

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

**“NEUROSÍFILIS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH:
PRINCIPALES MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y CARACTERÍSTICAS EN
LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO”**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. ENA MARCELA RAMOS LEÓN

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DR. JOSÉ MANUEL CONDE MERCADO

ASESOR DE TESIS:

DRA. CLAUDIA VÁZQUEZ ZAMORA

Número de registro de protocolo: **HJM1876/10.07.06-R**

México D.F. Febrero 2012



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.

ÍNDICE

ANTECEDENTES.....	4
DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA.....	13
PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	14
OBJETIVOS.....	14
HIPÓTESIS.....	14
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	14
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	14
MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	16
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.....	17
RESULTADOS.....	18
DISCUSIÓN.....	22
CONCLUSIONES.....	25
HOJA DE CAPTACIÓN DE DATOS.....	27
BIBLIOGRAFIA.....	28

ANTECEDENTES

La sífilis, es una infección crónica generalizada, causada por *Treponema pallidum* (TP) subespecie *Pallidum*, bacteria microaerófila perteneciente a la familia Spirochaetaceae, que se transmite por vía sexual¹. Es de evolución crónica con periodos de exacerbación y latencia². Se clasifica en adquirida o congénita. La sífilis adquirida se divide en etapa temprana y tardía.³ Después de un período de incubación en promedio de 3 semanas, aparece la lesión primaria, que con frecuencia conlleva la aparición de linfadenopatía regional. La fase de bacteriemia secundaria, que por lo general se vincula con lesiones mucocutáneas diseminadas y linfadenopatía generalizadas, va seguida de una fase latente de infección subclínica que dura años o décadas.⁴ En cerca de 33% de los casos no tratados aparece el período terciario, que se caracteriza por lesiones mucocutáneas, musculoesqueléticas o parenquimatosas de carácter destructivo, por aortitis o por lesiones y síntomas del sistema nervioso central (SNC).⁵

En México, los casos de sífilis adquirida que ha notificado la Dirección General de Epidemiología (DGE) han mostrado una tendencia claramente descendente en las últimas décadas, y durante el presente siglo las tasas para los años 2001 a 2005 se aproximaron a dos nuevos casos de sífilis adquirida por cada 100 000 habitantes y 0.1 de sífilis congénita; los números anuales de casos totales notificados fueron 1,876 a 2,366 y 91 a 125, respectivamente.⁶

Sin embargo, esta información se limita a los enfermos registrados y que acudieron a los servicios de salud. Asimismo, se carece de información sistematizada sobre los

estándares de laboratorio seguidos para determinar los diagnósticos. En consecuencia, estos datos no reflejan el peso real que la sífilis tiene en la salud pública nacional. Por otra parte, existen varios informes publicados sobre la prevalencia, la incidencia y factores vinculados de la sífilis en grupos seleccionados de la población mexicana que ilustran frecuencias de infección desde 1% hasta más de 20%.⁷

Por edades, el grupo más comprometido es el que va de los 15 a los 30 años, lo cual se relaciona con la actividad sexual. Así, en el 2006, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimaba que la incidencia mundial de la sífilis venérea era de 0,4% (12 millones de casos) y la prevalencia del 1%.

Durante 1998 y 2000, la secretaría de salud de México, registró 1,732 y 1,824 casos anuales de sífilis adquirida (tasa de 1.82 por 100,000 habitantes). En 1,371 hombres que solicitaron diagnóstico de infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el CONASIDA en 1992, se encontró una prevalencia de los anticuerpos séricos contra TP de 15.1%, existiendo un subregistro de los casos infectados.⁸ El hecho que la neurosífilis no sea una enfermedad sujeta a reporte y en muchos casos la punción lumbar no es realizada, la verdadera incidencia de neurosífilis permanece desconocida.⁹

TP atraviesa rápidamente las mucosas íntegras o las erosiones microscópicas de la piel y en horas penetra en los linfáticos y la sangre produciendo una infección generalizada.¹⁰

La duración del período de incubación depende del inóculo treponémico y del estado inmunitario del huésped, entre otros factores.¹¹

La lesión característica de sífilis primaria (chancro), suele comenzar con una sola pápula indolora que pronto se erosiona y endurece, adquiriendo el borde y la base de la úlcera, una consistencia cartilaginosa.¹² En los varones heterosexuales, el chancro suele localizarse en el pene. Y en los varones homosexuales suele encontrarse en el conducto anal, recto, boca o genitales externos. En las mujeres, las localizaciones más frecuentes son el cuello uterino y los labios vulvares.¹³ Por consiguiente la sífilis primaria pasa inadvertida con mayor frecuencia en las mujeres y varones homosexuales que en lo heterosexuales. Las lesiones primarias múltiples pueden ser más frecuentes en varones que también tienen infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.¹⁴

A las ocho semanas aproximadamente, comienzan a aparecer las primeras manifestaciones del período secundario aunque, hasta en 15% de los pacientes, hay superposición de fases, con persistencia del chancro primario. Las lesiones cutáneas de la sífilis secundaria varían ampliamente y pueden imitar cualquier dermatosis inflamatoria.¹⁵

La erupción cutánea consiste en lesiones maculosas, papulosas, papuloescamosas y a veces pustulosas llamadas sifíides; con frecuencia coexisten varias lesiones de distinta morfología. Las sifíides se observan en el 80 a 95% de los casos y generalmente se presentan entre las seis y ocho semanas después de la lesión primaria.¹⁶ La erupción

puede ser muy sutil, de tal forma que alrededor de 25% de los pacientes con erupción visible de sífilis secundaria pueden ignorar la existencia de estas lesiones cutáneas. Rara vez se presentan en forma nodular, imitando enfermedades granulomatosas o infiltrativas. La sífilis secundaria nodular es infrecuente, con patrones histopatológicos variables, de difícil correlación con la clínica.¹⁷ El ataque de folículos pilosos puede originar alopecia irregular en el cuero cabelludo, los párpados o la barba, incluso en 5% de los casos.¹⁸

La sintomatología sistémica consiste en febrícula, faringitis, anorexia, artralgias y linfadenopatías generalizadas. Cualquier órgano del cuerpo puede estar afectado: el sistema nervioso central, con dolor de cabeza y meningismo, en 40%.¹⁹ Sólo en 1-2% de los casos se observa meningitis aguda, pero en más del 30% de ellos existe un mayor número de células y de la concentración de proteínas en líquido cefalorraquídeo (LCR).

En 30% de los casos de sífilis primaria y secundaria, en el LCR se aísla TP, dato que muchas veces, aunque no siempre, se vincula con otras alteraciones de LCR.

Otras manifestaciones menos frecuentes de sífilis secundaria son hepatitis, nefropatía, lesiones digestivas (gastritis hipertrófica, placas de proctitis, colitis ulcerosa o una tumoración rectosigmoidea), artritis y periostitis.²⁰

A semejanza de lo que ocurre con sífilis primaria, las manifestaciones de sífilis secundaria muestran resolución espontánea en 1 o 6 meses.²¹

Después de un tiempo variable que se mide en años, 33% de los no tratados pueden desarrollar manifestaciones clínicas de sífilis terciaria. Ella comprende: sífilis terciaria benigna (gomas), sífilis cardiovascular y neurosífilis.²²

La invasión temprana del sistema nervioso por el TP durante el curso de la infección, tiene como consecuencia la aparición de síntomas clínicos que dependen del grado de compromiso del parénquima, los vasos sanguíneos y las meninges.

Resultados de estudios de principios de 1900 muestran que más de 70% de pacientes en etapas tempranas tenían anormalidades en LCR, incluyendo pleocitosis (>5 Leucocitos/ μ L) e incremento en la concentración de proteínas, a diferencia de pacientes en etapas tardías en quienes estas alteraciones eran menos frecuentemente presentadas.²³ La clasificación clínica de la neurosífilis resulta difícil porque las manifestaciones se imbrican.

La neurosífilis asintomática incluye a pacientes con anormalidades en el LCR, como pleocitosis por mononucleares, mayores concentraciones de proteínas o reactividad a una prueba inespecífica (VDRL). Estas anormalidades se identifican hasta en 25% de las personas con sífilis latente no tratada y son los enfermos que, según los expertos, tienen mayor riesgo de mostrar complicaciones neurológicas. En la sífilis primaria y en la secundaria las anormalidades mencionadas se observan hasta en 40% de los pacientes no tratados y TP se aísla en el LCR en 30% de los enfermos, incluso sin que existan otras anormalidades en dicho líquido.

Las principales formas de neurosífilis son la sífilis meníngea, la sífilis meningovascular y la sífilis parenquimatosa. Los síntomas de la sífilis meníngea suelen comenzar antes de un año de la infección; los de la sífilis meningovascular tardan de 5 a 10 años en aparecer, los de la parálisis general unos 20 años y los de la tabes dorsal de 25 a 30 años. Sin embargo, desde la introducción de los antibióticos, la neurosífilis no suele manifestarse con su cuadro clínico clásico, sino más bien como un síndrome mixto, sutil o incompleto.²¹

La sífilis tardía sintomática es poco frecuente. Sin embargo, debido a la infección por el VIH, están describiéndose cuadros clínicos de sífilis tardía en períodos que cronológicamente corresponden a los primeros 2 años de la infección sifilítica.

La infección de VIH puede alterar la historia natural de sífilis, con proporciones altas de sífilis primaria asintomática, manifestaciones secundarias de sífilis, o infección latente y recaída.²⁴

El diagnóstico de sífilis se basa en la demostración directa de la espiroqueta (examen en campo oscuro o inmunofluorescencia directa de lesiones ulcerosas) y pruebas serológicas. Las pruebas serológicas utilizadas se dividen en no treponémicas (PNT) y treponémicas (PT).²⁵ Ambas son positivas en las personas que presentan cualquier infección causada por treponemas, como pian, pinta y sífilis endémica.

Las PNT (prueba de la reagina plasmática rápida [RPR] y VDRL) detectan anticuerpos reagínicos no específicos.

El VDRL es una técnica de floculación que utiliza el antígeno de cardioplipina para detectar anticuerpos antitreponémicos inespecíficos producidos por el individuo ante una infección sífilítica. Constituye una técnica serológica con la suficiente sensibilidad y especificidad para complementar el diagnóstico de sífilis y analizar la respuesta al tratamiento específico. Su costo y complejidad la hacen ideal para el estudio de grandes masas de población.²⁶ En México, el método VDRL es la técnica recomendada cuando se aplica al LCR o el suero.

Las PT detectan anticuerpos específicos antitreponémicos (prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes [FTA-Abs] y prueba de microhemaglutinación frente a TP [MHA-TP]). Son muy específicas, y tienen un alto valor diagnóstico positivo para sífilis.⁸ Su sensibilidad es máxima en la sífilis secundaria y menor al inicio de la enfermedad y en la sífilis terciaria.

En el período inicial, todas las pruebas son negativas y el diagnóstico sólo puede establecerse por el examen en campo oscuro. Dos semanas después de la aparición del chancro se hace positiva la prueba FTA-ABs y posteriormente las pruebas reagínicas (VDRL). Las pruebas reagínicas se emplean como escrutinio y para controlar la eficacia del tratamiento, dada su evolución cuantitativa, y son las únicas útiles para el diagnóstico serológico de la sífilis del SNC. Las PT se utilizan para la valoración de las PNT (descartar falsos positivos biológicos), para el diagnóstico de sífilis tardía (son de elección dada la posibilidad de que las pruebas no treponémicas se hayan negativizado) y para el diagnóstico de sífilis congénita, en que suele emplearse una modificación de la prueba FTA-ABs que detecta anticuerpos IgM, indicativos de

infección congénita. Es importante recordar que, una vez positiva, la prueba FTA-ABs se mantiene así prácticamente de por vida y es independiente del tratamiento, por lo que no puede usarse para evaluar la respuesta a éste.

En pacientes con infección por VIH, las PNT se mantienen positivas (en general a títulos altos) mientras la inmunodepresión no es muy acusada, pero se negativizan cuando el número de linfocitos CD4⁺ desciende a concentraciones inferiores a los 200/ μ L. La interpretación clínica de la serología luética se presta a cierta confusión si no se tienen en cuenta una serie de recomendaciones básicas.

La afección del SNC se detecta mediante la investigación de pleocitosis en el análisis de LCR (más de 5 leucocitos/100 mm³), la mayor concentración de proteínas (>45 mg/dL) o la reactividad en la prueba VDRL en él. Incluso en 40% de los casos de sífilis primaria o secundaria y en el 25% de los de sífilis latente se demuestran anomalías del LCR.²¹

La sífilis en el paciente con infección por VIH es más agresiva, de evolución más acelerada y de expresión clínica distinta que en inmunocompetentes. El compromiso del SNC es más frecuente y precoz, estimándose que la prevalencia de neurosífilis en pacientes infectados por VIH cursando sífilis en etapa latente va de 9,1% hasta 23,5%.²⁷ La dificultad para su diagnóstico estriba en que al igual que la neurosífilis, la infección por VIH puede causar pleocitosis o aumento en la concentración de proteínas en LCR. Por ende, el grado de sospecha de neurosífilis en estos pacientes debe ser alto y el diagnóstico buscado dirigidamente. La posibilidad de que ambas infecciones

se asocian en un paciente es relativamente elevada. Al parecer, el VIH interfiere en la historia natural de la sífilis modificando su evolución y las manifestaciones clínicas.²⁸ El clásico chancro sífilítico cambia su aspecto y muestra un gran tamaño, bordes muy policíclicos y más necróticos; tarda más en desaparecer y es frecuente el hallazgo de otras infecciones asociadas. Las manifestaciones cutáneomucosas del período secundario se hacen más extensas y tienden a generalizarse; su aspecto también cambia, con nuevos cuadros clínicos que no se presentaban hasta ahora en esta fase (sífilis maligna) u otros signos de períodos más tardíos. Al parecer, la enfermedad tiende a progresar hacia una neurosífilis, con disminución de los períodos clásicos previos a su desarrollo, por lo que hay una afección neurológica más temprana y más grave. La respuesta serológica clásica puede mostrarse alterada en estos pacientes, habiéndose descrito casos de sífilis secundaria en infectados por el VIH con pruebas serológicas negativas, lo que puede dificultar su diagnóstico. Sin embargo, por lo general, las PT se mantienen positivas mientras la inmunodeficiencia no sea muy grave, aunque suelen ser negativas cuando el número de linfocitos CD4⁺ desciende por debajo de 200/ μ L. Incluso la sensibilidad de las pruebas no treponémicas puede descender hasta el 62% en pacientes VIH-positivos sintomáticos, en comparación con la sensibilidad del 93% en las personas VIH-positivas asintomáticas.²¹

DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

Tomando en cuenta las altas tasas de incidencia y prevalencia de pacientes portadores de infección por VIH, y la alta posibilidad de asociación con sífilis en cualquiera de sus etapas clínicas, este estudio busca establecer la asociación de dichos padecimientos con desarrollo de neurosífilis, así como las principales características clínicas y de laboratorio (específicamente alteraciones a nivel de LCR) presentadas.

Es de recalcar la variación en relación a sintomatología presentada en esta población, que hace difícil el diagnóstico de múltiples patologías, pudiendo en ocasiones llegar a obviarse determinados estudios. En este caso en particular, la importancia de realización y adecuada valoración de pruebas de tamizaje (VDRL) aún en pacientes asintomáticos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la incidencia de neurosífilis en pacientes con sífilis e infección por VIH, y cuáles son las principales manifestaciones clínicas neurológicas y alteraciones en líquido cefalorraquídeo presentadas?

OBJETIVO GENERAL

Determinar la incidencia de neurosífilis en pacientes portadores de infección por VIH y sífilis.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar las principales características clínicas neurológicas en pacientes con diagnóstico de neurosífilis y VIH.
- Determinar las principales características del líquido cefalorraquídeo de pacientes con diagnóstico de neurosífilis y VIH.
- Determinar la cantidad de linfocitos T CD4⁺ al momento del diagnóstico de neurosífilis.

HIPÓTESIS

Los pacientes con infección por VIH y neurosífilis, debido al inmunocompromiso, presentan manifestaciones clínicas y alteraciones en líquido cefalorraquídeo diferentes a las comentadas en la literatura con relación a pacientes con neurosífilis en ausencia de infección por VIH.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

No aplica.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Retrospectivo, Transversal, Analítico, Observacional y Descriptivo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Sitio del protocolo de investigación: Hospital Juárez de México, servicio de Infectología.

1. Se realizará un análisis retrospectivo, observacional y transversal de casos de pacientes con diagnóstico de sífilis e infección por VIH
2. Se recopilarán datos generales como nombre, edad y sexo.
3. Se recopilarán resultados de estudios serológicos para detección de *T. pallidum*
4. Se recopilarán resultados de citológico y citoquímico de LCR.
5. Se establecerá la relación entre pruebas diagnósticas serológicas de sífilis y diagnóstico de neurosífilis.

CRITERIOS DE ENTRADA

Criterios de inclusión

- Mayores de 18 años o menores de 18 años que hayan iniciado vida sexual.
- Cualquier género
- Diagnóstico de infección por VIH (ELISA y Western Blot positivos) o Enfermedad definitoria de SIDA
- Diagnóstico de Sífilis (VDRL y FTA-ABs positivos en plasma)

Criterios de exclusión

- Edad menor de 18 años sin inicio de vida sexual.
- ELISA y Western Blot negativos
- VDRL negativo en sangre
- Patología neurológica de base

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Edad: Variable nominal cuantitativa determinada en años

Género: Variable nominal cualitativa determinada como femenino o masculino

ELISA (Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas) para VIH: Variable nominal dicotómica determinada como reactivo o no reactivo.

Western Blot: Variable nominal dicotómica determinada como reactiva o no reactiva.

VDRL (Veneral Disease Research Laboratory): Variable nominal dicotómica determinada como positiva o negativa.

FTA-ABs (Prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes): Variable nominal dicotómica determinada como positiva o negativa.

Conteo CD4⁺: Variable cuantitativa expresada en células/ μ L.

Citológico de LCR: Variable cuantitativa y cualitativa que expresa de forma porcentual, el tipo de células presentes.

Citoquímico de LCR: Variable cuantitativa y cualitativa que expresa de forma porcentual, las sustancias acelulares presentes.

Síntomas neurológicos: Variable cualitativa de origen neurológico referida por el paciente y consignada en el expediente

Signos neurológicos: Variable cualitativa objetiva de origen neurológico consignada en el expediente.

DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO:

Se revisarán los expedientes de pacientes de cualquier sexo, mayores de 18 años de edad con diagnóstico de VIH confirmado, que cuenten con pruebas treponémicas y no treponémicas positivas en sangre y LCR. Se registrarán las principales manifestaciones clínicas a su ingreso así como las características de LCR en cuanto a concentración de proteínas, celularidad y glucosa. Los resultados, serán analizados y expuestos a través de medidas de tendencia central.

PRUEBAS ESTADÍSTICAS

Medidas de tendencia central

RESULTADOS

1. Características de la población

Se revisó el registro de pacientes del servicio de Infectología durante el periodo comprendido entre enero de 2004 y diciembre de 2010. Se encontraron 14 pacientes con diagnóstico compatible para nuestro estudio. Se revisaron los 14 expedientes de pacientes con diagnóstico de neurosífilis. Sólo seis casos cumplieron los criterios de inclusión (Tabla 1). Se descartaron aquellos pacientes en los cuales el citoquímico de LCR y el conteo de linfocitos CD4⁺ no se consignaron en el expediente.

Tabla 1. Casos inicialmente revisados

Cumplieron Criterios de Inclusión	6
No cumplieron Criterios de Inclusión	8
<i>VIH Negativos</i>	<i>3</i>
<i>Traslado Seguridad Social</i>	<i>1</i>
<i>Alta voluntaria</i>	<i>3</i>
<i>Diagnóstico sífilis descartado</i>	<i>1</i>

Un paciente ingresó con diagnóstico de sífilis ocular. Los cinco restantes, con diagnóstico de probable neuroinfección.

La totalidad de los casos fueron del sexo masculino con una media de edad de 30.3 años (rango de 19-39 años), sin diagnóstico previo de sífilis, por lo que en ninguno de ellos hubo antecedente de tratamiento. Los síntomas iniciales se muestran en la Tabla 2.

El estadio clínico de la infección por VIH al ingreso, fue B en cinco pacientes (B2 y B3), y C3 (por sarcoma de Kaposi cutáneo) en uno de los casos.

Tabla 2. Manifestaciones Clínicas

Síntomas	Casos
Mucocutáneos	
Pápulas palmoplantares	1
Alopecia	1
Neurológicos	
Cefalea	3
Fotofobia	1
Disminución Agudeza visual	3
Disminución Fuerza Muscular	1
Otros	
Náuseas	1
Vómito	1
Fiebre	2

Dos de los pacientes presentaron manifestaciones de irritación meníngea y otros dos, manifestaciones oculares. Otro paciente, presentó manifestaciones meníngeas y oculares. El último se presentó con náuseas, vómito, fiebre (no documentada durante su internamiento) y manifestaciones cutáneas (alopecia y lesiones papulares palmoplantares).

Las afecciones oculares reportadas en los pacientes que las presentaron fueron: Panuveítis, vitreítis, catarata secundaria, madarasis y sífilis coriorretiniana.

Los títulos séricos de VDRL se relacionaron con ser >1:16 en los casos con manifestaciones meníngeas iniciales y de 1:32 en los que presentaron manifestaciones oculares. En el caso del paciente que presentó ambas manifestaciones (oculares y meníngeas), el título fue de 1:16. Todos los casos se corroboraron con una prueba treponémica (FTA-ABs) positiva.

Las características de LCR reportadas se presentan en la Tabla 3.

De los seis casos, sólo uno presentó hipoglucorraquia y otro hiperproteíorraquia mínima. En tres pacientes, el LCR reportó pleocitosis (uno con mínima de sólo 8 células) a expensas de polimorfonucleares (PMN). En todos los casos la tinción de Gram y el cultivo para bacterias fueron negativos, excluyéndose infección bacteriana. Tres pacientes presentaron características normales en el estudio citológico y citoquímico de LCR.

Tabla 3. Características de Líquido Cefalorraquídeo (LCR)

CASO	Aspecto	Glucosa (mg/dL) LCR/Sérico	Proteínas (mg/dL)	Celularidad	Tinción Gram	Cultivo
1	Transparente	10/80	42	30 ^a	NEG	NEG
2	Transparente	32/74	48	20 ^b	NEG	NEG
3	Transparente	33/98	33	8 ^c	NEG	NEG
4	Transparente	49/86	29	0	NEG	NEG
5	Transparente	49/92	44	0	NEG	NEG
6	Transparente	54/78	32	0	NEG	NEG

a. 90% Polimorfonucleares/10% Mononucleares

b. 80% Polimorfonucleares/20% Mononucleares

c. 70% Polimorfonucleares/30% Mononucleares

NEG: Negativo

No se encontró ninguna particularidad relacionando las alteraciones del LCR y los títulos de VDRL o manifestaciones clínicas. El paciente que presentó hiperproteíorraquia, tuvo además manifestaciones mucocutáneas (alopecia, descamación generalizada y pápulas palmoplantares) y antecedente de fiebre.

En sólo dos pacientes que tuvieron VDRL cuantitativo en LCR, la titulación fue menor que la sérica, en los otros cuatro pacientes sólo se reportó el VDRL cualitativo en LCR.

La determinación de linfocitos T CD4⁺ en sangre periférica fue en promedio de 172 cel/ μ l (65-321 cel/ μ l). Las titulaciones mayores de VDRL en suero se relacionaron con más de 200 linfocitos T CD4⁺. No hubo relación con el estadio clínico del VIH (Tabla 4).

Tabla 4.
Títulos VDRL sérico, conteo linfocitos T CD4⁺ y
estadio clínico del VIH

CASO	VDRL sérico	CD4 (Copias/ml)	Estadio clínico de VIH
1	1:16	65	B3 ^a
2	1:32	281	B2
3	1:16	183	B3
4	1:08	96	C3 ^b
5	1:16	85	B3
6	1:32	321	B2

a. Candidiasis orofaríngea

b. Sarcoma de Kaposi

La carga viral para VIH no fue realizada, pues no es una prueba disponible en el hospital. Se realizó posterior a egreso de los pacientes.

DISCUSIÓN

La sífilis y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) comparten mecanismos de transmisión (a través de mucosas intactas o lesionadas), permitiendo el fácil acceso el uno al otro, a la circulación sanguínea del hospedero. Existen evidencias que sugieren el sinergismo entre estos microorganismos, pudiendo modificar el desarrollo clínico, una respuesta serológica alterada, una progresión más rápida a estadios avanzados y la pobre respuesta terapéutica en ambas afecciones.

Teniendo en cuenta la importancia de la respuesta inmunitaria en la patogenia de las lesiones de la sífilis y en la curación de dicha enfermedad, es probable que la inmunodepresión causada por la infección VIH pueda alterar el curso clínico de la sífilis.

La sífilis por sí misma produce una depresión transitoria de la inmunidad celular durante las fases precoces, que acelera la progresión de la enfermedad por VIH.

Además de la estimulación antigénica del sistema inmune inducida por la infección por *T. pallidum*. Por otro lado la sífilis y la infección por VIH causan inflamación meníngea, por lo que cada una podría facilitar la invasión del SNC por el otro agente. Es por ello, que resulta indispensable la búsqueda intencionada de la coexistencia de estas infecciones, aún en ausencia de sintomatología que haga sospecharlo (es decir, se debe realizar VDRL sérico en pacientes con diagnóstico de infección por VIH y realizar escrutinio para VIH en pacientes con diagnóstico de sífilis).

Es conocida, la invasión temprana a SNC de *T. pallidum* desde estadios tempranos, presentándose de forma precoz alteraciones en líquido cefalorraquídeo como pleocitosis e hiperproteíorraquia, por lo cual es indispensable la realización de una punción lumbar de forma rutinaria en estos pacientes especialmente si son portadores

de infección por VIH. Es por ello, que se intentó establecer las características de LCR y manifestaciones clínicas que pudieran sugerir neurosífilis en estos pacientes, en quienes es sabido, las alteraciones a dichos niveles, difieren de la población no infectada por VIH.

A diferencia de lo reportado en la literatura, en nuestro estudio, no todos los pacientes presentaron las características en LCR esperadas (pleocitosis e hiperproteíorraquia) Pues un paciente presentó hiperproteíorraquia y 2 pleocitosis franca. Tampoco hubo relación con el conteo celular de linfocitos CD4⁺ y títulos de VDRL, pues aquellos pacientes con títulos elevados (1:32), no presentaron mayores alteraciones bioquímicas en LCR. No así, en cuanto a manifestaciones clínicas, siendo predominante las alteraciones visuales en los pacientes que se reportaron títulos 1:32 y, alteraciones de irritación meníngea en aquellos con títulos 1:16, independientemente del estadio de VIH.

A pesar de que la muestra fue pequeña, el hallazgo de la correlación entre manifestaciones clínicas y títulos de VDRL nos puede sugerir que, en los pacientes que presentan una titulación sérica de 1:32, debe realizarse una valoración oftalmológica especializada en búsqueda de manifestaciones de sífilis ocular, sin olvidar que, en todo paciente con infección por VIH y sífilis, debe realizarse una punción lumbar para descartar neurosífilis, aún en ausencia de manifestaciones clínicas neurológicas. Cabe señalar, que no puede descartarse el diagnóstico de neurosífilis basándose únicamente en las características citoquímicas y del estudio citológico de LCR, pues en 50% de los

pacientes, estas fueron normales, debiendo realizarse el VDRL en LCR para descartar el diagnóstico.

No pudo establecerse relación alguna en cuanto a la titulación en VDRL sérico y de LCR, ni respecto a las alteraciones en LCR como la pleocitosis e hiperproteínoorraquia, pues éstas últimas características pueden ser provocadas por la infección por VIH, y hay que realizar el diagnóstico diferencial.

CONCLUSIONES

No existen datos que permitan establecer la incidencia exacta de sífilis en pacientes portadores de infección por VIH.

Las principales manifestaciones clínicas neurológicas son alteraciones visuales y cefalea.

Los patrones a nivel de LCR, al igual a lo reportado en la literatura, presentan característicamente pleocitosis e hiperproteíorraquia.

No hay relación con el conteo total de linfocitos T CD4⁺ al momento del diagnóstico.

Los pacientes portadores del binomio VIH- neurosífilis, no presentan manifestaciones clínicas, ni alteraciones en LCR diferentes a las comentadas en la literatura para pacientes con neurosífilis en ausencia de infección por VIH.

El estudio tiene múltiples limitaciones, por lo que en un futuro sería importante, analizar además, tomar en cuenta la terapia antirretroviral previa, y el seguimiento de los pacientes con la finalidad de establecer si las características estudiadas tienen algún valor estadístico en cuanto a desarrollo de complicaciones y respuesta a tratamiento.

Coincidimos en que en los pacientes infectados por VIH con VDRL sérico positivo, independientemente de su titulación, y aun en ausencia de sintomatología neurológica, debe realizarse una punción lumbar para descartar neurosífilis, además de que, según los hallazgos de este estudio, si la titulación de VDRL sérico es de 1:32 ó más deberá también realizarse una valoración oftalmológica especializada para descartar sífilis ocular, aun en ausencia de sintomatología a éste nivel. Lamentablemente hace falta una muestra mayor de pacientes para corroborar ésta aseveración.

Finalmente, no debe dejarse de lado la importancia de la búsqueda activa de neurosífilis en el binomio infección por VIH-sífilis dada la alta prevalencia de neurosífilis asintomática con títulos bajos de VDRL en sangre en estos pacientes y el frecuente desarrollo de secuelas neurológicas irreversibles.

ANEXOS A. HOJA DE CAPTACIÓN DE DATOS



HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
 PROTOCOLO DE TESIS

Neurosífilis en pacientes con infección por VIH y Sífilis: Principales manifestaciones clínicas y caract
 líquido cefalorraquídeo.

Fecha: _____

No. Hoja: _____

	NOMBRE	EDAD	GÉNERO	ELISA	WESTERN BLOT	VDRL	CD4	LCR							Síntomas Neurológicos	
								Glucosa	Proteínas	LDH	Neutrófilos (%)	Linfocitos (%)	Monocitos (%)	T. Gram		VDRL
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
11																
12																
13																
14																
15																
16																
17																
18																
19																
20																

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Tramont E.D. (2006). *Treponema pallidum (Sífilis)* En Mandell, Bennett, Dolin (Eds.) Enfermedades Infecciosas: Principios y prácticas. Cap. 235:2768-2783. Madrid: Elsevier.
- ² Marini M.A. (Ed.) (1999) *Sífilis: Las enfermedades de transmisión sexual en los tiempos del SIDA*, Buenos Aires: Marymar.
- ³ P. French, M. Gomberg, M. Janier, B. Schmidt, P. van Voorst Vader y H. Young. (2009). *IUSTI: 2008 European Guidelines on the Management of Syphilis*. Int. J STD AIDS; 20:300-309.
- ⁴ Pestoni C.P., Lado F.L., Cabarcos A.O., Sánchez D.A, (2002). *Sífilis: Perspectivas terapéuticas actuales*, An. Med. linterna (Madrid); 19 (2):89-95.
- ⁵ Center for Disease Control and Prevention. (2006). *Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines*. Atlanta, USA; 55:22.
- ⁶ Anuarios de morbilidad 2001-2005, Secretaría de Salud, México. Disponible en: <http://www.dgepi.salud.mx>.
- ⁷ Conde CJ. et al. (2007). *Prevalencia de anticuerpos antitreponémicos y características sociodemográficas de la población mexicana adulta en el año 2000*. Salud Pública Méx; 49:412-420
- ⁸ Carrada B.T. (2003). *Sífilis: Actualidad, diagnóstico y tratamiento*. Rev Fac Med UNAM; 46 (6):236-242
- ⁹ Marra C. (2007) *De´ Ja` Vu all over again: When to perform a lumbar puncture in HIV-infected patients with syphilis*. Sexually Transmitted Diseases; 34 (3):145–146
- ¹⁰ Carrada B.T. (2003). *El diagnóstico de laboratorio de la sífilis*, Rev Mex Patol Clin; 50 (2):82-96
- ¹¹ French P. (2007). *Syphilis*. BMJ; 334:143-7
- ¹² Peate I. (2007). *Syphilis: Clinical presentation, diagnosis and treatment*. Nurs Stand; 22:14-20.
- ¹³ Contreras E. (2008). *Sífilis: La gran simuladora*, Asociación Colombiana de Infectología; 12 (2):349-256.
- ¹⁴ Leiro V. (2011). *Chancros múltiples sífilíticos*, Dermatol. Argent; 17 (1):78-80.
- ¹⁵ Pavithran K. (1991). *Nodular secondary syphilis*. Int J Dermatol; 30 (11):799-800.
- ¹⁶ Arnold H. (1993). *Sífilis, pian, bejel y pinta*, En Odom, James (Eds.) Tratado de Dermatología. Cap. 18:419-444. Barcelona: Masson Salvat.
- ¹⁷ Pérez S. et al. (2000). *Sífilis secundaria: formas clínicas reemergentes*. Dermatología Venezolana; 38 (2):34-7.
- ¹⁸ Rodríguez A.R. et al. (2003). *Alopecia de la cola de las cejas*, Dermatología Venezolana; 41 (2):41-42.
- ¹⁹ Musher D.M. et al. (1990). *Effect human immunodeficiency virus (HIV) infection in the course of syphilis and on the response to treatment*. Ann Intern Med; 113:872-881
- ²⁰ Dumortier C. et al. (2008). *Non-cutaneous manifestations of secondary syphilis*. Ann Dermatol Venereol; 135:451-458.

-
- ²¹ Lukehart A.S. (2006) *Enfermedades por espiroquetas: Sífilis*. En Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, Jameson (Eds.) Harrison: Principios de medicina interna. Cap. 153: 977-984. México: McGraw-Hill.
- ²² Hook E.W., Marra C. (1992). *Acquired syphilis in adults*, N Engl J Med; 326:1060-1069
- ²³ Marra C., et al. (2004). *Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: Association with clinical and laboratory features*. The Journal of Infectious Diseases; 189:369–376
- ²⁴ Walter T. et al. (2006). *Symptomatic relapse of neurologic syphilis after benzathine penicillin G therapy for primary or secondary syphilis in HIV-infected patients*. HIV/AIDS. CID; 43:787-790
- ²⁵ Larsen S.A. et al. (1995). *Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis*. Clin Microbiol Rev; 8:1-21.
- ²⁶ Larrondo R.J. et al (1999). *La técnica serológica del VDRL: Indicaciones y manejo en la atención primaria*. Rev Cubana Med Gen Integr;15:570-573
- ²⁷ Lasso M. et al. (2009). *Neurosífilis en pacientes portadores y no portadores de VIH: Descripción y comparación de dos cohortes históricas*. Rev Chil Infect; 26: 540-547
- ²⁸ Marra C. (2000). *A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin G as treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus–infected individuals*. CID; 30:540–544