde México en revistas internacionales; así pues, existe una carencia de información relacionada con la presentación clínica, neurológica y psiquiátrica, de la neurosífilis, en pacientes mexicanos con y sin infección por HIV. Ya que nuestra institución es un centro de referencia a nivel nacional nos dará una visión actual de esta patología en nuestro país.

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar la presentación clínica de los casos diagnosticados como neurosífilis en el INNN durante el periodo del 1ro. Enero 2000 al 31 diciembre del 2007, y determinar cuáles son las diferencias entre pacientes con y sin infección por VIH.

Objetivos Específicos

1. Determinar la incidencia de neurosífilis en el INNN durante el periodo 2000-2007.
2. Describir las manifestaciones clínicas de los pacientes con neurosífilis atendidos en el INNN durante el periodo mencionado.
3. Determinar si existen diferencias en cuanto a la presentación clínica de Neurosífilis entre pacientes sin infección por VIH y con infección por VIH.
4. Determinar si existen diferencias en los hallazgos encontrados en estudios de IRM entre los pacientes sin infección por VIH y con infección por VIH.
5. Determinar si existen cambios en el cuadro clínico del paciente con neurosífilis posterior al tratamiento farmacológico tanto en pacientes sin y con infección por VIH.
6. Determinar cuales son los hallazgos en LCR de los pacientes con Neurosífilis y si hay diferencias entre los pacientes sin infección por VIH de los que tienen infección por VIH.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Es un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, con un diseño de serie de casos.

Población en estudio

Población objetivo: El estudio se refiere a pacientes con diagnóstico de neurosífilis, con y sin infección por VIH.

Muestra: La muestra se obtuvo a partir de los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México. Se revisaron las hojas de egreso hospitalario de los servicios de neurología, psiquiatría, infectología, así como las hojas diarias de la consulta externa del INNN del periodo comprendido desde el 01 enero del 2000 al 31 de diciembre del 2007 para detectar los casos con el diagnóstico clínico de neurosífilis. Además, se revisó la base de datos del servicio de epidemiología para detectar otros posibles casos. Posteriormente se hizo una revisión del expediente clínico de todos los pacientes, se encontraron 14 pacientes con el diagnóstico de neurosífilis en el periodo referido previamente.

Criterios de inclusión

Pacientes que presenten el diagnóstico confirmado de neurosífilis definido por VDRL positivo en sangre o en el LCR y

alteraciones en LCR: >45 mg/dL de proteínas o > 5 leucocitos /mm³.

Criterios de exclusión

Pacientes que tuvieron el diagnóstico de Neurosífilis, pero que no se encontró en el expediente los reportes de VDRL o FTA, tanto séricos como en LCR.

Variables y escalas de medición

Se obtuvieron las siguientes variables sociodemográficas: Edad, sexo, estado civil, escolaridad, ocupación, lugar de residencia. Así como, el servicio de atención inicial: psiquiatría, oftalmología, neurología, infectología, consulta externa; el tiempo de seguimiento del paciente y la evolución actual. También se evaluó el cuadro clínico inicial y se clasificó en: psiquiátrico, neurológico, oftalmológico, sistémico, con o sin infección por VIH.

Además, se registraron los resultados de punción lumbar, VDRL sérico y en LCR, FTA sérico y en LCR, prueba de ELISA para VIH. También los resultados de estudios de IRM, TAC, EEG y electrofisiológicos.

Se revisó la evaluación neuropsicológica y el tratamiento que recibieron los pacientes.

Implicaciones Éticas del Estudio

El estudio se considera sin riesgo.

Sólo se utilizaron técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos como revisión de hojas de egreso de los servicios de psiquiatría, neurología, infectología, consulta externa, así como, la base de datos de epidemiología y revisión de expedientes clínicos en el archivo clínico, en los que no se identificó al paciente ni se trataron aspectos sensibles de su conducta.

RESULTADOS

1. Obtención de la muestra

En el periodo de estudio ingresaron al INNyN 7,413 pacientes se identificaron 14 pacientes con neurosífilis, que representaron el 0.19 %.

De estos pacientes se hizo una revisión exhaustiva de los expedientes para conocer sus características demográficas, clínicas, electrofisiológicas y de estudios de neuroimagen, para identificar si existen diferencias en la forma de presentación clínica de pacientes sin y con infección por VIH.

2. Características generales de la muestra

De un total de 14 pacientes: 12 (85.71%) son del sexo masculino y 2(14.28%) del sexo femenino (Fig.1), en edades entre 25 y 70 años, con una mediana de 41 años. La escolaridad fue de 8.87 años en promedio, con rango de 0 a 17 años (tabla 1). En relación al estado civil: 9 (64.28 %) eran solteros, 4(28.57%) casados y 1(7.14 %) divorciado. Fig.2. Respecto al empleo se observó que el 71.4% se encontraba desempleado como se muestra en la tabla 2.

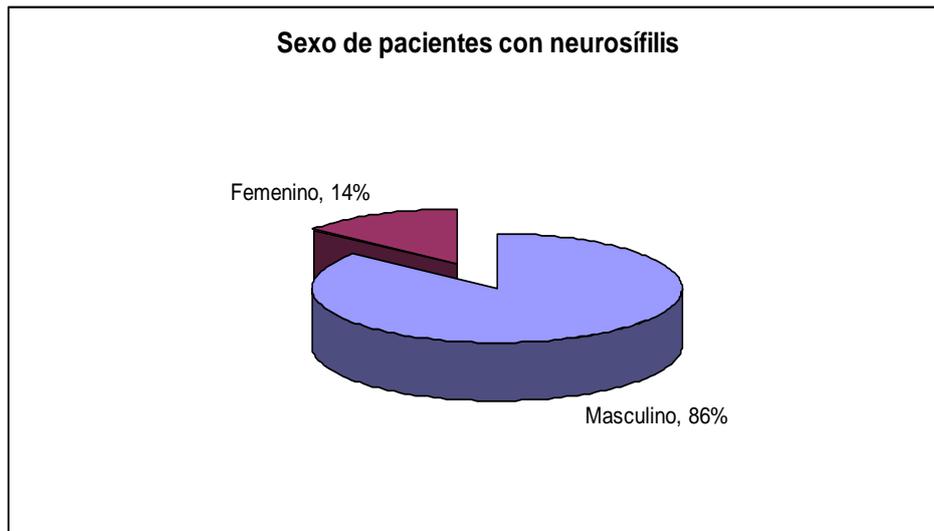


Figura 1: Muestra el porcentaje de hombres y mujeres con el diagnóstico de Neurosífilis en el INNN desde 1ro enero 2000 hasta 31 diciembre del 2007.

Tabla 1. Escolaridad de los pacientes con neurosífilis atendidos en el INNN, 2000-2007 (N= 14).

ESCOLARIDAD	Frecuencia	Porcentaje
SIN ESCOLARIDAD	1	7.1
PRIMARIA	5	35.7
SECUNDARIA	2	14.3
BACHILLERATO	3	21.4
PROFESIONAL	3	21.4
Total	14	100.0

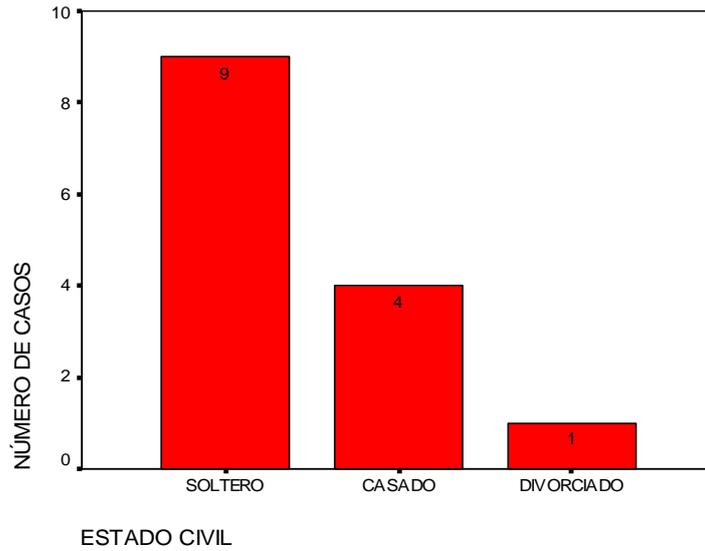


Figura 2. Estado civil de los pacientes con neurosífilis atendidos en el INNN, 2000-2007 (N=14).

Tabla 2. Nivel de empleo de los pacientes con neurosífilis atendidos en el INNN, 2000-2007 (N=14) en el momento de su diagnóstico.

EMPLEO	Frecuencia	Porcentaje
DESEMPLEADO	3	21.4
EMPLEADO	10	71.4
TRABAJO NO REMUNERADO	1	7.1
Total	14	100.0

3. Características clínicas de los pacientes con Neurosífilis.

Respecto al servicio de atención inicial se valoraron: 9 (64.28 %) en urgencias, 4 (28.57 %) preconsulta y 1 (7.14 %) oftalmología. (Ver fig. 3). La mediana en días de estancia hospitalaria fue de 26.5. Se ingresó al servicio

de neurología un total de 7(50%) pacientes, 4(28.57%) a infectología y en psiquiatría 2 (14.28%). Fig. 4

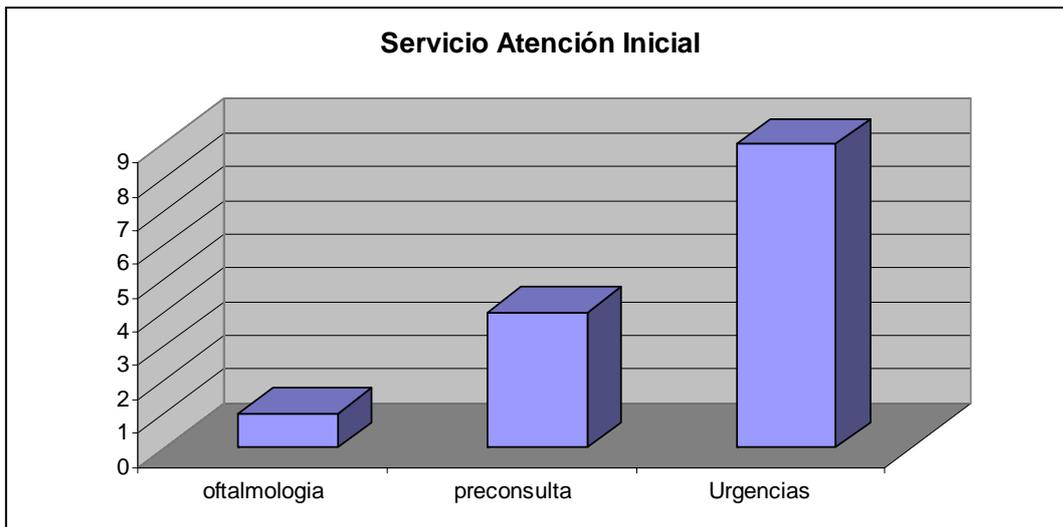


Figura 3: Muestra el servicio de atención inicial de pacientes con diagnóstico de neurosífilis en el INNN.

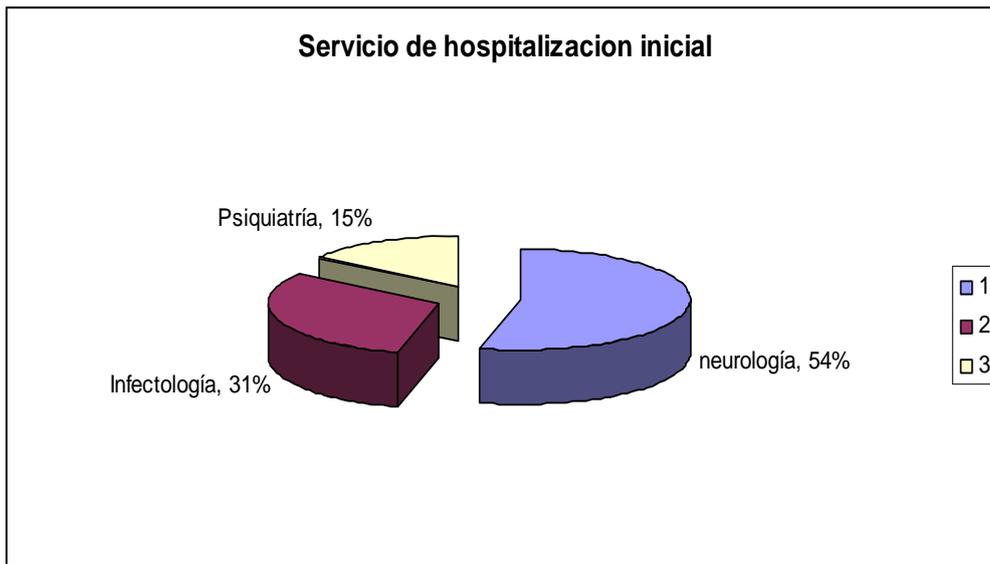


Figura 4: Muestra el servicio de hospitalización de los pacientes con diagnóstico de Neurosífilis.

La duración del padecimiento actual, tuvo una media de 9.55 meses, con un rango mínimo de 1 semana y máximo de 4 años.

4. RESULTADOS DE PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO PARA NEUROSÍFILIS

En cuanto a los resultados de VDRL y FTA sérico y en LCR se muestra en la tabla 3.

Tabla 3: Frecuencia y porcentaje de resultados de VDRL y FTA en pacientes con neurosífilis en el periodo 2000 - 2007 (N=14).

VDRL SERICO INICIAL	Frecuencia	Porcentaje
NEGATIVO	2	14.3
POSITIVO	12	85.7
Total	14	100.0
VDRL LCR INICIAL	Frecuencia	Porcentaje Valido
NEGATIVO	2	22.2
POSITIVO	7	77.8
Total	9	100.0
No se realizo	5	
Total	14	
FTA SERICO INICIAL	Frecuencia	Porcentaje Valido
POSITIVO	8	100.0
No se realizo	6	
Total	14	100.0
FTA LCR	Frecuencia	Porcentaje Valido
NEGATIVO	2	25.0
POSITIVO	6	75.0
Total	8	100.0
No se realizo	6	
Total	14	

5. MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones clínicas observadas en los pacientes con neurosífilis fueron: síndrome demencial de acuerdo con los criterios del DSM IV en 5 con un porcentaje de 35.7%, tabes dorsal en 5 y un porcentaje de 35.7%; Neuroretinitis en 4 con un porcentaje de 28.6; la panuveítis, parálisis de la mirada conjugada, atrofia óptica, uveítis anterior, neuritis óptica, EVC secundario a vasculitis, cuadrantanopsia homónima derecha, parálisis general progresiva y la pupila de adie tuvieron una frecuencia de 1 y un porcentaje de 7.1%. Como se muestra en la figura 5.

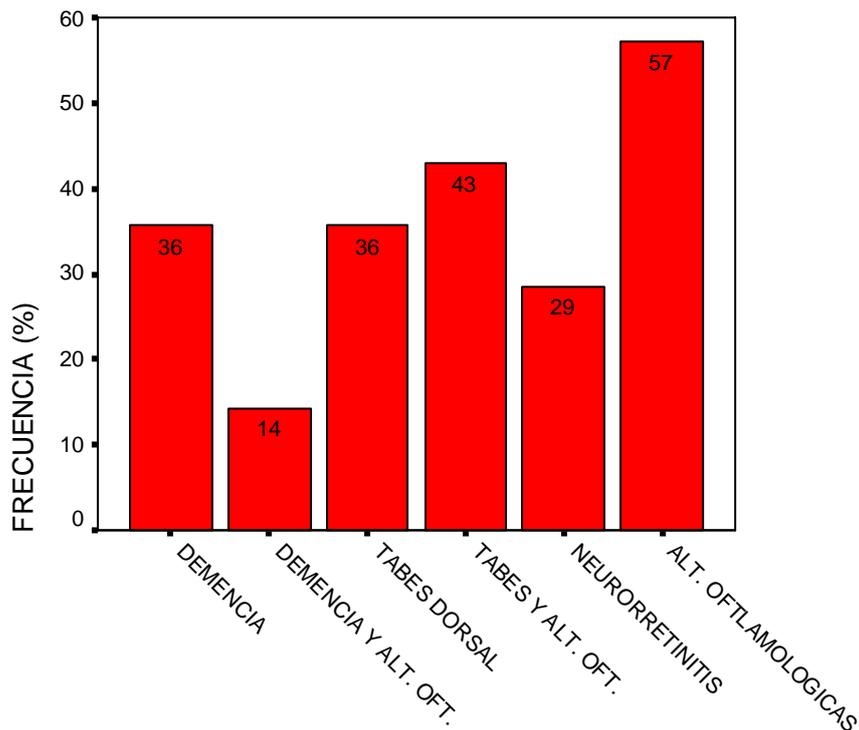


Figura 5: Manifestaciones clínicas más frecuentes en pacientes con Neurosífilis atendidos en el INNN, 2000-2007 (N=14).

Las principales manifestaciones cognoscitivas que se encontraron en los pacientes con neurosífilis se muestran en la figura 6.

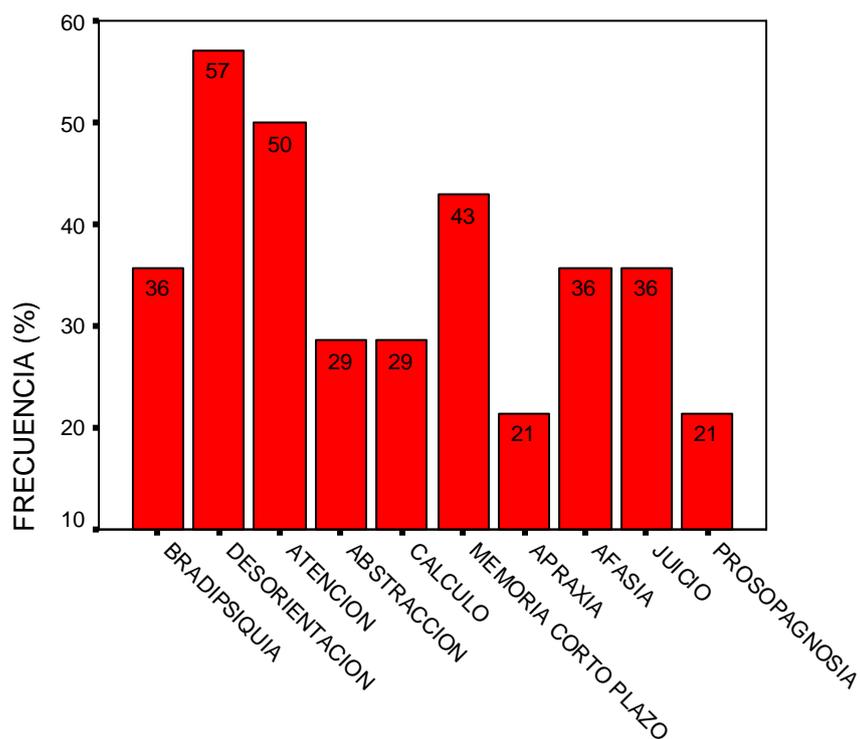


Figura 6: Alteraciones cognoscitivas observadas en pacientes con diagnóstico de Neurosífilis atendidos en el INNN en el periodo del 2000 al 2007.

Las principales manifestaciones afectivas, psicóticas y conductuales que se presentaron en los pacientes con neurosífilis se observan en la figura 7.

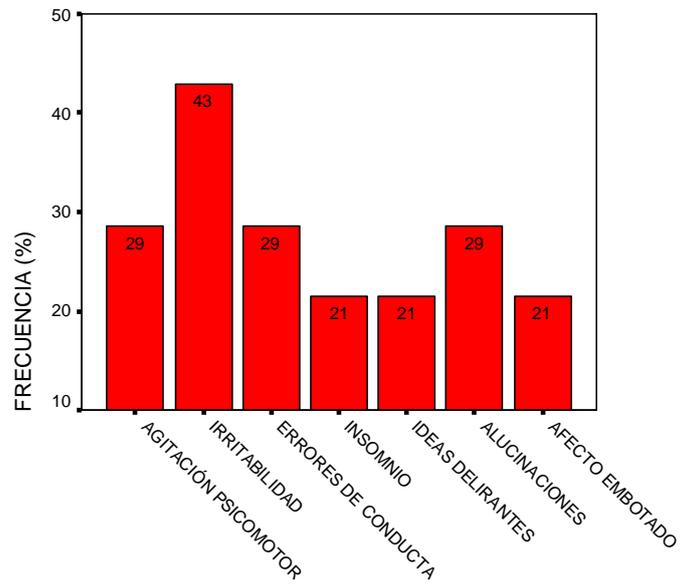


Figura 7: Principales alteraciones conductuales y afectivas reportadas en pacientes con diagnóstico de neurosífilis atendido en el INNN en el periodo del 2000 al 2007.

Los principales signos y síntomas neurológicos que se observaron en los pacientes con neurosífilis se muestran en la figura 8.

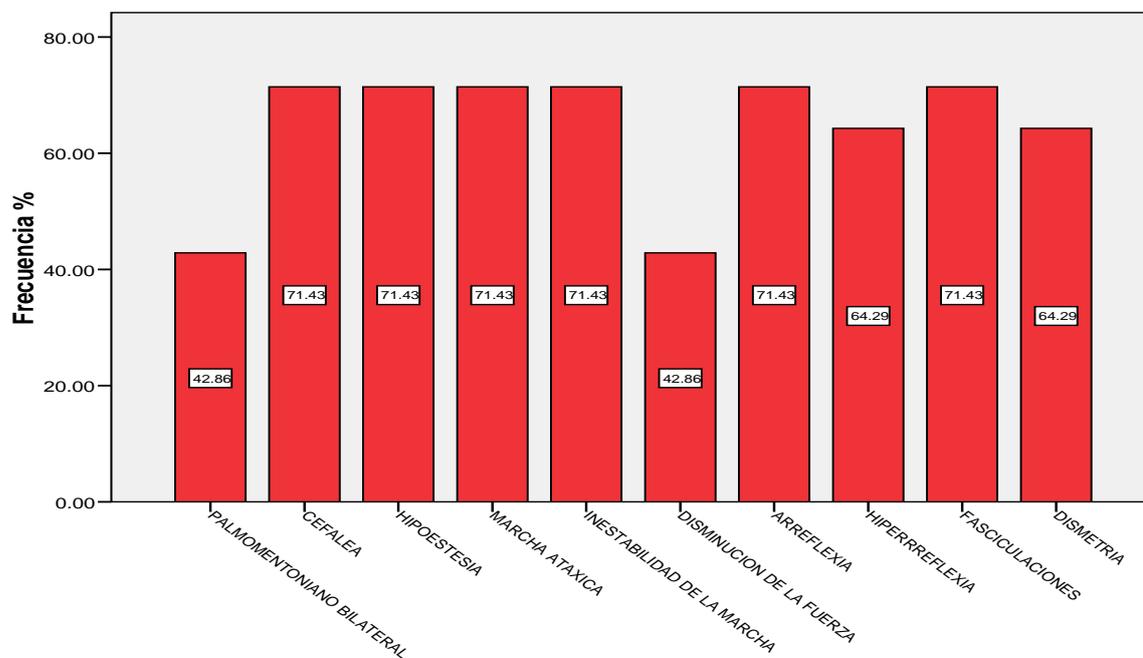


Figura 8: Principales alteraciones neurológicas en pacientes con neurosífilis atendido en el INNN en el periodo del 2000 al 2007.

4.- Comparación de los pacientes con y sin infección por VIH.

El total de ingresos en el INNN con diagnóstico de infección con VIH fue de 156; de los cuales 8 (5.12%) tuvieron neurosífilis.

De 14 pacientes con neurosífilis 6(42.85 %) fueron VIH negativo. (Fig.9).

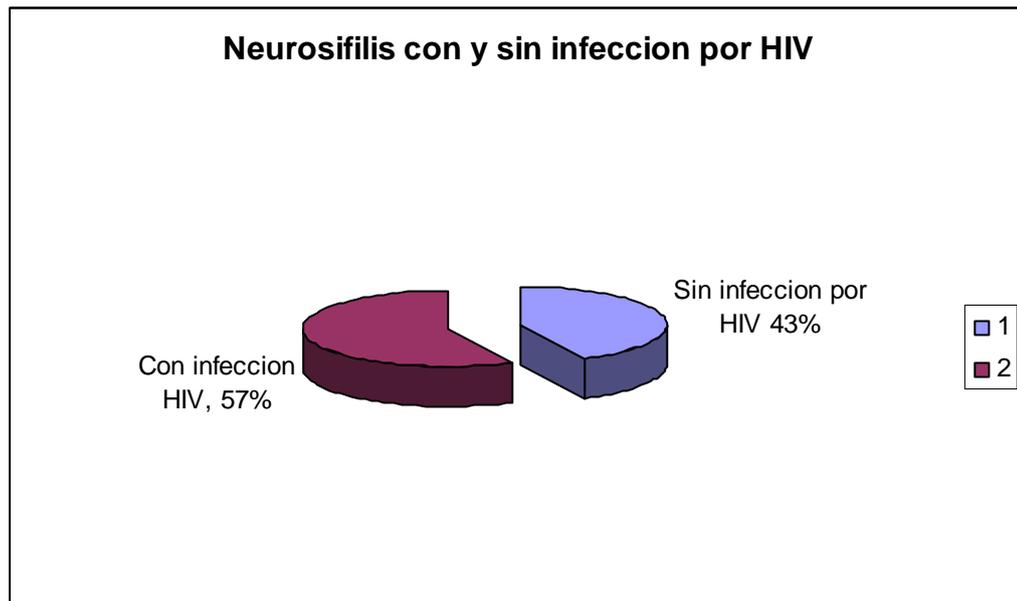


Fig.9: Muestra el total de pacientes con neurosífilis sin y con infección por HIV.

Se hizo una comparación de edad de los pacientes con neurosífilis observándose una mayor frecuencia del sexo masculino tanto en pacientes con y sin infección por VIH como se observa en la tabla 4.

Tabla 4: Muestra el sexo de los pacientes con y sin infección por VIH en pacientes con neurosífilis atendidos en el INNN en el periodo del 2000 al 2007.

VARIABLE NOMINAL	SIN INFECCIÓN POR VIH	CON INFECCIÓN POR VIH (n=)	P*
SEXO MASCULINO	4 (33.3%)	8 (66.7%)	.165
SEXO FEMENINO	2 (100%)	0 (0%)	

*Prueba exacta de Fisher.

Se comparó la duración del padecimiento actual en pacientes con y sin infección por VIH (Fig.5); se dio seguimiento por un mínimo de 2 meses y un máximo de 48 meses, con una media de 17.07 meses. Además se compararon los días de estancia hospitalaria y el tiempo de seguimiento en pacientes con y sin infección por VIH. Tabla 5.

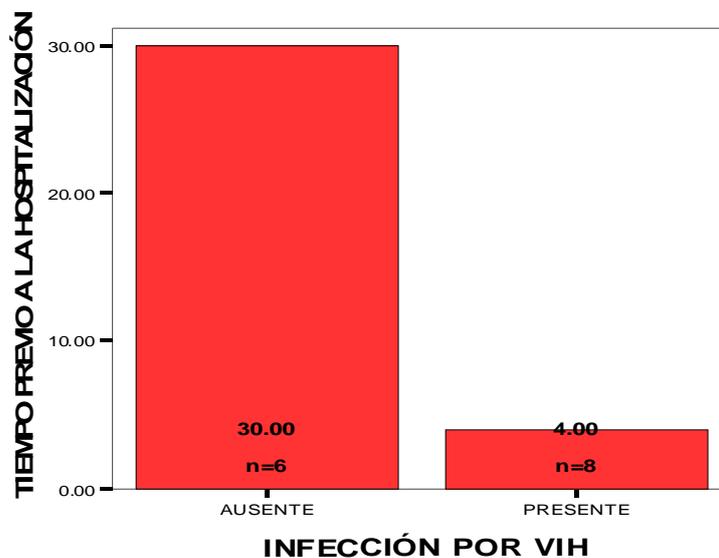


Figura 10: Muestra el tiempo de inicio del padecimiento actual tanto en pacientes con y sin infección con VIH en pacientes que tienen el diagnóstico de Neurosífilis atendidos en el INNN desde el 2000 al 2007.

Tabla 5: Muestra la frecuencia de edad, tiempo de inicio de padecimiento actual así como de estancia hospitalaria y el tiempo de seguimiento en pacientes con diagnóstico de neurosífilis con y sin infección por VIH atendidos en el INNN desde el 2000 al 2007.

VARIABLE NUMERICA	SIN INFECCIÓN POR VIH	CON INFECCIÓN POR VIH (n=)	P *
EDAD	42 (34-70)	36.5 (25-68)	.242
TIEMPO PREVIO A LA HOSPITALIZACION	30 (1-208)	4 (1-52)	.151
DIAS DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA	29 (19-38)	19.5 (8.45)	.272
TIEMPO DE SEGUIMIENTO	104 (12-208)	42 (4-136)	.093

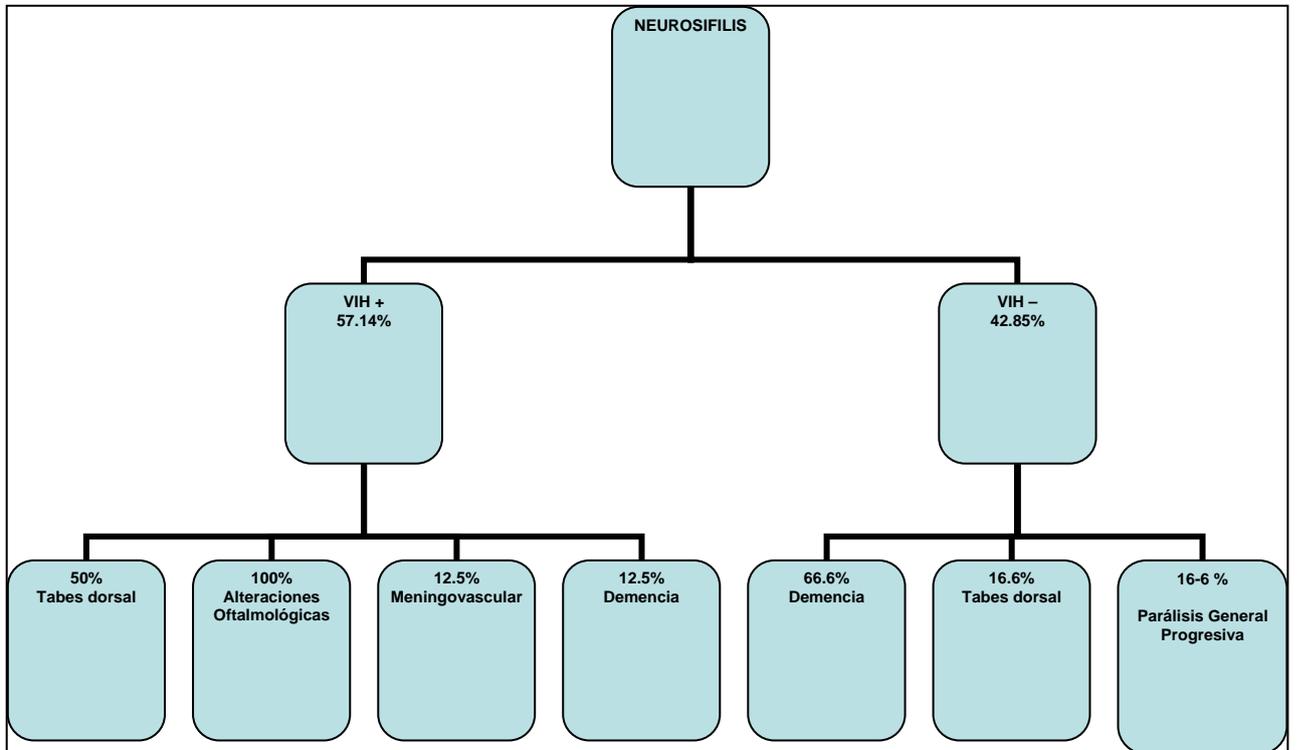
Nota: * Prueba de Mann Whitney.

Los síntomas iniciales y diagnósticos tanto en pacientes con y sin infección por VIH, se muestran en la tabla 5; de los cuales en los pacientes con infección VIH: 4(50.0%) presenta Tabes dorsal, 2(25.0%) alteraciones oftalmológicas, 1(12.5%) meningovascular y 1(12.5%) Síndrome demencial. En los pacientes sin infección por VIH 5(83.3%) tiene síndrome demencial y 1(16.6%) tabes dorsal. (Organigrama 1).

Tabla 6: Muestra el síntoma inicial y el síndrome que tuvieron los pacientes con Neurosífilis atendidos en el INNN en el periodo comprendido del 2000 - 2007.

VIH	SÍNTOMA INICIAL	SÍNDROME DE PRESENTACION
+	Disminución agudeza visual bilateral	Uveítis Bilateral Anterior Neuropatía óptica
+	Cefalea, plejía hemicorporal der. Alteración del lenguaje	EVC + vasculitis+ Cuadrantanopsia homónima inferior derecha
+	Parestesia MTI alteraciones sensitivas, marcha atáxica	Tabes dorsal Dismetría ocular
+	Parestesias miembros inferiores, disminución de fuerza	Tabes dorsal Neuroretinitis óptica bilateral
+	Errores juicio y conducta, CC amaurosis bilateral	Sx demencial Neuroretinitis bilateral
+	Disminución de agudeza y campo visual y bilateral	Panuveítis + retinitis bilateral
+	Disartría, disminución fuerza hemicuerpo izq., cefalea, diplopía	Tabes dorsal Alteración de mirada conjugada
+	Disminución de agudeza visual, alteración de sensibilidad hemicuerpo izq., alteración marcha.	Tabes dorsal Atrofia óptica
-	Desorientación, aislamiento errores juicio y conducta, ideas delirantes	Sx Demencial
-	Alteración memoria retrograda, errores juicio y conducta, lenguaje incoherente , incongruente	Parálisis General Progresiva
-	Alteración marcha, inestabilidad vértigo, lateropulsión	Tabes dorsal
-	Desorientación, errores juicio y conducta, agresividad	Sx demencial
-	Alteración calculo, orientación, memoria.	Sx demencial Pupila de Adie
-	Manía, ideas delirantes, desorientación , inatención	Sx demencial

Organigrama 1: Muestra el cuadro clínico y su frecuencia en los pacientes con Neurosífilis en el INNN desde el 2000 al 2007.



Así mismo, se observó una mayor presentación de demencia en los pacientes sin infección por VIH y tabes dorsal en los pacientes con infección por VIH, además de comorbilidad con alteraciones oftalmológicas como se muestra en la tabla 7.

Tabla 7: Muestra el porcentaje de los diagnósticos de neurosífilis en pacientes con y sin infección por VIH

DIAGNOSTICO	INFECCIÓN POR VIH		*P
	AUSENTE n= 6	PRESENTE n= 8	
DEMENCIA	5(83.3)%	1 (12.5)%	.03.
TABES DORSAL	1 (16.6%)	4 (50%)	.47
EVC SECUNDARIO A VASCULITIS	0 (0%)	1(12.5%)	1.14
PARÁLISIS GENERAL PROGRESIVA	1 (16.6%)	0(0%)	.85
CUALQUIER ALTERACIÓN OFTALMOLÓGICA	1(16.6%)	8(100%)	.005

Nota: * Prueba exacta de Fisher de 2 colas.

Respecto a la presencia de alteraciones oftalmológicas se observaron en 9(64.28%) del total de pacientes; de los cuales 8(88.9%) tenían infección por VIH y 1(11.1%) sin infección por VIH. Tabla 8. Se evaluó el tiempo de inicio del padecimiento y las manifestaciones oftalmológicas en los pacientes con neurosífilis como se muestra en la tabla 9. Se analizó la relación entre cualquier alteración oftalmológica y la presencia o no de VIH encontrándose diferencias estadísticamente significativas con una P de 0.005 en prueba exacta de Fisher de 2 colas.

Tabla 8: Muestra la frecuencia de alteraciones oftalmológicas en pacientes con Neurosífilis atendidos en el INNN en el periodo del 2000 al 2007.

ALTERACIONES NEUROOFTALMOLÓGICAS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Ninguna	5	35.71
Una alteración	4	28.57
Más de una alteración.	5	35.71
Total	14	100.0

Tabla 9: Muestra el inicio de padecimiento y la relación con alteraciones oftalmológicas en pacientes con neurosífilis atendidos en el INNN entre el 2000 al 2007.

VIH	TIEMPO EVOLUCIÓN	ALTERACIONES OFTALMOLÓGICAS.
+	1 mes	Uveítis anterior y neuritis óptica bilateral.
+	2 meses	Cuadrantanopsia homónima inferior derecha.
+	1 año	Dismetría ocular. neuroretinitis
+	4 meses	Neuroretinitis bilateral. Estrella macular.
+	1 mes	Uveítis anterior bilateral. Retinitis bilateral
+	15 días	Parálisis de mirada conjugada izquierda.
+	11 días	Atrofia óptica bilateral.
+	15 días	Neuroretinitis bilateral.
-	2 meses	Pupila de Aide.

Se compararon los síntomas cognoscitivos, conductuales y afectivos así como los síntomas neurológicos entre pacientes con diagnóstico de neurosífilis con y sin infección por VIH, observándose predominio de síntomas cognoscitivos, conductuales y afectivos en los pacientes sin infección por VIH (tabla 10). En cuanto a los síntomas neurológicos se presentaron mas en los pacientes con neurosífilis que tenían infección por VIH como se muestra en la tabla 11,12.

Tabla 10: Muestra las alteraciones conductuales afectivas en pacientes con neurosífilis con y sin infección por VIH atendidos en el INNN del 2000 al 2007.

ALTERACIONES CONDUCTUALES Y AFECTIVAS DE PACIENTES CON NEUROSIFILIS	SIN INFECCIÓN POR VIH	CON INFECCIÓN POR VIH (n=)	P**
AGITACION PSICOMOTORA	3(75%)	1(25%)	.245
ERRORES DE JUICIO Y CONDUCTA	4 (100%)	0	.015
IRRITABILIDAD	4 (66.7%)	2 (33.3%)	.277
IDEAS DELIRANTES	2 (66.7%)	1 (33.3%)	.538
ALUCINACIONES	3 (75%)	1 (25%)	.245
ALTERACION DEL PENSAMIENTO	2 (66.7%)	1 (33.3%)	.538
INSOMNIO	3(100%)	0	.055
AFECTO EMBOTADO	3(100%)	0	.055
BRADIPSIQUIA	5(100%)	0	.003
PERSEVERANCIA	2 (66.7%)	1 (33.3)	.538

Nota: ** Prueba exacta de Fisher

Tabla 11: Muestra las alteraciones cognoscitivas en pacientes con neurosífilis con y sin infección por VIH atendidos en el INNN del 2000 al 2007.

SIGNOS COGNOSCITIVOS EN PACIENTES CON NEUROSIFILIS	SIN INFECCIÓN POR VIH (n= 6)	CON INFECCIÓN POR VIH (n= 8)	P*
DESORIENTACION EN CIRCUNSTANCIA	3(100%)	0	.055
DESORIENTACION EN LUGAR	6 (75%)	2 (25%)	.010
DESORIENTACION EN TIEMPO	6 (75%)	2 (25%)	.010
ATENCION	6 (85.7%)	1 (14.3%)	.005
JUICIO	5 (100%)	0	.003
ABSTRACCION	4 (100%)	0	.015
CALCULO	4 (100%)	0	.015
MEMORIA A CORTO PLAZO	6(100%)	0	.000
MEMORIA ANTEROGRADA	3 (100%)	0	.055
APRAXIA	3 (100%)	0	.055
NO REPITE	2 (50%)	2 (50%)	1
NO COMPRENDE	2 (50%)	2 (50%)	1
PROSOPAGNOSIA	3(100%)	0	.055

* Prueba exacta de Fisher

Tabla 12: Muestra las manifestaciones neurológicas en pacientes con neurosífilis con y sin infección por VIH atendidos en el INNN del 2000 al 2007.

SIGNOS NEUROLOGICOS	SIN INFECCIÓN POR VIH (N 6)	CON INFECCIÓN POR VIH (n=8)	P**
SIGNO MYERSON	2 (66.7%)	1 (33.3%)	.538
SIGNO PALMOMENTONIANO	4 (50%)	4(50%)	.627

SIGNO HOFFMAN	2 (66.7%)	1 (33.3)	.538
CEFALEA	1 (25%)	3 (75%)	.580
VERTIGO	1 (33.3%)	2 (66.7%)	1
HIPOESTESIA	1 (25%)	3 (75%)	.580
PARESTESIAS	1 (33.3%)	2 (66.7%)	1
MARCHA ATAXICA	1 (25%)	3 (75%)	.580
INESTABILIDAD DE LA MARCHA	2 (50%)	2 (50%)	1
LATEROPULSION	2 (50%)	2 (50%)	1
DISMINUCION DE LA FUERZA	2 (25%)	6 (75%)	.277
ARREFLEXIA	1 (25%)	3 (75%)	.580
HIPERREFLEXIA	3 (60%)	2 (40%)	.580
FASCICULACIONES	0	4 (100%)	.085
DISMETRIA	1 (20%)	4 (80%)	.301
DISDIADOCOCINESIA	1 (25%)	3 (75%)	.580

** Prueba exacta de Fisher

Los resultados de los pacientes respecto a la relación que guardan los niveles de VDRL, FTAB y las manifestaciones clínicas en los pacientes con y sin infección por VIH se muestran en la tabla 13.

Tabla 13: Muestra los resultados de VDRL y FTA sérico y en LCR de pacientes con neurosífilis con y sin infección por VIH atendidos en el INNN en el periodo del 2000 al 2007.

VIH	DIAGNOSTICO	VDRL SERICO	FTAB SERICO	VDLR LCR	FTAB LCR
+	Tabes dorsal + Dismetría ocular	1:8	positivo	Negativo	Negativo
+	Tabes dorsal +Neuroretinitis bilateral	1:2	positivo		
+	Síndrome demencial + Neuroretinitis bilateral	positivo			
+	Panuveitis + retinitis bilateral	positivo		1:32+	
+	Tabes dorsal + Parálisis mirada conjugada	positivo	positivo		
+	Tabes dorsal + Atrofia óptica bilateral	1:64			
+	Uveítis anterior y neuritis óptica bilateral	1:8	positivo4+	negativo	positivo1 +
+	EVC + vasculitis + Cuadrantanopsia homónima inferior derecha	1:256		positivo	positivo
-	Parálisis general progresiva	1:16	positivo	1:4+	positivo
-	Síndrome Demencial + pupila de Adie	1:8	positivo3+	1:2+	positivo1 +
-	Síndrome Demencial	negativo		1.4+	Positivo3 +
-	Síndrome Demencial	1.128		1:2 +	2+
-	Síndrome demencial	1:8	positivo		
-	Tabes dorsal	1:8	positivo	positivo	negativo

Los niveles de glucosa, proteínas, células y diferencial tanto de los pacientes con y sin infección por VIH se muestran en la tabla 14 y 15.

Tabla 14: Muestra los resultados de la punción lumbar de pacientes con neurosífilis atendidos en el INNN desde el 2000 al 2007.

VIH	GLUCOSA	CELULAS	PROTEINAS	DIFERENCIAL
+	52	37	41	linfocitos 97% segmentados 3%
+	87	132	14	
+	39	58	19	89% linfocitos, neutrofilos 11%
+	179	8	58	
+	56	5	25	
+	45	18	57	
+	46	6	19	linfocitos 100%
+	19	448	472	linfocitos 66% segmentados 36%
-	45	25	115	linfocitos 94% segmentados 5% eosinofilos 1%
-	48	7	73	
-	60	16	59	linfocitos 100%
-	66	22	159	linfocitos 94%, segmentados 6%
-	41	65	31	linfocitos 95% segmentados 4% eosinofilos 1%

Tabla 15: Muestra la diferencial del LCR de pacientes con neurosífilis con y sin infección por VIH atendidos en el INNN entre el 2000 - 2007.

VARIABLE NUMERICA	SIN INFECCIÓN POR VIH (n= 6)	CON INFECCIÓN POR VIH (n= 8)	P *
GLUCOSA EN LCR	54(41-66)	49 (19-179)	.747
CELULAS EN LCR	19.5 (7-65)	27.5 (5-448)	.796
PROTEINAS EN LCR	72 (31-159)	33 (14-472)	.053

En los estudios de IRM se observó que todos los pacientes VIH (-) tenían IRM de cráneo mientras que solo 6 pacientes con VIH (+) contaban con este estudio. En algunos de los pacientes con Tabes dorsal se realizó IRM de columna. Como se muestra en la tabla 16. Fue estadísticamente significativo que los pacientes VIH (-) presentaran atrofia corticosubcortical como se muestra en la tabla 17.

Tabla 16: Muestra las alteraciones en IRM que presentan los pacientes de neurosífilis con y sin infección por VIH.

VIH	SÍNDROME DE PRESENTACION	IRM CRANEO	IRM COLUMNA
+	Uveítis Bilateral Anterior Neuropatía óptica	Normal	
+	EVC + vasculitis+ Cuadrantanopsia homónima inferior derecha	Infarto en territorio de arteria cerebral media izquierda	
+	Tabes dorsal	Normal	

	Dismetría ocular		
+	Tabes dorsal Neuroretinitis óptica bilateral	No se realizo	Protrusion de discos posterocentrales C3-C4, C4-C5.C5-C6 comprime superficie anterior de medula espinal
+	Sx demencial Neuroretinitis bilateral	Cambios postoperatorios temporales izquierdos, con encéfalomalacia, hiperintensidades frontales bilaterales en FLAIR	En T2 área de desmielinización difusa del segmento T6-T10
+	Panuveitis + retinitis bilateral	No se realizo	
+	Tabes dorsal Alteración de mirada conjugada	Lesiones de sustancia blanca en frontal, tallo en unión mesencéfalo pontina y pedúnculo cerebeloso medio e inferior izquierdos	
+	Tabes dorsal Atrofia óptica	Normal	
-	Sx Demencial	Atrofia corticosubcortical, dilatación sistema ventricular supratentorial, hiperintensidades periventriculares y subcorticales y temporales	Medula cervical y dorsal normal
-	Parálisis General Progresiva	Atrofia cortico subcortical de predominio parietal izquierdo	
-	Tabes dorsal	Normal	Normal
-	Sx demencial	Atrofia selectiva de lóbulos frontales con encéfalo-malacia residual por EVC isquemico en temporal izquierdo	Esclerosis cuerpo vertebral L1, disminución de diámetro A-P nivel L5 hasta S1. Resto normal
-	Sx demencial Pupila de Adie	Atrofia cortico subcortical predominio temporal, reforzamiento meningeo aracnoideo y parenquimatoso difuso	
-	Sx demencial	Lesiones en sustancia blanca hiperintensas en FLAIR y T2 e isointensas en T1 en región temporal mesial bilateral y polo temporal, ínsula, bilateral sin refuerzo con medio de contraste	

Tabla 17: Muestra los pacientes con neurosífilis que presentaron cambios en la IRM

IRM	SIN INFECCION POR VIH	CON INFECCION POR VIH
Con atrofia córticosubcortical	5	0
Sin atrofia córticosubcortical	1	6

Prueba exacta de Fisher de 2 colas. P= 0.015

La evolución, tiempo de seguimiento y estado actual que tienen los pacientes se muestra en la tabla 18. Donde se observa que algunos pacientes después del tratamiento presentaron una mejoría completa del cuadro clínico inicial.

Tabla 18: Muestra la evolución de los pacientes con Neurosífilis con y sin infección por VIH posterior al tratamiento farmacológico atendidos en el INNN entre el 2000 - 2007.

VIH	SÍNDROME DE PRESENTACION	ESTADO CLINICO AL EGRESO	TIEMPO SEGUIMIENTO	EDO CLINICO ACTUAL
+	Uveítis Bilateral Anterior Neuropatía óptica	Mejoría del déficit visual	7 meses	Asintomático
+	EVC + vasculitis+ Cuadrantanopsia homónima inferior derecha	Afasia motora. Mejoría hemiplejía	6 meses	Asintomático.
+	Tabes dorsal Dismetría ocular	Sin cambios	7 meses	Sin cambios
+	Tabes dorsal Neuroretinitis óptica bilateral	Mejoría en marcha	3 años	Falleció por IAM
+	Sx demencial Neuroretinitis bilateral	Sin cambios	14 días	No acudió a citas
+	Panuveítis + retinitis bilateral	Mejoría parcial de la visión	7 meses	asintomático
+	Tabes dorsal Alteración de mirada conjugada	Defunción	40 días	Defunción
+	Tabes dorsal Atrofia óptica	Amaurosis bilateral	7 meses	Sin cambios
-	Sx Demencial	Sin cambios	1 año 2 meses	Sin cambios
-	Parálisis General Progresiva	Sx apraxico,amnésico,agnosico	1 año 2 meses	Mejoría conductual y marcha
-	Tabes dorsal	Sin déficit motor o sensitivo	4 años	Sin cambios

-	Sx demencial	Mejoría conductual	2 años 3 meses	Sin cambios
-	Sx demencial Pupila de Adie	Mejoría en memoria, calculo,	8 meses	Asintomático
-	Sx demencial	Demencia moderada	1 año 2 meses	Sin cambios

Respecto a la evaluación de los pacientes por el servicio de electrofisiología se observó que le 64.2% (N=9) se le realizó algún tipo de estudio electrofisiológico como electromiografía, potenciales visuales, P300.

De estos pacientes aproximadamente 33.3% se le realizó la electromiografía encontrándose como hallazgos datos de neuropatía motora axonal y neuropatía sensitiva axonal; todos los pacientes eran VIH positivo.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Entre los hallazgos más importantes que se obtuvieron en nuestro estudio es que hay una mayor incidencia de neurosífilis entre las personas del sexo masculino Fig. 1; lo cual se puede deber a que presentan más conductas de riesgo como la homosexualidad con prácticas sexuales específicas que pueden provocar intercambio de sangre y otros fluidos; en los pacientes con coinfección por VIH todos eran del sexo masculino. Así mismo, el estado civil soltero es un probable factor de riesgo ya que el 64.28 % tenía esta condición. Fig. 2

Además, tenían baja escolaridad como se muestra en la tabla 1 con promedio de 8.87 años, lo cual también se ha reconocido como un factor de riesgo. Un dato que además es importante considerar para el pronóstico, funcionalidad y calidad de vida es que el 71.4 % de los pacientes ya presentaban desempleo por esta patología, con lo cual observamos que ya modificó la funcionalidad del paciente.

De los resultados obtenidos también es importante notar que el 64.28% acudió al servicio de urgencias para su atención, por lo que el tiempo de evolución del cuadro clínico es corto, esto se puede explicar tomando en cuenta que el 57% de los pacientes tenía coinfección por VIH lo cual puede modificar la presentación clínica de la neurosífilis (Fig.9). Y esto se correlaciona con el tiempo de inicio del padecimiento que fue una mediana de aproximadamente 9.55 meses. (Tabla 5). Así mismo, los sujetos con infección por VIH tenían una mediana de 4 meses de tiempo desde el inicio del padecimiento hasta la hospitalización, en comparación con los sujetos sin VIH, que tenían una mediana de 30 meses. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa, aunque sí hay una marcada

tendencia ($p = .151$); probablemente hay falta de potencia estadística por el pequeño tamaño de muestra.

Hablando ya específicamente de las manifestaciones clínicas en nuestra población estudiada se observó que la neurosífilis se engloba en 4 rubros como son: Demencia, Tabes dorsal, EVC secundario a lesión meningovascular y alteraciones oftalmológicas (ver organigrama 2). De estos diagnósticos su frecuencia fue diferente cuando tenían coinfección por VIH ya que en estos pacientes el 100% presentaba algún tipo de alteración oftalmológica y además el 50% presentó tabes dorsal, y otro dato que llama la atención es que el 83.3% de los pacientes VIH (-) presento demencia. De estos diagnósticos hablando específicamente de las alteraciones oftalmológicas el principal diagnóstico que tiene una significancia estadística es la neuroretinitis, y el síntoma cardinal es la disminución de la agudeza visual. En la demencia los principales síntomas conductuales son los errores de juicio y conducta, irritabilidad, entre las alteraciones cognitivas se encuentran: inatención, desorientación, juicio, abstracción, memoria a corto plazo, como se observa en la tabla 9 y 10. El diagnóstico principal neurológico fue el tabes dorsal que tuvo entre sus principales alteraciones: ataxia, disminución de la fuerza, arreflexia, alteraciones en la sensibilidad, dismetría y disdiadococinesia (tabla 11). En los estudios paraclínicos se observó que el VDRL sérico fue positivo en el 85% de los pacientes en los cuales se les realizó, así como VDRL en LCR 77.85, el FTA sérico fue positivo en el 100% de los pacientes en los cuales se realizó y a nivel de LCR fue positivo en el 75%, como se muestra en la tabla 3.

La diferencial de la punción lumbar de nuestros pacientes se encontró que en el 100% tenía alteraciones estadísticamente significativas a nivel de las proteínas entre los pacientes con y sin infección por VIH, lo cual se puede

explicar por las propias alteraciones a nivel del sistema inmunológico que tienen los pacientes con infección por VIH.

En los estudios de neuroimagen de los pacientes sin infección por VIH el 86.3% presentaba alteraciones estructurales predominio atrofia corticosubcortical, solo en un paciente se encontraron alteraciones a nivel de los lóbulos temporales.

En el 35.7% de los pacientes se presentó una mejoría en la sintomatología llegando a estar asintomático posterior al tratamiento y casi todos los pacientes que tuvieron esto fueron los que presentaban alteraciones oftalmológicas (tabla 17); lo cual se puede suponer que se debe a que se detecto tempranamente la patología.

Se observó que en la mayoría de los pacientes no se pudo identificar la primo infección de la sífilis, por lo cual no se tiene exacto el tiempo de inicio de la enfermedad.

Los resultados que obtuvimos comparados con la literatura se correlacionan ya que hay una mayor incidencia de neurosífilis en la población que tiene VIH positivo (32), lo cual tiene que ver con los factores de riesgo comunes que presentan estas dos patologías, como son las conductas sexuales de riesgo.

En cuanto a las manifestaciones clínicas que se observan en nuestra población si se encontraron diferencias con respecto a lo mencionado en la literatura, ya que el síndrome demencial tuvo una mayor presentación en los pacientes sin infección por VIH y en los pacientes con infección por VIH presentaron mas Tabes dorsal así como alteraciones oftalmológicas, esto último se puede considerar que se debe a las modificaciones que la propia infección por el VIH puede hacer, llama la atención que en la literatura se ha mencionado como la presentación oftalmológica mas frecuente la uveítis (36) y en nuestra población fue la

neuroretinitis. Respecto a las alteraciones a nivel de la glucosa, proteínas, células del LCR de los pacientes fueron las alteraciones similares a las descritas en la literatura como el hecho que hay mayor presencia de linfocitos en la diferencial (referencia). A nivel de los estudios de VDRL y FTA fueron la sensibilidad y especificidad similares a las encontradas en la literatura (referencia).

Entre las limitaciones que se observaron en nuestro estudio fue el hecho que esta patología no se busca propositivamente por lo cual consideramos que influyo para el tamaño de nuestra muestra, la cual fue pequeña y nos limita estadísticamente, así mismo el hecho de que no se ha establecido un protocolo para el abordaje de estos pacientes por lo cual los estudios diagnósticos no se realizan de manera homogénea, consideramos que debe ser un punto a considerar. Por lo que a futuro se debe hacer hincapié en buscar propositivamente el diagnostico diferencial de la neurosífilis en la población del INNN para tener una visión mas real de la incidencia y prevalencia de esta patología en el INNN y a nivel nacional y con ello poder tomar medidas preventivas.

Respecto a las manifestaciones neuropsiquiatricas que se presentan en los pacientes con Neurosífilis en la literatura se reportan que la parálisis general progresiva se puede presentar desde 3 hasta 40 años después de la primo infección, con un cuadro caracterizado por inicio insidioso, inatención, alteraciones en memoria, ejecutivas, confabulación, alucinaciones, parafasias, anomia, alteraciones en la articulación del lenguaje (41), lo cual es similar a lo que encontramos en nuestra población; aunque tenemos sesgo en cuanto al tiempo real del inicio del padecimiento ya que no conocemos cuando fue la primo infección por sífilis.

CONCLUSIONES

Al analizar las formas de presentación clínica se encontró diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes con demencia y VIH (-) cinco de seis en contra de uno de ocho en los pacientes de VIH (+) con una $P=0.03$ en prueba exacta de Fisher de 2 colas. Se observó diferencia estadística en las alteraciones oftalmológicas de ambos grupos ya que los ocho enfermos con neurosífilis y VIH (+) tenían alteraciones oftalmológicas $P=0.005$ en prueba exacta de Fisher de 2 colas. No se encontraron diferencias en las proporciones de tabes dorsal, EVC secundario a vasculitis, Parálisis general progresiva entre ambos grupos.

En conclusión a pesar del pequeño número de pacientes estudiados hay diferencias relevantes en la aparición de demencia más comúnmente observada en pacientes VIH (-) muy probablemente en relación a un proceso más crónico en el que resalta la dificultad para fijar la fecha precisa de la infección ya que lo desconocen los familiares y esta implícito en el diagnóstico de demencia que los pacientes no lo puedan precisar. Por el contrario, la intensidad de las alteraciones oftalmológicas, mismas que tienen una expresión diversa en lo que predominó la neuroretinitis en cuatro de ocho pacientes parecería indicar, paradójicamente, una respuesta inflamatoria microvascular más severa de los pacientes VIH (+). Esto pone en relieve la importancia del examen oftalmológico dirigido en los nuevos casos de pacientes VIH (+) y la necesidad de evaluación cuidadosa y dirigida del estado mental en los pacientes con neurosífilis y VIH (-).

Cinco de seis pacientes con neurosífilis y VIH (-) presentó atrofia corticosubcortical comparado con el grupo de pacientes con neurosífilis y VIH (+) en donde ésta atrofia no se detectó y se obtuvo una $P=0.01$ en la prueba exacta de

Fisher de dos colas, lo cual fue estadísticamente significativo y que tiene una correlación clínica ya que la atrofia se presentó en los pacientes que tenían síndrome demencial.

Referencias

- 1.-Luger, A. 1993. The origin of syphilis. Clinical and epidemiologic considerations on the Columbian theory. Sex. Transm. Dis. 20:110-117.
- 2.- Greenblatt, R. M., S. A. Lukehart, F. A. Plummer, T. C. Quinn, C. W. Critchlow, R. L. Ashley, L. J. D'Costa, J. O. Ndinya-Achola, L. Corey, A. R. Ronald, et al. 1988. Genital ulceration as a risk factor for human immunodeficiency virus infection. AIDS 2:47-50.
- 3.- Stamm, W. E., H. H. Handsfield, A. M. Rompalo, R. L. Ashley, P. L. Roberts, and L. Corey. 1988. The association between genital ulcer disease and acquisition of HIV infection in homosexual men. JAMA 260:1429-1433.
- 4.- Moore, M. B., Jr., E. V. Price, J. M. Knox, and L. W. Elgin. 1963. Epidemiologic treatment of contacts to infectious syphilis. Public Health Rep. 78:966-970.
- 5.- Schroeter, A. L., R. H. Turner, J. B. Lucas, and W. J. Brown. 1971. Therapy for incubating syphilis. Effectiveness of gonorrhea treatment. JAMA 218: 711-713.
- 6.- Alexander, L. J., and A. G. Schoch. 1949. Prevention of syphilis. Arch. Dermatol. Syphilol. 59:1-10.
- 7.- Garnett, G. P., S. O. Aral, D. V. Hoyle, W. Cates, Jr., and R. M. Anderson. 1997. The natural history of syphilis. Implications for the transmission dynamics and control of infection. Sex. Transm. Dis. 24:185-200.

- 8.- Schober, P. C., G. Gabriel, P. White, W. F. Felton, and R. N. Thin. 1983. How infectious is syphilis? *Br. J. Vener. Dis.* **59**:217-219.
- 9.- Centers for Disease Control and Prevention. 2003. Internet use and early syphilis infection among men who have sex with men—San Francisco California, 1999–2003. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. **52**:1229–1232.
- 10.- Centers for Disease Control and Prevention. 1999. Resurgent bacterial sexually transmitted disease among men who have sex with men—King County, Washington, 1997–1999. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. **48**:773–777.
- 11.- Centers for Disease Control and Prevention. 2004. Trends in primary and secondary syphilis and HIV infections in men who have sex with men—San Francisco and Los Angeles, California, 1998–2002. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. **53**:575–578.
- 12.- Giuliani, M., G. Palamara, A. Latini, A. Maini, and A. Di Carlo. 2005. Evidence of an outbreak of syphilis among men who have sex with men in Rome. *Archives of Dermatology*. **141**:100–101.
- 13.- Hopkins, S., F. Lyons, C. Coleman, G. Courtney, C. Bergin, and F. Mulcahy. 2004. Resurgence in infectious syphilis in Ireland: an epidemiological study. *Sexually Transmitted Diseases*. **31**:317–321.
- 14.- Lautenschlager, S. 2005. Sexually transmitted infections in Switzerland: return of the classics. *Dermatology* **210**:134–142.
- 15.- Simms, I., K. A. Fenton, M. Ashton, K. M. Turner, E. E. Crawley-Boevey, R. Gorton, D. R. Thomas, A. Lynch, A. Winter,

M. J. Fisher, L. Lighton, H. C. Maguire, and M. Solomou. 2005. The re-emergence of syphilis in the United Kingdom: the new epidemic phases. *Sex. Transm. Dis.* **32**:220–226.

16.- van der Bij, A. K., I. G. Stolte, R. A. Coutinho, and N. H. Dukers. 2005. Increase of sexually transmitted infections, but not HIV, among young homosexual men in Amsterdam: are STIs still reliable markers for HIV transmission? *Sex. Transm. Infect.* **81**:34–3

17.-Chen, S. Y., S. Gibson, M. H. Katz, J. D. Klausner, J. W. Dilley, S. K. Schwarcz, T. A. Kellogg, and W. McFarland. 2002. Continuing increases in sexual risk behavior and sexually transmitted diseases among men who have sex with men: San Francisco, Calif., 1999–2001, USA. *Am. J. Public Health* **92**:1387–1388.

18.- Hopkins, S., F. Lyons, C. Coleman, G. Courtney, C. Bergin, and F. Mulcahy. 2004. Resurgence in infectious syphilis in Ireland: an epidemiological study. *Sex. Transm. Dis.* **31**:317–321.

19.-Hourihan, M., H. Wheeler, R. Houghton, and B. T. Goh. 2004. Lessons from the syphilis outbreak in homosexual men in east London. *Sex. Transm. Infect.* **80**:509–511

20.- Gerbase, A. C., J. T. Rowley, D. H. Heymann, S. F. Berkley, and P. Piot. 1998. Global prevalence and incidence estimates of selected curable STDs. *Sex. Transm. Infect.* **74**(Suppl. 1):S12–S16.

21.- Salakhov, E., L. Tikhonova, K. Southwick, A. Shakarishvili, C. Ryan, and S. Hillis. 2004. Congenital syphilis in Russia: the value of counting epidemiologic

cases and clinical cases. *Sex. Transm. Dis.* **31**:127–132.

22.-Zakoucka, H., V. Polanecky, and V. Kastankova. 2004. Syphilis and gonorrhoea in the Czech Republic. *Euro Surveill.* **9**(12):18–20.

23.- Ricord, P. 1838. A practical treatise on venereal diseases. Rouvier et le Bouvier, Paris, France. (In French.)

24.- Gjestland, T. 1955. The Oslo study of untreated syphilis; an epidemiologic investigation of the natural course of the syphilitic infection based upon a re-study of the Boeck-Bruusgaard material. *Acta Derm. Venereol.* **35**:3–368.

25.- Hourihan, M., H. Wheeler, R. Houghton, and B. T. Goh. 2004. Lessons from the syphilis outbreak in homosexual men in east London. *Sex. Transm. Infect.* **80**:509–511.

26.- Mindel, A., S. J. Tovey, D. J. Timmins, and P. Williams. 1989. Primary and secondary syphilis, 20 years' experience. Clinical features. *Genitourin. Med.* **65**:1–3.

27.- U.S. Department of Health, Education, and Welfare. 1968. Syphilis—a synopsis. Center for Disease Control, Atlanta, Ga.

28.- Magnuson, H. J., E. W. Thomas, S. Olansky, B. I. Kaplan, L. DeMello, and J. C. Cutler. 1956. Inoculation syphilis in human volunteers. *Medicine* **35**:33–82.

29.- Magnuson, H. J., H. Eagle, and R. Fleischmann. 1948. The minimal infectious inoculum of *Spirochaeta pallida* (Nichols strain), and a consideration of its rate of multiplication in vivo. *Am. J. Syph. Gonorrhoea Vener. Dis.* **32**:1–18.

- 30.- Hutchinson, C. M., E. W. Hook III, M. Shepherd, J. Verley, and A. M. Rompalo. 1994. Altered clinical presentation of early syphilis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Ann. Intern. Med.* **121**:94–100.
- 31.- Mindel, A., S. J. Tovey, D. J. Timmins, and P. Williams. 1989. Primary and secondary syphilis, 20 years' experience. 2. Clinical features. *Genitourin. Med.* **65**:1–3.
- 32.- Rompalo, A. M., M. R. Joesoef, J. A. O'Donnell, M. Augenbraun, W. Brady, J. D. Radolf, R. Johnson, and R. T. Rolfs. 2001. Clinical manifestations of early syphilis by HIV status and gender: results of the syphilis and HIV study. *Sex. Transm. Dis.* **28**:158–165.
- 33.- Baughn, R. E., and D. M. Musher. 2005. Secondary syphilitic lesions. *Clin. Microbiol. Rev.* **18**:205–216.
- 34.- Chapel, T. A. 1980. The signs and symptoms of secondary syphilis. *Sex. Transm. Dis.* **7**:161–164.
- 35.- Hira, S. K., J. S. Patel, S. G. Bhat, K. Chilikima, and N. Mooney. 1987. Clinical manifestations of secondary syphilis. *Int. J. Dermatol.* **26**:103–107.
- 36.- Bouis, D. A., T. G. Popova, A. Takashima, and M. V. Norgard. 2001. Dendritic cells phagocytose and are activated by *Treponema pallidum*. *Infect. Immun.* **69**:518–528.
- 37.-Chapel, T. A. 1978. The variability of syphilitic chancres. *Sex. Transm. Dis.* **5**:68–70.
- 38.- Marra, C. M., C. L. Maxwell, S. L. Smith, S. A. Lukehart, A. M. Rompalo, M. Eaton, B. P. Stoner, M. Augenbraun, D. E.

Barker, J. J. Corbett, M.Zajackowski, C. Raines, J. Nerad, R. Kee, and S. H. Barnett. 2004. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J. Infect. Dis.* **189**:369–376.

39.- Gjestland, T. 1955. The Oslo study of untreated syphilis; an epidemiologic investigation of the natural course of the syphilitic infection based upon a re-study of the Boeck-Bruusgaard material. *Acta Derm. Venereol.* **35**:3–368; Annex I-LVI.

40.- Kampmeier, R. H. 1972. The Tuskegee study of untreated syphilis. *South.Med. J.* **65**:1247–1251.

41.- Mendez Mario F. and Cummings. *Dementia a clinical approach*, Ed. 3ra; Butterworth, p. 350- 356.

Anexos

Hojas de recolección de datos

SINTOMAS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Agitación Psicomotriz														
Errores juicio y conducta														
Gatismo														
Irritabilidad														
Aumento actividad intencionada														
Insomnio														
Manía														
Ideas delirante daño														
Ideas referencia														
Alucinaciones auditivas														
Ecolalia														
Pensamiento desorganizado														
Pensamiento tangencial														
Afecto embotado														
Ansiedad														
Afecto triste														

Llanto fácil														
Tristeza														
Labilidad emocional														
Ideas muerte														
Ideas suicidas														
Intento suicida														
Hiperprosexia														
Bradipsiquia														
Inatento														
Desorientación tiempo														
Desorientación lugar														
Desorientación circunstancia														
Juicio														
Abstracción														
Calculo														
Memoria corto														
Memoria anterograda														
Agnosia														
Apraxia														
Disfagia														
Disprosodia														
Sx Ejecutivo														
Visuoespacial														

Deso D- I														
Apatía														
Confabulación														
Neologismos														
Pararespuestas														
Afasia														
repite														
comprende														
nomina														
Delirium														
Mutismo														

SINTOMA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Chupeteo														
Succión														
Glabelar														
Búsqueda														
Palmomentoniano														
Hoffman														
Trommer														
Babinski														
Cefalea														
Vértigo														
Sensibilidad exteroceptiva														
Parestesias														
Hiperestesia														
Fuerza														
Hemiplejia														
Tono														
Trofismo														
Reflejos														
Reflejo aquileo														
Fasciculaciones														
Temblor														
Movimientos anormales														
Métrías														
Diadococinesias														
Marcha														

Caídas														
Lateropulsión														
Rigidez														
Espasticidad														
Signos meníngeos														
Signo														
Signo														