



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA EN MÉXICO, I.A.P.
"HOSPITAL DR. LUIS SÁNCHEZ BULNES"

SIFILIS OCULAR. Características clínicas y
comparación entre pacientes inmunocompetentes y
pacientes con VIH/SIDA

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

OFTALMOLOGÍA

PRESENTA:

DR. JUAN PABLO OLIVARES DE EMPARAN

ASESOR: DRA. LOURDES ARELLANES GARCIA



MÉXICO D.F., AGOSTO 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por el don de la vida

A mis padres por su ejemplo de rectitud y entrega a los ideales correctos

A mi familia por su cariño y comprensión

A William por haber recorrido gran parte de este camino a mi lado

A mis profesores por su esfuerzo y dedicación en enseñarme

A mis pacientes pues son ellos la verdadera fuente de conocimiento

A mis amigos

INDICE

INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	3
MATERIALES Y MÉTODOS	4
RESULTADOS	6
DISCUSIÓN	13
CONCLUSIONES	15
BIBLIOGRAFÍA	16

INTRODUCCION

La sífilis es una infección sistémica causada por la espiroqueta *Treponema pallidum*¹. En cualquier etapa de la evolución natural de la enfermedad pueden presentarse manifestaciones oculares. La prevalencia en países en vías de desarrollo es de 200 a 500 casos por 100,000 habitantes² y se calcula que hasta el 5% de los pacientes con sífilis no tratada desarrollan inflamación intraocular^{3,4} que progresa a atrofia óptica en 1% de los casos.^{5,6} La sífilis es una enfermedad de transmisión sexual, sin embargo, puede adquirirse también por transfusión sanguínea, contacto directo de una lesión infectada o por vía transplacentaria.

Prácticamente cualquier estructura ocular y extraocular puede afectarse durante la evolución de la enfermedad. La manifestación ocular más frecuente de la sífilis secundaria es la uveítis anterior⁷, la cual puede presentarse como iritis o iridociclitis aguda inicialmente unilateral que en la mitad de los casos afecta posteriormente al otro ojo. Característicamente no responde o mejora parcialmente con el uso de esteroides tópicos.

La coroiditis y la corioretinitis sifilíticas pueden ser difusas o localizadas, generalmente están confinadas al polo posterior y área yuxtapapilar y se acompañan de vitritis moderada a severa^{8,9} y papilitis. La incidencia de sífilis ocular en los pacientes con uveítis se ha reportado del 0.8 al 4.3%^{10,11}

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el mundo existen actualmente 349 millones de personas infectadas por sífilis, con 12 millones de casos nuevos reportados cada año; sin embargo, la incidencia varía según la raza, región geográfica y la coinfección por el virus de la inmunodeficiencia

humana (VIH)¹². A nivel mundial el número de pacientes que viven con VIH es de 33.2 millones con una incidencia anual reportada de 2.5 millones¹³.

El VIH y el *T. pallidum* afectan frecuentemente a pacientes con características demográficas similares y la coinfección puede observarse frecuentemente ya que la infección sifilítica facilita el contagio por VIH debido a la presencia de úlceras genitales.

El cuadro clínico de la sífilis puede presentarse con características atípicas en el paciente VIH + o con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)¹⁴. La infección por sífilis se ha relacionado con disminución en el número de linfocitos CD4 y aumento de la carga viral en pacientes VIH +¹⁵.

Scheer y colaboradores, reportaron que en pacientes con VIH/SIDA la incidencia de otras enfermedades de transmisión sexual se relaciona con el número de linfocitos CD4 al momento del diagnóstico¹⁶. Park y cols., sugieren que la incidencia de sífilis temprana aumenta a mayor tiempo de tratamiento con terapia antiretroviral altamente activa (HAART, por sus siglas en inglés) y lo atribuyeron a factores sociales y psicológicos que tiene que ver con disminución en la mortalidad de los pacientes, aumento de prácticas sexuales de alto riesgo debido al optimismo inducido por el tratamiento y resurgimiento de sífilis a nivel mundial.¹⁷

OBJETIVOS

Determinar la prevalencia de sífilis ocular en pacientes de la Clínica de Enfermedades Inflamatorias Oculares (CEIO) de la Asociación para Evitar la Ceguera en México, I.A.P, Hospital “Dr. Luis Sánchez Bulnes” y comparar las manifestaciones clínicas y respuesta al tratamiento en pacientes inmunocompetentes y pacientes VIH +

MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y longitudinal en el cuál se incluyeron pacientes de la CEIO con diagnóstico de sífilis ocular confirmado mediante VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) y FTA-ABS (Fluorescent Treponemal Antibody Absorption), en cualquier etapa de la enfermedad, de cualquier edad y sexo, con un seguimiento mínimo de 6 semanas y que contaran con expediente clínico completo. Se excluyeron pacientes con expedientes incompletos, con seguimiento menor a 6 meses y en los cuales no se hubiera confirmado el diagnóstico con pruebas de laboratorio.

Se estudiaron la presencia o ausencia de manifestaciones sistémicas de sífilis: fiebre, pérdida de peso, artralgias, presencia de chancro, lesiones postulares en palmas y plantas, alopecia, cefalea, rash cutáneo, linfadenopatía y madarosis.

Dentro de las variables oftalmológicas se estudio la distribución uni o bilateral de la enfermedad, la simetría, agudeza visual (AV) y presión intraocular (PIO) inicial y final; grado de inflamación en cámara anterior y en polo posterior según la clasificación del SUN (Standarization of Uveitis Nomenclature); escleritis, queratitis, presencia de catarata, papilitis, edema macular quístico (EMQ), vasculitis, hemorragias y lesiones pigmentarias retinianas, coroiditis, retinitis y desprendimiento de retina (DR). Fluorangiográficamente la presencia de vasculitis, EMQ y papilits.

Se determinó la respuesta al tratamiento según la remisión clínica (ausencia de la celularidad en cámara anterior y polo posterior), así como los fármacos y vía de administración y el tiempo de negativización del VDRL.

Se realizó análisis estadístico mediante el programa estadístico SPSS versión 17. Se describen las variables descriptivas y se compararan ambos grupos mediante prueba de Chi cuadrada.

RESULTADOS

De los 6422 expedientes de pacientes que ingresaron al CEIO entre enero de 1991 y diciembre de 2008, se incluyeron 28 pacientes con diagnóstico de sífilis, los cuales se dividieron en dos grupos según el resultado de la prueba de ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) confirmado con Western Blot para anticuerpos contra VIH.

La prevalencia de sífilis ocular en la clínica de uveitis fue de 0.44%. La tabla 1 muestra las características demográficas de ambos grupos. En 16 pacientes la serología para VIH fue positiva. Las pruebas de VDRL y FTA-ABS fueron positivas en el 100% de los pacientes de ambos grupos.

	VIH NEGATIVO	VIH POSITIVO
Número de pacientes	12 (42.8%)	16 (57.2%)
Edad	54.9 (33 a 82)	34.4 (20 a 48)
Sexo	58.3% femenino	100% masculino

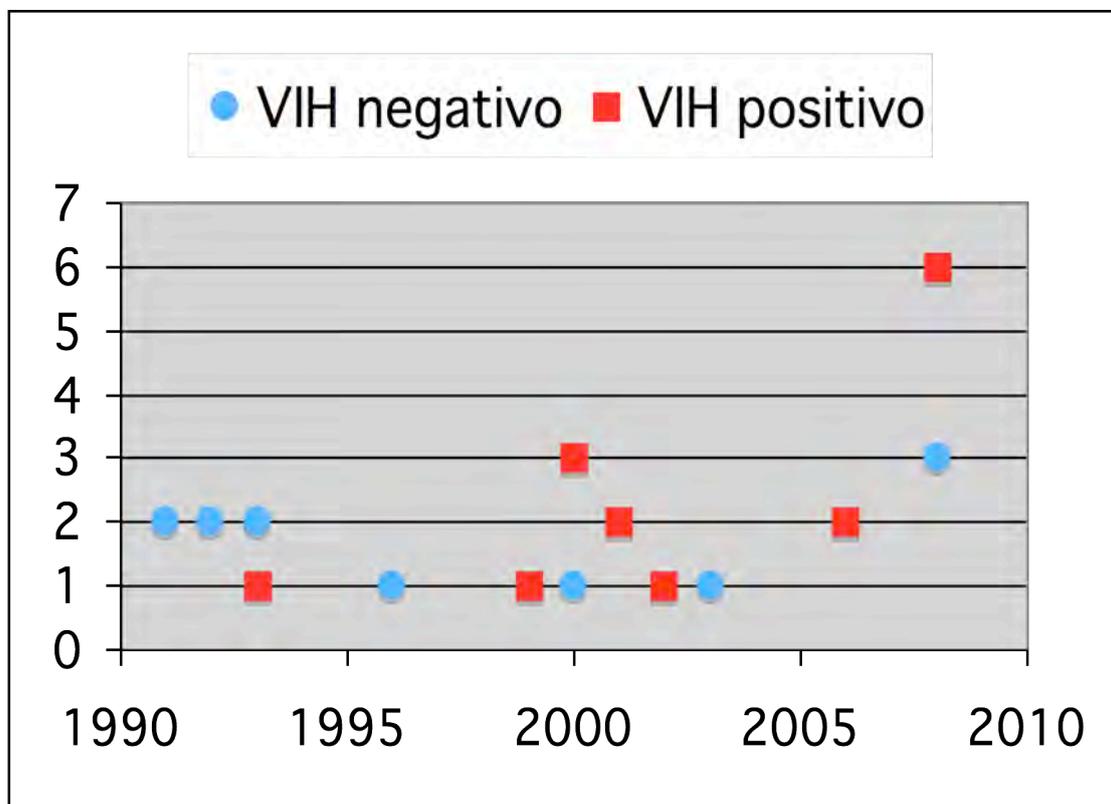
Tabla 1. Características demográficas

El tiempo de seguimiento promedio fue de 22.6 meses en el grupo VIH negativo (Grupo 1) y de 10.6 meses en el grupo VIH positivo (Grupo 2).

En el grupo de pacientes VIH + se encontraron 2 pacientes con antecedente de sífilis tratada previamente, los cuales también tenían antecedente de infección por *Neisseria gonorrhoeae*.

La gráfica 1 muestra la distribución de pacientes según el año de diagnóstico de sífilis ocular y el resultado de la serología para VIH. Puede observarse un

incremento en el número de casos en los últimos años y resulta evidente la comorbilidad entre las dos infecciones.



Gráfica 1. Año de diagnóstico

El síntoma principal en ambos grupos fue disminución de la agudeza visual (Grupo 1- 83.3%, Grupo 2 - 93.7%). El tiempo de evolución desde el inicio de la sintomatología ocular a su ingreso al servicio fue de 28 semanas (rango 1 a 156) en el grupo VIH negativo y de 7 semanas (rango 1 a 24) en el grupo VIH positivo.

La tabla 2 muestra las manifestaciones sistémicas encontradas en ambos grupos. En los pacientes VIH positivos se encontró alopecia, cefalea, rash en

áreas flexoras, linfadenopatías, madarosis y fiebre que no se encontró en los pacientes VIH negativos. Cabe destacar que en el 37.5% de pacientes VIH negativos se registraron episodios febriles, ningún paciente VIH positivo presentó este síntoma. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0.016$).

	VIH NEGATIVO N= 12	VIH POSITIVO N=16	X²
Malestar general	58.3%	50%	0.6617
Fiebre	0%	37.5%	0.0167
Pérdida de peso	16.6%	37.5%	0.2272
Artralgias	50%	25%	0.1719
Lesiones postulares en palmas y plantas	8.3%	12.5%	0.7243
Alopecia	0%	12.5%	0.2037
Chancro	8.3%	6.25%	0.8322
Cefalea	0%	12.5%	0.2037
Rash en áreas flexoras	0%	6.25%	0.3778
Linfadenopatía	0%	6.25%	0.3778
Madarosis	0%	6.25%	0.3778

Tabla 2. Manifestaciones sistémicas

En cuanto a las manifestaciones oftalmológicas, ambos ojos fueron afectados en 75% de los casos del grupo 1 y en 81.3% del Grupo 2.

La tabla 3 muestra la agudeza visual inicial y final. Se observa mejoría después del tratamiento en ambos grupos. En los pacientes del grupo 1, capacidad visual mejor o igual a 20/70 se encontró en el 61% del los casos, comparado con el 68% el grupo 2. La diferencia se nota cuando vemos la capacidad visual mejor de 20/25 donde los pacientes del grupo 2 alcanzaron esta visión final en el 65% vs. 38% del grupo 1.

AGUDEZA VISUAL	VIH NEGATIVO N= 21 OJOS		VIH POSITIVO N= 29 OJOS	
	AV inicial	AV final	AV inicial	AV final
PL – MM	3	2	4	1
Deficiencia visual profunda (CD 1 a 4 metros)	4	0	10	3
Deficiencia visual grave (20/200 - 20/400)	4	2	3	3
Deficiencia visual moderada (20/80 - 20/160)	1	3	1	2
Deficiencia visual leve (20/30 - 20/70)	5	5	4	1
Visión normal (20/20 - 20/25)	4	9	7	19

PL, Percepción de luz; MM, Movimiento de manos; CD, Contar dedos.

Tabla 3. Agudeza Visual

En las tablas 4 y 5 observamos las características clínicas presentes en ambos grupos así como el resultado del análisis estadístico mediante la prueba de Chi cuadrada. Se encontró diferencia estadísticamente significativa en el grado de inflamación intraocular en ambos grupos. En el segmento anterior la mayoría de los pacientes del grupo VIH negativo tuvieron menor grado de inflamación en comparación con los pacientes del grupo 2 ($p=0.038$); similarmente el grado de inflamación vítrea fue más severo en el grupo de pacientes VIH positivo ($p=0.007$), así como áreas de retinitis en este mismo grupo ($p=0.049$).

	VIH NEGATIVO N= 12	VIH POSITIVO N= 16	X²
Escleritis	16.6%	6.3%	0.3778
Queratitis	8.3%	6.3%	0.8322
Catarata	LOCS II 25% LOCS I 8.3%	LOCS I 6.3%	0.0641
Papilitis	25%	56.25%	0.0982
EMQ	8.3%	6.3%	0.8322
Vasculitis	50%	62.5%	0.5083
Hemorragias retinianas	8.3%	12.5%	0.7243
Lesiones pigmentarias retinianas	41.6%	6.3%	0.0238
Coroiditis	16.6%	31.25%	0.7171
Retinitis	25%	62.5%	0.049
DR seroso	0%	6.3%	0.3778

EMQ, Edema macular quístico; DR, Desprendimiento de retina.

Tabla 4. Características clínicas

	VIH NEGATIVO N= 21 OJOS	VIH POSITIVO N= 29 OJOS	X²
Cámara anterior	1-2 + 90.4%	1-2+ 62.1%	0.023
	>3 + 4.8%	>3+ 27.6%	0.038
Vitritis	1-2+ 90.5%	1-2+ 55.2%	0.96
	>3+ 9.5%	>3+ 44.8%	0.007

Tabla 5. Inflamación intraocular

Cabe destacar que en los pacientes del grupo 2, se encontraron mayores manifestaciones del polo posterior, como son coroiditis, desprendimiento seroso de retina que no fueron estadísticamente significativos, así como áreas de retinitis en 62.5% vs. 25% ($p=0.049$) Se encontraron cambios pigmentarios en retina en el grupo 1 en 41.6% vs. 6.3% ($p=0.0238$) .Los datos fluorangiográficos encontrados en ambos grupos fueron vasculitis, EMQ y papilitis. El dato fluorangiográfico más frecuentemente encontrado fue vasculitis en ambos grupos como se observa en la tabla 6.

	VIH NEGATIVO N=12	VIH POSITIVO N=16
Vasculitis	50%	56.25%
Edema macular quístico	25%	31.25%
Papilitis	16.6%	18.75%

Tabla 6. Características fluorangiográficas

El 100% de los pacientes del grupo VIH positivo recibieron tratamiento con Penicilina G sódica cristalina vía intravenosa a dosis de 4 millones unidades cada 4 horas por 14 días, en tanto que en el grupo VIH negativo solamente 66.6% de los pacientes recibieron este tratamiento por reportar alergia a la penicilina; por lo que el resto de los pacientes fue tratado con eritromicina vía oral (3 pacientes) y dicloxacilina (1 paciente). En el 100% de los casos se administró acetato de prednisolona tópico.

Nueve (56.25%) de los 16 pacientes del grupo VIH positivo no tenían diagnóstico previo de infección por VIH, el cuál se realizó después del diagnóstico de sífilis ocular. El tiempo de evolución desde el diagnóstico de VIH hasta la presentación de la uveitis sifilítica fue en promedio de 20 meses

(rango 0-168). El promedio de células CD4 en los pacientes que contaban con diagnóstico de VIH fue de 237 células (rango 90 a 614) y la carga viral de 84,611 copias (rango 3,000 a 286,000) . El 71.4% (5 de 7) de estos pacientes recibían tratamiento con HAART.

El tiempo de remisión clínica y de negativización del VDRL fue mayor en el grupo VIH negativo; 7.7 versus 5.4 semanas y 17.3 versus 8 semanas respectivamente.

DISCUSION

La sífilis aumenta de 5 a 7 veces el riesgo de coinfección con VIH más que la población general y la progresión de la enfermedad es mucho más rápida hacia el estadio 3.¹⁸

La uveítis causadas por sífilis se encuentran en las fases secundaria y terciaria de la enfermedad. Aunque se desconoce la incidencia de las infecciones oculares en pacientes VIH positivos, y la frecuencia al compararlos con los pacientes VIH negativos, sí se sabe que son más frecuentes en los pacientes VIH positivos.¹⁹

En los pacientes con VIH el riesgo de tener sífilis se debe a que las pequeñas microabrasiones en las áreas genitales, los hace más vulnerables a la exposición a infecciones con afección directa a células blanco del epitelio basal y del estroma.²⁰

Nuestros datos corresponden a lo reportado en la literatura, donde la frecuencia de sífilis ocular es mayor en los pacientes VIH positivos en últimas fechas. Esto se debe a que los pacientes tienen prácticas sexuales de alto riesgo, con menor temor ya que tienen ya el diagnóstico de VIH y tienen tratamiento HAART.¹⁷

Cabe destacar la severidad de inflamación de polo posterior fue mayor en los pacientes VIH positivos, y eso se puede explicar por las características clínicas encontradas de retinitis, coroiditis y DRS. Estos datos son similares a lo reportado por Browning y colaboradores, donde el 63% de los pacientes tenían vitritis.²¹

Otro dato importante encontrado son los cambios pigmentarios estadísticamente significativos más frecuentes en los pacientes VIH negativos. Estos datos fueron reportados en el 25% de los pacientes de Paolo y colaboradores en pacientes VIH negativos.²²

Todos los pacientes con neurosífilis necesitan tener tratamiento con penicilina y un seguimiento debido a reinfección o recurrencia que se ha reportado hasta en un 14%.²¹

En cuanto al conteo de células CD4 en un artículo reciente escrito por Palacios y colaboradores¹⁵ se concluye que una disminución en el número de CD4 y un aumento de la carga viral de VIH en casi una tercera parte de los pacientes, con cuentas de 496 células/ μ L y que posteriormente aumentaron a 597 células/ μ L y un incremento de la carga viral de 27.6%. Nuestros pacientes tuvieron un promedio de células CD4 de 237 células/ μ L y no encontramos una correlación con la carga viral.

Aunque se ha descrito que en los pacientes VIH positivos debido a la rápida progresión de la enfermedad y curso agresivo¹⁸ pueden tener mayores secuelas neurológicas y oculares, nuestros casos fueron los que tuvieron una favorable evolución y de hecho una mejor capacidad visual final.

CONCLUSIONES

La sífilis ocular representa uno de los principales diagnósticos de inicio en pacientes con VIH/SIDA en nuestro medio. Encontramos como ha sido descrito con anterioridad un resurgimiento de uveitis sifilítica asociada a VIH.

La inflamación tanto de segmento anterior como posterior fue mayor en el grupo VIH/SIDA, y el grado de inflamación encontrada en este grupo de pacientes no se relacionó con la carga viral ni con el número de CD4.

Creemos que el tiempo de resolución clínica y de negativización del VDRL fue mayor en el grupo VIH negativo debido a dos factores principalmente; primero, el retraso en el inicio del tratamiento, ya que el tiempo entre el inicio de los síntomas y el ingreso a nuestro servicio fue mayor en este grupo; y debido a que el 36.4% de los pacientes en este grupo no recibieron el tratamiento de primera elección.

Consideramos se deben realizar pruebas diagnósticas para VIH en todos aquellos pacientes con diagnóstico de sífilis ocular, así como serología para sífilis en todos los pacientes con VIH/SIDA que presenten datos de inflamación intraocular

BIBLIOGRAFIA

1. Peeling RW, Hook EW 3rd. The pathogenesis of syphilis: the Great Mimicker, revisited. *J Pathol.* 2006 Jan;208(2):224-32.
2. Blount JH, Holmes KK. Epidemiology of syphilis and the nonvenereal treponematoses. En: Johnson RC: *The biology of parasitic spirochetes*. Edit Academic Press, Nueva York, 1976, pag 157-176.
3. Mendelsohn AD, Jampol LM. Syphilitic retinitis: a cause of necrotizing retinitis. *Retina* 1984;4:221-224.
4. Wihelmus KR. The history of ocular syphilis. En: Bialasiewicz AA, Schaal KP. *Infectious diseases of the eye*. Edit. Eoulus Press, Holanda, 1994, pag 494-499.
5. Clark EG, Danbolt N. The Oslo study of the natural course of untreated syphilis: an epidemiologic investigation based upon a re-study of the Boeck-Bruusgaard material. *Med Clin North Am* 1964;48:613-623.
6. Rockwell DH, Yobs AR, Moore Jr MB. The Tuskegee Study of untreated syphilis: the 30th year of observation. *Arch Intern Med* 1964;114:792-798.

7. Lukehart SA, Hook EW III, Baker-Zander SA et al. Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: implications for diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1988;109:855-862.
8. Belin MW, Baltch AL, Hay PB. Secondary syphilitic uveitis. *Am J Ophthalmol* 1981;92:210-214.
9. Cunha de Souza E, Jalkh AE, Trempe CL et al. Unusual central chorioretinitis as the first manifestation of early secondary syphilis. *Am J Ophthalmol* 1988;105:271-276.
10. Aldave AJ, King JA, Cunningham ET Jr. Ocular syphilis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2001; 12(6):433-441
11. Tamesis RR, Foster CS. Ocular syphilis. *Ophthalmology*. 1990 Oct; 97:1281.
12. WHO. World Health Organization. The use of rapid syphilis tests. Septiembre, 2007
13. WHO. World Health Organization. 2007 AIDS Epidemic Update, Diciembre 2006
14. Lynn WA, Lightman S. Syphilis and HIV: a dangerous combination. *Lancet Infect Dis*. 2004 Jul;4(7):456-66.

15. Palacios R, Jiménez-Oñate F, Aguilar M, et al. Impact of syphilis infection on HIV viral load and CD4 cell counts in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 Mar 1;44(3):356-9.
16. Scheer S, Chu PL, Klausner JD, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on diagnoses of sexually transmitted diseases in people with AIDS. *Lancet* 2001; 357:432– 435.
17. Park WB, Jang HC, Kim SH, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of early syphilis in HIV-infected patients. *Sex Transm Dis*. 2008 Mar;35(3):304-6.
18. Teasley LA, Foster CS. Syphilis: an ophthalmologic update. *Int Ophthalmol Clin*. 2007;47(2):133-44.
19. Hodge WG, Seiff SR, Margolis TP. Ocular opportunistic infection incidences among patients who are HIV positive compared to patients who are HIV negative. *Ophthalmology*. 1998 May;105(5):895-900.
20. Hladik F, McElrath MJ. Setting the stage: host invasion by HIV. *Nat Rev Immunol*. 2008 Jun;8(6):447-57.
21. Browning DJ. Posterior segment manifestations of active ocular syphilis, their response to a neurosyphilis regimen of penicillin therapy, and the

influence of human immunodeficiency virus status on response.
Ophthalmology 2000 Nov; 107(11):2015-23.

22. Mora P, Borruat FX, Guex-Crosier Y. Indocyanine green angiography anomalies in ocular syphilis. Retina. 2005 Feb-Mar;25(2):171-81.