



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.
FACULTAD DE MEDICINA.**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
DELEGACIÓN NORTE DEL DISTRITO FEDERAL.
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA.
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA “DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ”**

TITULO

**NEUROSÍFILIS: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO EN
PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA
EN EL HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA “DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ” DE
ENERO 2012 – DICIEMBRE 2016.**

TESIS QUE PRESENTA:

Dra. GABRIELA NERIA ARENAS.

Para obtener el diploma en la especialidad en Infectología.

ASESOR: Dr. DANIEL FERNANDO PÉREZ LARIOS.

CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO.

NOVIEMBRE 2017



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.

DOCTOR
BULMARO MANJARREZ TÉLLEZ
COORDINACIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA “DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ” CMN LA RAZA

DOCTORA
ELENA ÚRDEZ HERNÁNDEZ
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE INFECTOLOGÍA
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA “DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ” CMN LA RAZA

DOCTOR
DANIEL FERNANDO PÉREZ LARIOS
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA E INFECTOLOGÍA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA ADULTOS
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA “DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ” CMN LA RAZA

AGRADECIMIENTOS.

A mi familia fuente de apoyo constante e incondicional en toda mi vida y más aún en mis
duros años de carrera profesional.

Al Instituto Mexicano del Seguro Social y a la Universidad Nacional Autónoma de México
por permitirme crecer, madurar, aprender y reaprender dentro de sus instalaciones.

A todos ustedes por confiar en mi y siempre insistir en que no debemos desistir del mas
difícil reto para lograr un sueño.

INDICE

	Página
Resumen.....	6
Marco teórico.....	7
Planteamiento del problema.....	19
Pregunta de investigación.....	21
Justificación.....	21
Objetivos.....	22
Hipótesis de trabajo.....	22
Material y método.....	23
• Universo de trabajo.....	23
• Ámbito geográfico.....	23
• Límites en el tiempo.....	23
• Tipo de estudio.....	23
• Criterios de selección.....	23
• Criterios de inclusión.....	23
• Criterios de exclusión.....	24
• Criterios de eliminación.....	24
• Tamaño de la muestra.....	24
• Variables del estudio.....	25
Descripción del estudio.....	32
Plan de análisis estadístico.....	33
Recursos, financiamiento y factibilidad.....	33
Aspecto éticos.....	34
Aspectos de bioseguridad.....	34

Resultados.....	35
Discusión.....	38
Conclusiones.....	39
Anexos.....	40
• Anexo 1. Consentimiento informado.....	40
• Anexo 2. Hoja de recolección de datos.....	41
Referencias bibliográficas.....	43

RESUMEN.

Título: Neurosífilis: Características clínicas y de laboratorio en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana en el hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” de enero 2012 – diciembre 2016.

Antecedentes: Neurosífilis es la afección del sistema nervioso central (SNC) por *Treponema pallidum*, que puede transcurrir de forma asintomática o presentar una gran variedad de manifestaciones neurológicas, por lo que es conocida como “la gran imitadora”. Con la epidemia por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se ha observado nuevamente un incremento en el número de casos. Presenta dificultad en cuanto a su diagnóstico, inicialmente por falta de consenso en las diferentes guías sobre la indicación de realizar una punción lumbar en estos pacientes y la carencia de una prueba suficientemente sensible.

Objetivo: Describir las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con diagnóstico de neurosífilis y virus de inmunodeficiencia humana en el Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” de enero 2012 – diciembre 2016.

Material y método: Diseño: Transversal, retrospectivo, observacional y descriptivo. Lugar: Hospital Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández”, Centro Médico Nacional La Raza IMSS de enero 2012 a diciembre de 2016. Sujetos: Pacientes con diagnóstico de infección por VIH y neurosífilis. Procedimientos: Se realizará un estudio descriptivo de las características demográficas (sexo, edad) clínicas (tiempo de diagnóstico de VIH, estadio clínico, tratamiento antirretroviral y manifestaciones de neurosífilis: asintomático, meningitis, meningo-vascular, parálisis general progresiva, tabes dorsalis o afección ocular), así como variables de laboratorio (en suero: carga viral de VIH, cuenta de linfocitos TCD4, índice CD4/CD8, VDRL y glucemia; en LCR: glucosa, proteínas, celularidad con diferencial y VDRL).

Resultados: Se recabaron datos de 12 pacientes con neurosífilis y VIH. Todos eran hombres con una mediana para la edad de 31.5 años. El 50% tenía diagnóstico reciente de VIH. En los conocidos con la infección, la mediana del tiempo desde el diagnóstico eran 72 meses. Dos pacientes tuvieron sífilis primaria identificada y 3, secundaria. Dos eran asintomáticos al momento del diagnóstico, diez sintomáticos y seis tenían de 1 a 7 días de evolución de los síntomas. La cefalea fue el síntoma predominante (58.3%) seguido de alteraciones visuales (33%) y alteraciones motoras con paresias en diferentes grados (33.3%). La mediana de CD4+ fue 129 cel/mm³, 2 pacientes tenían carga viral indetectable y de los detectables la mediana fue 57 900 copias. La mediana de leucocitos en LCR fue 36.5/mm³, 5 pacientes tenían menos de 5 leucocitos, predominó la hiperproteínorraquia con una mediana de 80.5 mg/dl. El VDRL sérico predominó a títulos altos (1:32-1:1024) y en LCR el valor más repetido fue 1:8.

Conclusión: El diagnóstico de neurosífilis continúa siendo un reto, sobre todo por la gran variabilidad de indicaciones sobre realización de punción lumbar y la poca sensibilidad de parámetros de laboratorio con los que contamos. Conocer el comportamiento de la neurosífilis aumentara su diagnóstico oportuno y tratamiento eficaz.

Palabras clave: Neurosífilis, VIH.

1. Datos del alumno	
Apellido paterno	Neria
Apellido materno	Arenas
Nombre (s)	Gabriela
Teléfono	(01 55) 12 72 07 20
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o Escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Infectología
Número de cuenta	30321474-2
2. Datos del asesor	
Apellido paterno	Pérez
Apellido materno	Larios
Nombre (s)	Daniel Fernando
3. Datos de la tesis	
Título	Neurosífilis: Características clínicas y de laboratorio en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana en el hospital de Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández" de enero 2012 – diciembre 2016.
Subtítulo	No cuenta
Número de páginas	46
Año	2018

MARCO TEÓRICO.

❖ Antecedentes históricos.

La sífilis, previamente llamada “la gran imitadora” por su capacidad de simular la clínica de otras entidades; es una patología que afecta a la humanidad desde hace más de 500 años. Su estudio se ha dado de forma escalonada en los últimos 130 años, desde que se describió su cuadro clínico, fases, etiología y se perfeccionaron los métodos diagnósticos y terapéuticos.

Existen diversas teorías sobre su origen, la más aceptada es la que asocia su aparición en América y posteriormente llevada a Europa por Cristóbal Colón.

En el siglo XV, una epidemia azotó Europa, estimándose que cerca del 15% de la población padecía de sífilis, época durante la cual se le denominó Lúes, que significa epidemia en latín. En 1883, las diferentes fases y manifestaciones clínicas de la enfermedad fueron descritas por el médico francés Fournier. En 1905, Schaudin y Hoffman identificaron el agente etiológico y al año siguiente, Wasserman y colaboradores desarrollaron las primeras sero-reacciones para *Treponema pallidum* ¹.

Inicialmente el tratamiento de la sífilis incluía métodos poco eficientes que ocasionaban múltiples reacciones adversas. En 1943 se realizó el primer tratamiento con penicilina, el cual continúa siendo efectivo hasta la actualidad.

En 1949 se realizó la prueba de inmovilización de *Treponema pallidum* por Nelson y Mayer; hasta 1998 la secuenciación genética de la bacteria fue completada.

❖ Agente etiológico.

El género *Treponema* está constituido por bacterias del orden de los Spirochaetales, familia Spirochaetaceae. Existen cuatro especies de treponemas causantes de enfermedades en el ser humano: *T. pertenue* agente etiológico de frambesia, *T. carateum* que ocasiona pinta, *T. pallidum endemicum* responsable de bejel o sífilis endémica y *T. pallidum* subespecie *pallidum* que es el agente etiológico de la sífilis. Los cuatro miembros de la familia no pueden distinguirse por sus características morfológicas, bioquímicas o inmunológicas.

Treponema pallidum subespecie *pallidum* es un microorganismo helicoidal, unicelular, delgado microaerofílico, mide 6 – 20 μm de largo y tiene un diámetro de 0.1 – 0.2 μm . Es un parásito humano obligado ya que no se reconocen reservorios animales o ambientales ².

Posee una membrana trilaminar constituida por una membrana externa desprovista de lipopolisacarido por lo que es más susceptible a manipulación física y antibióticos, una pared delgada de peptidoglucano y una capa interna mucopéptica también llamada periplasto, donde se encuentran sus flagelos que le permite realizar movimientos rotatorios erráticos o en sacachorcho ³.

La membrana externa contiene pocas proteínas integrales (denominadas *TROMPs* por sus siglas en inglés); algunas de ellas están expuestas en la superficie celular, se infiere que son importantes durante la infección y se han propuesto como posibles blancos de vacunación.

El genoma de *Treponema pallidum* está constituido por 1.14mpb que codifican para 1000 proteínas, carece de plásmidos, bacteriófagos y transposones, por lo que conserva su sensibilidad a antibióticos de primera línea.

Posee una familia de genes que codifica para 12 proteínas denominadas *T. pallidum* “repeat proteins” (TprA-TprL); una de ellas, la proteína TprK es la más variable; se piensa que por sus propiedades antigénicas pueden promover la infección crónica por evasión del sistema inmune.

La bacteria tiene una capacidad de biosíntesis limitada, lo que resulta en tiempo de división más largo de 30 a 33 horas *in vivo*. No se puede cultivar *in vitro* ni observarse en microscopia óptica, requiere tinciones especiales (plata), de contraste o microscopia de campo oscuro ⁴.

❖ Epidemiología.

La Organización Mundial de la Salud estimó que en 2012 se presentaron 498.9 millones de casos nuevos de infecciones de transmisión sexual curables (*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. pallidum* y *T. vaginalis*) entre personas de 15 a 49 años, de los cuales 10.6 millones de casos se debieron a sífilis. La prevalencia de esta en el mismo año se estimó de 36.4 millones de casos ⁵.

La incidencia de sífilis por cada 1000 habitantes se calculó en 3.02 para mujeres y 3.19 para hombres en todo el mundo ⁶. El incremento reciente de los casos nuevos de sífilis en países industrializados, se observa principalmente en la población de hombres que tienen sexo con hombres (quienes registraron hasta el 63% de los casos incidentes), muchos de los cuales están coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana ⁷.

En México, a partir de la Encuesta Nacional de Salud se encontró una prevalencia de anticuerpos contra *T. pallidum* de 3.5% en población adulta, siendo mayor en los hombres con el 3.53% en comparación con 2.66% de las mujeres; esto es similar a lo encontrado en América y el resto del mundo.

A partir de 2010 se registró un incremento de 0.67 casos por 100,000 habitantes, que se concentró en hombres de 20 a 44 años. Las mayores incidencias de sífilis adquirida se reportaron entre 2012 y 2013, siendo 1.85 veces mayor a la reportada en 2003 ⁸.

En México, en un estudio realizado en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza se encontró una seroprevalencia de sífilis de 25% en pacientes coinfectados con VIH ⁹.

No existen estudios poblacionales recientes para determinar la frecuencia de neurosífilis. Después de la década de los cuarenta, con la introducción de penicilina, el número de casos disminuyó de forma dramática. En un estudio retrospectivo en Dinamarca realizado entre 1971 – 1979, solo se reportaron 50 casos de sífilis en sistema nervioso central. En la era del VIH, reportes de neurosífilis han sido publicados, particularmente en estadio temprano; sin embargo se carece de estudios poblacionales grandes que permitan establecer tendencias epidemiológicas ¹⁰.

❖ Mecanismos de transmisión y patogenia.

La mayoría de los casos de sífilis se transmiten por vía sexual; hasta el 50% de los contactos con lesiones activas de sífilis primaria o en fase secundaria transmitirán la enfermedad. Otras vías de contagio son la vertical: transplacentaria, en menor

cantidad durante el parto; reportándose una transmisión inferior por transfusión sanguínea o inoculación directa accidental.

Después de la inoculación y penetración en la superficie de las mucosas o abrasiones en la piel, *T. pallidum* se disemina inicialmente por vía linfática y posteriormente sanguínea, ataca las células del huésped e inicia su multiplicación.

El periodo de incubación, que puede ir de 3 – 90 días, depende de la cantidad del inóculo. Las lesiones clínicas se presentan con 10^7 microorganismos por miligramo de tejido. Aproximadamente dos tercios de los pacientes controlan la infección. La forma crónica resulta de alteraciones en la respuesta inmune celular. La lesión histopatológica es la endarteritis obliterativa que consiste en un engrosamiento proliferativo endotelial y fibroblástico concéntrico ¹¹.

❖ Etapas clínicas.

- Sífilis primaria:

La lesión primaria se desarrolla en el sitio de inoculación (2 - 7% pueden ser extragenitales) de 2 a 6 semanas después de la infección. Inicia como una pápula indurada no dolorosa que se necrosa en la superficie para formar una lesión ulcerada bien circunscrita de base dura que puede pasar desapercibida. El estudio histopatológico muestra treponemas e infiltración perivascular por linfocitos TCD4 y TCD8, células plasmáticas y macrófagos.

- Sífilis secundaria:

Resulta de la multiplicación y diseminación de los treponemas después de 6 a 8 semanas de la desaparición de la lesión primaria y puede durar algunas semanas y recurrir en el 25% de los pacientes no tratados. Incluye una gran variedad de signos y síntomas clínicos: malestar general, fiebre, cefalea, exantema maculopapular simétrico con afección de palmas y plantas, linfadenopatía generalizada no dolorosa, parches en cavidad oral o tracto genital, condilomas planos y alopecia areata. La hepatitis clínica y glomerulonefritis membranosa con depósitos de inmunocomplejos son infrecuentes ¹².

- Fase latente:

Los microorganismos permanecen en el bazo o ganglios linfáticos. Se puede dividir en temprana (a un año de la infección) o tardía posterior al año; en esta última se asume que el paciente no tiene riesgo de contagio a otros individuos menos en mujeres embarazadas. La latencia puede durar varios años, la cura espontánea en esta fase es rara.

- Sífilis terciaria:

En estudios históricos, se documenta que esta fase ocurría en un tercio de los pacientes no tratados a los 20 a 40 años de la infección inicial, sin embargo es raro diagnosticarla en la actualidad.

Consiste en la invasión por treponemas al sistema cardiovascular (aortitis aneurismática, endocarditis, etc), piel (placas psoriasiformes) y otros órganos ¹³.

❖ Neurosífilis.

Es la afectación del sistema nervioso central por *Treponema pallidum*, incluye tanto las manifestaciones clínicas que de ella se derivan (neurosífilis sintomática) como aquellos casos en los que no se evidencia ningún síntoma; lo anterior depende de múltiples condiciones del huésped y de su respuesta al tratamiento ¹³.

Es difícil obtener datos fiables acerca de la incidencia real, pero se estima que puede presentarse en un 4-10% de los afectados por sífilis.

Pueden aparecer manifestaciones neurológicas en cualquier estadio de la enfermedad, ya que en el 20% de las primoinfecciones hay invasión a SNC por el *T. pallidum* y hasta en el 70% de los casos en fase secundaria.

Se observa una relación entre el tiempo transcurrido desde la primoinfección y el síndrome clínico desarrollado. En las últimas décadas se ha observado un incremento en las formas tempranas de neurosífilis; esto atribuido al uso generalizado de antibióticos y a la epidemia de VIH ¹⁴.

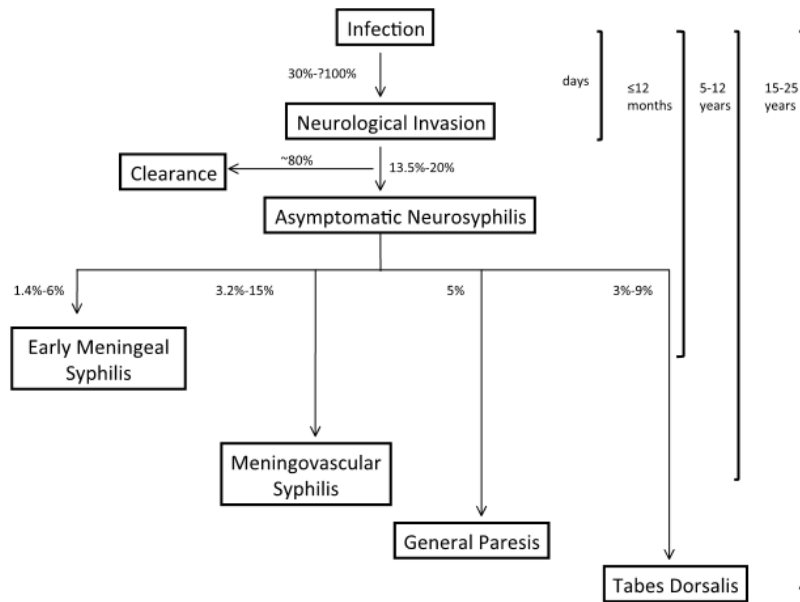


Figure 1 Neurological involvement in syphilis; the estimates reflect the probability of progressing to each stage, and the brackets on the right provide the average time to progression. Note, the figure assumes no therapeutic intervention (i.e. natural progression).

Ghanem KG. Neurosyphilis: A historical perspective and review. *CNS Neurosci Ther.* 2010;16(5): 157-68.

- Neurosífilis asintomática:

Se define como la presencia de anomalías en líquido cefalorraquídeo consistentes con neurosífilis (pleocitosis leve e hiperproteíorraquia) en personas con evidencia serológica de afección por sífilis y ausencia de signos o síntomas neurológicos.

Las anomalías del LCR en pacientes asintomáticos suponen un alto riesgo de desarrollar clínica neurológica. En un estudio de 123 personas con seguimiento a largo plazo, Moore y cols. dividieron a los pacientes en tres grupos de acuerdo a las anomalías en LCR: 1. Pleocitosis 5-10 células/ml e hiperproteíorraquia leve, 2. Pleocitosis 10 – 50 células/ml, hiperproteíorraquia moderada y reacción de Wasserman levemente positiva en LCR, 3. Pleocitosis mayor de 50cel/ml, hiperproteíorraquia y test de Wasserman positivo en LCR; encontrando una probabilidad de neurosífilis tardía de 14.3% en el grupo 1, 23% para el grupo 2 y 72% en el 3, comparado contra 10% o menos de personas con LCR normal ¹⁵.

- Neurosífilis meníngea:

Es la más temprana de las formas clínicas. Ocurre generalmente durante el primer año de la infección y puede asociarse a lesiones cutáneas en el 7.5% de los casos. Según los síntomas que predominen, se distinguen tres variantes: 1. Hidrocefalia aguda sifilítica, 2. Meningitis aguda del vértex, en la que se presentan signos de afectación cortical (crisis convulsivas, déficit focales como hemiplejía o afasia, confusión o delirio), y 3. Meningitis aguda basal, en la que quedan afectados principalmente los nervios craneales (VII y VIII más frecuentemente, seguido del II y III) ¹⁶.

- Neurosífilis meningovascular:

Consiste en una meningitis sifilítica que causa arteritis e infarto en los vasos sanguíneos del cerebro, más frecuente a la arteria cerebral media y menos común en los de médula espinal. Se consideraba la forma clínica más frecuente reportándose en 10-12% de las series antiguas ¹⁷.

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 convulsivas. Posteriormente aparece el cuadro vascular cuya clínica es superponible a la de otros cuadros cerebrovasculares con una edad de presentación por lo general antes de los 50 años. Se distinguen dos formas anatómo-patológicas: arteritis de Heubner (afecta vasos grandes y medianos) y arteritis de Nissl (arteriolas) ¹⁸.

- Parálisis general progresiva

Actualmente es una forma de presentación infrecuente. Ocurre entre los 12 a 20 años posteriores a la primoinfección. Es de instauración insidiosa y comienza frecuentemente con trastornos psiquiátricos poco específicos; el examen neurológico puede ser normal. Más adelante se presenta demencia, temblor y disartria; en fases finales aparecen crisis convulsivas, paresia, incontinencia anal y

vesical. Destaca en su patología atrofia cerebral global, ventriculomegalia, así como pérdida neuronal con gliosis y cambios inflamatorios crónicos en meninges; ocasionalmente se observan espiroquetas en la corteza cerebral con tinciones de plata ¹⁹.

- Tabes dorsalis:

Forma de aparición más tardía (18-25 años tras la infección). El cuadro consiste en dolor lancinante episódico en miembros inferiores, que se distribuyen a lo largo de múltiples raíces lumbares. El 20% presentan crisis viscerales (episodios de dolor abdominal). Posteriormente aparecen parestesias con pérdida de la sensibilidad profunda, dolorosa y arreflexia. Otros hallazgos tardíos son pérdida de la continencia urinaria y ataxia. En el estudio anatomopatológico se observa atrofia de los cordones medulares posteriores junto con engrosamiento de las meninges (habitualmente en región lumbar). En el análisis microscópico muy raramente se observan treponemas en el tejido afectado, el estudio citoquímico de LCR tiende a ser normal y VDRL negativo en el mismo ²⁰.

- Goma del SNC

Es una formación nodular granulomatosa. Puede aparecer en cualquier estadio de la sífilis y localizarse en cualquier territorio del SNC. Macroscópicamente se observa como una masa blanda, bien delimitada y de tamaño variable. Al microscopio se visualiza un infiltrado inflamatorio crónico inespecífico y treponemas utilizando tinciones de plata o inmunofluorescencia.

El cuadro clínico se produce por el efecto masa de la lesión. La localización medular es la más frecuente ²¹.

- Sífilis ocular:

Aparecen manifestaciones como uveítis, coriorretinitis o queratitis. Son características las anomalías pupilares, como la pupila de Argyll-Robertson o anisocoria. La neuritis óptica luética suele asociarse a meningitis ²².

❖ Neurosífilis y VIH.

La sífilis en el paciente con infección por VIH es más agresiva, de evolución más acelerada y de expresión clínica distinta que en inmunocompetentes.

Actualmente la mayoría de nuevos casos de neurosífilis sintomática son identificados en una presentación temprana, sugiriendo que la co-infección por VIH se asocia a un riesgo incrementado de desarrollar complicaciones neurológicas. En los pacientes con VIH y sífilis primaria el riesgo de neurosífilis sintomática es de 1.7% y en aquellos con sífilis latente sin tratamiento se eleva hasta un 23.5% ²³.

Sin embargo hay otros estudios prospectivos que sugieren prevalencias más altas de neurosífilis en estadios iniciales de la infección. En un análisis llevado a cabo entre 2008 – 2012 con 72 pacientes con VIH y sífilis temprana se confirmó neurosífilis en el 90.28% de ellos, encontrando una asociación estadísticamente significativa entre la pleocitosis y carga viral sérica mayor a 1000 cp/ml para el desarrollo de neurosífilis ²⁴.

Se reconoce que las respuestas humoral y celular son requeridas para el control de la infección por *T. pallidum*. La progresión a neurosífilis asintomática en pacientes con VIH es consistente con lo observado por defectos en células B, T y función de monocitos, llevando a una respuesta subóptima a infecciones virales, bacterianas y a la vacunación ²⁵.

Aunado a esto se ha observado falla a tratamiento en el tiempo esperado, recaídas, así como manifestaciones de neurosífilis temprana especialmente después de tratamientos convencionales con penicilina.

Por otro lado existen pocos estudios que busquen el efecto que la neurosífilis tiene sobre la carga viral de VIH en líquido cefalorraquídeo. En un estudio retrospectivo de 1990 a 2004 con 225 pacientes con VIH con y sin tratamiento antirretroviral, divididos en tres grupos: 1 sífilis, 2 neurosífilis y 3 sin evidencia serológica de sífilis, se encontró una carga viral de VIH en LCR superior en el grupo 2; sin poderse atribuir en el análisis estadístico como causa directa a la neurosífilis ²⁶.

❖ Diagnóstico de neurosífilis.

El diagnóstico de neurosífilis continúa siendo un reto. Estudios directos como la microscopía o PCR son útiles en sífilis primaria, para el resto de los estadios las pruebas serológicas aún son la pauta para dirigir el tratamiento a pesar de no contar con un estándar de oro ²⁷.

Para el diagnóstico de neurosífilis se requiere el estudio citoquímico de LCR y una combinación de pruebas treponémicas y no treponémicas; sin embargo ningún estudio tiene la sensibilidad y especificidad suficientes para un diagnóstico de certeza ²⁸.

En cuanto a los pacientes con VIH y sífilis, la indicación de punción lumbar aún está en debate. Los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) recomiendan su realización en pacientes con síntomas neurológicos, afección ocular, sífilis latente tardía, de duración desconocida o terciaria y en aquellos con falla al tratamiento. Otros estudios han encontrado mayor riesgo de neurosífilis con linfocitos TCD4 menores a 350cel/mm³ y VDRL mayor o igual 1:32; sin embargo se ha demostrado que los pacientes a pesar de no cumplir estos criterios pueden tener neurosífilis ²⁹.

- Citoquímico de LCR:

En ausencia de otras enfermedades neurológicas, la evidencia de pleocitosis linfocitaria leve (5-100 células por campo), gluocorraquia normal e hiperproteíorraquia en un rango de 45-200 mg/dL son hallazgos sugestivos de neurosífilis. Es frecuente encontrar bandas oligoclonales y producción intratecal de inmunoglobulinas (Ig) con aumento de los índices Ig/albúmina ³⁰.

- Pruebas no treponémicas:

Miden la producción de inmunoglobulinas G y M del huésped en respuesta a material lípido, generalmente cardiolipina, que es liberado por el daño a las células del huésped; se cree que también por las espiroquetas. Se producen resultados falsos positivos en enfermedades que cursan con trastorno de los

niveles séricos de inmunoglobulinas (artritis reumatoide, anemia hemolítica o cirrosis hepática) así como en el embarazo ³¹.

- VDRL (*Venereal diseases research laboratory test*):

Se considera altamente específico en LCR con un valor cercano al 100%, pero poco sensible (22% a 69%), por lo que una prueba negativa no debe excluir el diagnóstico.

- RPR (*Rapid plasma reagin*):

Desde 1985, en un estudio publicado por Larsen et al encontró que el VDRL tenía una especificidad mucho más alta que RPR en LCR, sin publicarse otro estudio hasta 2008; donde se obtuvieron muestras de LCR de pacientes con sífilis: 16 asintomáticos, 8 sintomáticos: 4 en estadio primario, 6 en secundario, 92 latente, 61 pacientes ya tratados y 126 de pacientes con otra enfermedad neurológica, encontrando una especificidad para RPR de 99.3% y sensibilidad 75%, por lo que se consideró a ésta prueba como una buena alternativa para diagnóstico de neurosífilis ³².

• Pruebas treponémicas:

Detectan anticuerpos directos contra componentes de *T. pallidum*, son técnicamente más difíciles y costosas de realizar y no se pueden utilizar para monitoreo de tratamiento ³³. En un metaanálisis de 18 estudios se evaluó la efectividad de 7 pruebas treponémicas en LCR, encontrando que tienen un valor predictivo negativo que varía entre 58.3% - 100% dependiendo de la presencia de serologías positivas para sífilis; sin embargo la mayoría de estudios que validan estas pruebas no incluyeron pacientes con VIH ³⁴.

- FTA-ABS (*Fluorescent treponemal antibody-absorption*) y MHA-TP (*Treponema pallidum particle agglutination*)

Se considera más sensible y específica en el LCR que el VDRL. Existen falsos positivos por el paso de anticuerpos a través de la barrera hematoencefálica por

punciones lumbares traumáticas, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Lyme y en pacientes ancianos. Existe un índice que estima la producción intratecal de anticuerpos cuya fórmula es: Valor TPHA en el LCR / ((Cociente de albúmina sérica / albúmina en LCR) × 1.000). Un resultado entre 70 y 500 indica probable neurosífilis activa y un índice mayor de 500 es prácticamente diagnóstico. La especificidad de este índice es alta ³⁵.

❖ Particularidades del tratamiento de neurosífilis en pacientes con VIH.

La penicilina es el tratamiento de elección para todos los estadios de sífilis, seguida de tetraciclinas y cefalosporinas como regímenes alternativos. Sin embargo el tratamiento óptimo para sífilis continua siendo controversial en pacientes coinfectados con VIH, donde se ha demostrado que tanto la dosis única de penicilina benzatinica (en sífilis primaria, secundaria o latente temprana), así como 3 dosis de 2.4 millones de unidades en sífilis latente tardía o de tiempo no determinado, pueden ser insuficientes para la esterilización del líquido cefalorraquídeo ³⁶.

En un metaanálisis realizado en 2011 sobre el tratamiento de neurosífilis en pacientes con VIH se concluyó que estos individuos tenían un descenso más lento en los títulos de VDRL y parámetros inflamatorios en LCR, no pudiendo aseverar el papel del número de linfocitos TCD4 ³⁷.

En cuanto al tratamiento antibiótico de elección en pacientes coinfectados VIH-neurosífilis, existen estudios con respuestas clínicas contradictorias, la mayoría de ellos retrospectivos ³⁸. Uno de los más antiguos fue realizado entre 1989 -1991 que incluyó a pacientes con neurosífilis asintomática y sífilis latente se encontró un 23% de falla terapéutica en los que recibieron ceftriaxona ³⁹.

En contraste, el estudio llevado a cabo en 2000 por Marra CM et al. evidenció un descenso más rápido de los títulos de RPR en líquido cefalorraquídeo en aquellos tratados con ceftriaxona comparados con penicilina ⁴⁰.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El diagnóstico de sífilis en la población con VIH tiene trascendencia clínica y epidemiológica; ya que la presentación clínica y pronóstico de la primera tienen ciertas características diferentes que en el resto de la población; se reconoce también que la sífilis tiene impacto en el curso de la infección por VIH, llegando a documentarse descenso de linfocitos TCD4 e incremento de la carga viral en líquido cefalorraquídeo.

En los pacientes con VIH y sífilis primaria el riesgo de neurosífilis sintomática es de 1.7% y en aquellos con sífilis latente sin tratamiento se eleva hasta un 23.5%, contra el 10% en pacientes sin VIH.

Sin embargo la neurosífilis es difícil de diagnosticar, especialmente en pacientes asintomáticos. El diagnóstico se basa en la presencia de síntomas neurológicos y/o examen de líquido cefalorraquídeo con la presencia de parámetros inflamatorios, así como pruebas treponémicas y no treponémicas; pero la pleocitosis e hiperproteinorraquia son difíciles de discriminar entre alteraciones secundarias a la infección por VIH o neurosífilis; aunado a una baja sensibilidad de pruebas serológicas no treponémicas que oscila entre 27 – 70% y que son las disponibles en nuestro medio.

No se cuenta con registros sobre la frecuencia de neurosífilis en pacientes con VIH, en parte porque esta entidad no es de reporte epidemiológico obligatorio, así como la dificultad en su diagnóstico.

Considerando que el riesgo de neurosífilis tanto sintomática como asintomática, la gran variedad de diagnósticos diferenciales y que las indicaciones de realización de punción lumbar en pacientes asintomáticos aún no están bien definidas a pesar de las recomendaciones realizadas en diferentes guías, queda la incógnita sobre el rendimiento diagnóstico de la punción lumbar en pacientes asintomáticos con linfocitos TCD4 menores de 200cel/mm³ o en aquellos con deterioro neurocognitivo leve y evidencia de anticuerpos antitreponema reactivos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuáles son las características clínicas y de laboratorio distintivas de infección por *T. pallidum* en sistema nervioso central en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana que se atienden en el Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” en el periodo de enero 2012 – diciembre 2016?

JUSTIFICACIÓN.

La sífilis y la infección por virus de inmunodeficiencia humana son enfermedades de transmisión sexual que afectan a pacientes con prácticas de riesgo similares, por lo que la tasa de coinfección es frecuente y varía en función de la prevalencia de cada una de estas enfermedades en la población analizada.

En el estudio español de Palacios Muñoz et al, donde se incluyeron a 1161 pacientes con VIH, se encontró una seroprevalencia de sífilis de 13% y un 4% más se diagnosticó durante un periodo de seguimiento de 38 meses. En México, en un estudio realizado en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza se encontró una seroprevalencia de sífilis de 25% en pacientes coinfectados con VIH.

El riesgo de neurosífilis en esta población varía según la etapa clínica de sífilis en la que se diagnostique al paciente, siendo hasta de 23.5%; se reconoce el impacto que una patología tiene sobre el curso clínico de la otra; sin embargo en lo concerniente a neurosífilis y VIH no se cuentan con lineamientos claros para realización de punción lumbar y parámetros diagnósticos, sobre todo en pacientes asintomáticos. Por lo anterior es importante registrar las características clínicas y de laboratorio más frecuentes e incluso distintivas de neurosífilis en esta población y con esto tener bases para una detección oportuna e incidir en un tratamiento adecuado en etapas tempranas de la enfermedad.

OBJETIVO GENERAL.

Describir las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con diagnóstico de neurosífilis y virus de inmunodeficiencia humana en el Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” de enero 2012 – diciembre 2016.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

Caracterizar la presentación clínica más frecuente (asintomática, meningitis, meningovascular, tabes dorsalis, parálisis general progresiva o afección ocular) de los pacientes con neurosífilis e infección por virus de inmunodeficiencia humana.

Caracterizar los hallazgos de líquido cefalorraquídeo (glucorraquia, relación glucosa LCR/glucosa sérica, proteinorraquia, celularidad con diferencial y VDRL) más frecuentes en neurosífilis e infección por virus de inmunodeficiencia humana.

Investigar asociaciones entre las variables demográficas (sexo, edad, estadio clínico de infección por VIH, tiempo de diagnóstico de VIH y tratamiento antirretroviral) y de laboratorio (carga viral para VIH, cuenta de linfocitos T CD4 y parámetros de líquido cefalorraquídeo) con la expresión clínica de la enfermedad (neurosífilis asintomática, meningitis, meningovascular, tabes dorsalis, parálisis general progresiva o afección ocular)

HIPÓTESIS DE TRABAJO:

La presentación clínica de neurosífilis en pacientes con VIH que se atienden en el Hospital de Infectología será asintomática, encontrando en la mayoría de ellos alteraciones inflamatorias en el líquido cefalorraquídeo y no VDRL reactivo en el mismo.

MATERIAL Y MÉTODO:

UNIVERSO DE TRABAJO: Pacientes con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana y neurosífilis.

AMBITO GEOGRÁFICO: Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández”

LIMITES EN EL TIEMPO: Enero 2012 a diciembre de 2016.

TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO:

- Tipo de estudio: Clínico.
- Diseño del estudio: Observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

- Criterios de inclusión:
 - Pacientes de cualquier sexo.
 - Pacientes mayores de 16 años ingresados al HI CMNR de enero de 2012 a diciembre de 2016.
 - Pacientes con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana realizado a través de ELISA y Western-Blot.
 - Pacientes que cuenten con anticuerpos antitreponema reactivos y un VDRL sérico reactivo.
 - Pacientes con sospecha de neurosífilis a los que se les haya realizado punción lumbar y que cuenten con estudio citoquímico de LCR completo.

- Pacientes con registro de VDRL cuantitativo en líquido cefalorraquídeo.
- Criterios de no inclusión:
 - Pacientes que hayan recibido tratamiento para infección por sífilis (en cualquiera de sus estadios) durante el año previo a su ingreso hospitalario en esta unidad.
- Criterios de exclusión:
 - Expedientes en los que no exista información suficiente para realizar el análisis de los datos.

TIPO DE MUESTRA:

Muestreo no probabilístico por conveniencia que incluyó la totalidad de los casos de neurosífilis en el periodo comprendido de enero de 2012 a diciembre de 2016.

Cálculo de tamaño mínimo de muestra para una proporción:

$$n = \frac{Z_a^2 \times p \times q}{d^2}$$

El cálculo de tamaño de muestra se realizó en base al trabajo de Lasso Et al ²², donde el 23.5% de los pacientes con sífilis latente y VIH presentaban neurosífilis. Se calcula un tamaño mínimo de muestra de 138, considerando el 10% de pérdidas se obtiene una n de 125 expedientes.

$Z_a^2 = 1.96$ (Intervalo de confianza de 95%)

p= prevalencia de neurosífilis en pacientes con VIH (23.5% = 0.23)

q=1-p (1-0.23=0.77)

d=Precisión $(0.05)^2 = 0.0025$

n= 138 expedientes.

VARIABLES:

VARIABLES DEPENDIENTES:

Neurosífilis comprobada.

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Afectación del sistema nervioso central por *T. pallidum* e incluye tanto las manifestaciones clínicas que de ella se derivan, como aquellos casos en los que no provoca síntomas.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: VDRL cuantitativo en líquido cefalorraquídeo con título igual o mayor 1:2.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa discreta.

ESCALA DE MEDICIÓN: 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32, etcétera.

Neurosífilis probable.

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Sospecha clínica de neurosífilis con VDRL negativo en LCR.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Citoquímico de LCR compatible con afección por neurosífilis por pleocitosis e hiperproteíorraquia sin otra afección que justifique dichas alteraciones.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa nominal.

ESCALA DE MEDICIÓN: Presente o ausente.

NEUROSIFILIS ASINTOMÁTICA:

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Anormalidades en líquido cefalorraquídeo consistentes con neurosífilis (pleocitosis leve, hiperproteíorraquia) en personas con evidencia serológica de afección por sífilis y ausencia de signos o síntomas neurológicos

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Pleocitosis y/o hiperproteíorraquia con VDRL reactivo en líquido cefalorraquídeo con título igual o mayor 1:2 y ausencia de signos o síntomas neurológicos.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa nominal.

ESCALA DE MEDICIÓN: Presente o ausente.

MENINGITIS POR SIFILIS.

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Inflamación meníngea por *T. pallidum* que puede ocasionar hidrocefalia aguda, meningitis aguda del vértex (crisis convulsivas, hemiplejía, afasia, confusión o delirio) y meningitis aguda basal con afección de nervios craneales.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Pleocitosis y/o hiperproteíorraquia con VDRL reactivo en líquido cefalorraquídeo con título igual o mayor 1:2 y síntomas neurológicos en relación a fiebre, cefalea, náusea, vómito, rigidez de nuca, confusión.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa nominal.

ESCALA DE MEDICIÓN: Presente o ausente.

SIFILIS MENINGO-VASCULAR:

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Meningitis sifilítica que causa arteritis e infarto en los vasos sanguíneos del cerebro.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Infarto cerebral documentado por tomografía computarizada o resonancia magnética con VDRL reactivo en líquido cefalorraquídeo con título igual o mayor 1:2.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa nominal.

ESCALA DE MEDICIÓN: Presente o ausente.

TABES DORSALIS:

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Atrofia de los cordones medulares posteriores y paquimeningitis atribuible a infección por *T. pallidum*.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Cuadro clínico atribuible a atrofia de cordones medulares posteriores y paquimeningitis de región lumbar caracterizado por parestesias, pérdida de la sensibilidad profunda, dolorosa, arreflexia, incontinencia urinaria y ataxia, que hayan sido determinada por el servicio de Neurología y que cuente con imagen de resonancia magnética compatible.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa nominal.

ESCALA DE MEDICIÓN: Presente o ausente.

PARÁLISIS GENERAL PROGRESIVA:

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Atrofia cerebral global, ventriculomegalia, así como pérdida neuronal con gliosis y cambios inflamatorios crónicos en meninges atribuidos a infección por *T. pallidum*.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Trastornos psiquiátricos, demencia con temblor y disartria, crisis convulsivas, paresia e incontinencia anal y vesical que haya sido determinada por el servicio de Neurología.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa nominal.

ESCALA DE MEDICIÓN: Presente o ausente.

SÍFILIS OCULAR:

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Afección del globo ocular en cualquiera de sus estructuras atribuible a infección por *T. pallidum*.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Uveítis, coriorretinitis o queratitis atribuible a infección por *T. pallidum* determinada por el servicio de Oftalmología.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa nominal.

ESCALA DE MEDICIÓN: Presente o ausente.

VARIABLES INDEPENDIENTES.

SEXO:

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Conceptos sociales de las funciones, comportamientos, actividades y atributos que la sociedad considera para hombres y mujeres.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: El asignado desde el nacimiento del paciente.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa nominal.

ESCALA DE MEDICIÓN: Hombre o mujer.

EDAD:

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Número de años cumplidos desde la fecha de nacimiento hasta el momento del estudio.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa discreta.

ESCALA DE MEDICIÓN: Años.

INFECCIÓN POR VIH:

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Colonización, propagación y establecimiento permanente por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en células dendríticas, macrófagos y linfocitos que se caracteriza por la disminución progresiva de células inmunes y aumento del riesgo para adquisición de infecciones oportunistas.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Evidencia serológica y por biología molecular (Western Blot o carga viral) de la presencia de virus de la inmunodeficiencia humana.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa nominal.

ESCALA DE MEDICIÓN: Presente o ausente.

TIEMPO DE DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR VIH.

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Tiempo transcurrido desde una prueba serológica o de Biología Molecular indicativas de infección por VIH.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Número de meses transcurrido desde la primera prueba serológica o de Biología Molecular indicativas de infección por VIH.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa discreta.

ESCALA DE MEDICIÓN: Meses.

ESTADIO CLINICO DE LA INFECCIÓN POR VIH:

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Clasificación del curso de la enfermedad de acuerdo al número de linfocitos TCD4, manifestaciones clínicas o enfermedades que se presentan en los pacientes con infección por VIH.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Estadificación del paciente en cuanto al curso de la infección por VIH utilizando los criterios de los CDC.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa nominal.

ESCALA DE MEDICIÓN: A1, A2, A3, B1, B2, B3, C1, C2 y C3.

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL:

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Combinación de dos o más de las 5 clases de fármacos antirretrovirales con los que el paciente se encuentra en tratamiento.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Administración de fármacos antirretrovirales al momento del diagnóstico de neurosífilis.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa nominal.

ESCALA DE MEDICIÓN: Si o No.

CARGA VIRAL:

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Número de copias de RNA viral por mililitro de suero.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Número de copias de RNA viral por mililitro de sangre que tenía el paciente al momento de diagnóstico de neurosífilis o último valor registrado en el expediente.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa discreta.

ESCALA DE MEDICIÓN: copias/mililitro.

NÚMERO ABSOLUTO DE LINFOCITOS T CD4:

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Número de linfocitos T CD4 en un milímetro cúbico de sangre.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Número de linfocitos T CD4 que se encuentran en un milímetro cúbico de sangre que tenía el paciente al momento de diagnóstico de neurosífilis o último valor registrado en el expediente.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa discreta.

ESCALA DE MEDICIÓN: células/mm³.

PORCENTAJE DE LINFOCITOS TCD4:

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Porcentaje de linfocitos T CD4 en un milímetro cúbico de sangre.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Porcentaje de linfocitos T CD4 que se encuentran en un milímetro cúbico de sangre al momento de diagnóstico de neurosífilis o último valor registrado en el expediente.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa continua.

ESCALA DE MEDICIÓN: Por ciento.

GLUCOSA SÉRICA:

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Concentración de glucosa en suero expresada en miligramos por decilitro.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Concentración de glucosa en suero expresada en miligramos por decilitro registrada en el expediente clínico al menos el mismo día de realización de la punción lumbar.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa discreta.

ESCALA DE MEDICIÓN: miligramos/decilitro.

SIFILIS PRIMARIA:

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Infección por *T. pallidum* que deriva en la formación de una o varias pápulas induradas no dolorosas en el sitio de la inoculación que se necrosa en la superficie para formar una lesión ulcerada bien circunscrita de base dura que puede pasar desapercibida.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Evidencia de chancro blando en cualquier sitio anatómico atribuible a infección por *T. pallidum*.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa nominal.

ESCALA DE MEDICIÓN: Presente o ausente.

SIFILIS SECUNDARIA:

DEFINICION CONCEPTUAL: Gran variedad de manifestaciones clínicas que se derivan de la diseminación de *T. pallidum*.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Exantema maculopapular simétrico con afección de palmas y plantas, linfadenopatía generalizada no dolorosa, parches en cavidad oral o tracto genital, condilomas planos o alopecia areata que se pueden atribuir a infección por *T. pallidum*.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa nominal.

ESCALA DE MEDICIÓN: Presente o ausente.

SIFILIS LATENTE:

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Permanencia de *T. pallidum* en bazo o ganglios linfáticos. Se puede dividir en temprana (a un año de la infección) o tardía posterior al año.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: VDRL reactivo en sangre que indica la permanencia de *T. pallidum* en bazo o ganglios linfáticos sin otros síntomas o signos clínicos.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa discreta.

ESCALA DE MEDICIÓN: 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, etcétera.

VDRL SÉRICO SEMICUANTITATIVO:

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Prueba serológica no treponémica para detección de sífilis en suero realizada por dilución.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Título dado por la inversa de la última dilución que se observe reactiva.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa discreta.

ESCALA DE MEDICIÓN: 1:2, 1:4, 1:8, 1:16: 1:32, etcétera.

HIPOGLUCORRAQUIA:

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Concentración de glucosa en líquido cefalorraquídeo menor a $2/3$ de la glucosa sérica.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Cociente de glucosa en LCR / sangre menor a 0.4.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa continua.

ESCALA DE MEDICIÓN: 0.4, 0.3, 0.2, etcétera.

HIPERPROTEINORRAQUIA:

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Concentración de proteínas en líquido cefalorraquídeo en un valor superior al normal.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Concentración de proteínas en líquido cefalorraquídeo mayor o igual a 45 miligramos por decilitro.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa continua.

ESCALA DE MEDICIÓN: miligramos/decilitro.

PLEOCITOSIS:

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Presencia de células en el líquido cefalorraquídeo en un número superior al normal.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Células mayor o igual a 5 en un mililitro de líquido cefalorraquídeo.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa discreta.

ESCALA DE MEDICIÓN: células/mililitro.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de corte transversal en pacientes con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana y neurosífilis.

Una vez determinado el número pacientes a los que se solicitó VDRL en líquido cefalorraquídeo, se obtuvieron los registros de laboratorio y se procedió a la revisión de expedientes clínicos e historial de laboratorio y gabinete de aquellos que cumplieron con las definiciones de neurosífilis comprobada o sospechada, se

obtuvieron variables demográficas (sexo y edad), clínicas (tiempo de diagnóstico de VIH, estadio clínico, tratamiento antirretroviral y manifestaciones de neurosífilis: asintomático, meningitis, afección meningo-vascular, parálisis general progresiva, tabes dorsalis u afección ocular), así como variables de laboratorio (en suero: carga viral de VIH, cuenta de linfocitos TCD4, VDRL y glucemia; en LCR: glucosa, proteínas, celularidad con diferencial y VDRL). Posteriormente se realizó estadística descriptiva para evidenciar la presentación clínica más frecuente y hallazgos en líquido cefalorraquídeo característicos de esta patología y finalmente tratar de establecer asociaciones entre variables demográficas y de laboratorio con la expresión clínica de la enfermedad.

ANALISIS ESTADISTICO.

Se realizó estadística descriptiva de las variables demográficas, características clínicas y de laboratorio con medidas de tendencia central: media, moda, mediana así como proporciones. Se contrastaron los datos con pruebas de normalidad a través de las pruebas de Kolmogorov Smirnov o Shapiro Wilkins de acuerdo al número de datos encontrados. En el caso de las variables cuantitativas se utilizó T de student o U de Mann Whitney según fue necesario; para variables cualitativas se utilizó X cuadrada o prueba exacta de Fisher. El análisis estadístico fue realizado usando el programa SPSS versión 22.0 de IBM analytics.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.

Recursos humanos

Médico residente de Infectología de segundo año del Hospital de Infectología Centro Médico Nacional “La Raza”.

Médico adscrito al servicio de Infectología Adultos del Hospital de Infectología Centro Médico Nacional “La Raza” con especialidad en Medicina Interna e Infectología.

Recursos materiales

Consumibles: Hojas, bolígrafos, impresiones, fotocopias de hoja de recolección de datos.

Expediente clínico

Archivos electrónicos de laboratorio e imagen correspondientes a los pacientes registrados en el Hospital de Infectología Centro Médico Nacional “La Raza”

Instalación hospitalaria

Recursos económicos/financieros

Todos los recursos utilizados fueron de la unidad hospitalaria y no se requirió ningún tipo de financiamiento externo, entendiendo que los consumibles fueron costeados por el alumno.

ASPECTOS ÉTICOS.

En base a la ley general de salud en su artículo 17 correspondiente a investigación, este estudio se consideró Sin riesgo para el paciente ya que se trabajó con expedientes clínicos, registros de laboratorio y gabinete derivados de su atención médica, por lo que no se requirió la firma de consentimiento informado.

En todo momento se mantuvo la confidencialidad de la información obtenida sobre los pacientes.

No existieron implicaciones éticas para este estudio ya que no se requirió interacción directa con el paciente. Tampoco se contrapuso a los lineamientos establecidos por la Ley General de Salud Mexicana en el capítulo de investigación, ni a la declaración de Helsinki.

ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD.

Por el carácter observacional del estudio, no hubo elementos de riesgo de bioseguridad.

RESULTADOS.

En el periodo de tiempo descrito, encontramos 12 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión previamente establecidos.

En cuanto a las características generales de la población, el 100% (n =12) eran hombres, con una mediana para la edad de 31.5 años.

El 50% (n = 6) tenía diagnóstico reciente de infección por virus de la inmunodeficiencia humana.

En el otro 50% de los pacientes (n=6) que ya eran conocidos con infección por VIH, la mediana del tiempo desde el diagnóstico eran 72 meses (rango de 7-192 meses), sin embargo solamente el 50% de los mismos (n=3) se encontraban bajo tratamiento antirretroviral.

La mediana de linfocitos T CD4 fue 129 células/mm³, 2 pacientes tenían carga viral indetectable y de los detectables la mediana fue 57 900 copias (Tabla 1).

Tabla 1: Características de los pacientes con coinfección neurosífilis/ VIH.

	Edad	CD4 Inicial	CV Inicial	CD4 Actual	CV Actual
N=12					
Mediana	31.50	76.50	7295.18	113.00	48050.00
Rango	38	370	262887	522	457000
Mínimo	21	0	0	0	0
Máximo	59	370	262887	522	457000
Percentiles	27.25	.00	.00	32.75	3550.00
	31.50	76.50	7295.18	113.00	48050.00
	42.25	176.00	81525.00	185.50	87125.00

En cuanto a los estadios clínicos de sífilis, el 16% (n=2), se identificaron como sífilis primaria, el 25% (n=3) con secundarismo sífilítico y el 75% (n=7) se clasificó como sífilis latente de tiempo no determinado.

Dos pacientes se encontraban asintomáticos al momento del diagnóstico.

Diez pacientes sintomáticos con un tiempo de evolución de los síntomas de 1 a 7 días. La cefalea fue el síntoma predominante (58.3%) seguido de alteraciones visuales (33%) y alteraciones motoras con parestias en diferentes grados (33.3%) (Tabla 2)

Tabla 2: Síntomas referidos por los pacientes con neurosífilis /VIH.

Signos y síntomas	NO	%
CEFALEA	7	58
ALTERACIÓN VISUAL	4	33
PARESTESIAS	4	33.3
SX MENINGEO	1	8
ALTERACION AUDITIVA	1	8
NERVIO CRANEAL ALTERADO	1	8
CONVULSIONES	1	8
EDO. CONSCIENCIA ALTERADO	1	8
NIVEL COGNITIVO ALTERADO	1	8
TOTAL	21	175

En los hallazgos en líquido cefalorraquídeo, la mediana de leucocitos fue de 36.5 células/mm³, 5 pacientes tenían menos de 5 leucocitos, predominó la hiperproteinorraquia con una mediana de 80.5 mg/dl (Tabla 3)

Tabla 3: Características de LCR en pacientes con coinfección neurosífilis/VIH

	Rango	Mínimo	Máximo	Media	
	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Error típico
Celulas en LCR	286	0	286	65.50	26.244
Polimorfonucleares en LCR	80	0	80	30.92	9.008
Mononucleares en LCR	100	0	100	52.33	10.677
Proteinas en LCR	156.06	27.50	183.56	82.8867	11.31572
Glucosa en LCR	35	25	60	48.49	2.777
DHL en LCR	164	10	174	45.92	12.464
Eritrocitos en LCR	0	0	0	.00	.000

El VDRL sérico predominó a títulos altos (1:32-1:1024) y en LCR el valor más repetido fue 1:8. La mayoría de las tomografías y RM fueron normales (58.3%). El infarto (33.3 %) fue el hallazgo más frecuente (Tabla 4).

Tabla 4: Relación entre VDRL sérico y VDRL LCR

VDRL SERICO	VDRL LCR
1:64	1:4
1:32	1:2
1:32	1:2
1:256	1:8
1:1024	1:64
1:64	1:2
1:512	1:4
1:512	1:2
1:128	1:8
1:1024	1:2
1:256	1:8
1:32	1:1

DISCUSIÓN.

Una parte importante de la población de que se atienden en nuestro hospital son hombres que tienen sexo con hombres y con diagnóstico reciente de infección por VIH. Como parte de los lineamientos establecidos tanto internacionales como nacionales; durante la visita inicial se debe realizar escrutinio para otras infecciones de transmisión sexual, entre ellas sífilis, constituyendo el parámetro inicial en nuestro hospital las pruebas serológicas.

Dado que la mayoría de nuestros pacientes son de reciente diagnóstico, en esta serie de casos se evidencia lo esperado, encontrando pacientes tienen cargas virales detectables y sin tratamiento antirretroviral.

En cuanto a los pacientes estudiados para neurosífilis, nos apegamos a las recomendaciones establecidas en las diferentes guías sobre ausencia de síntomas, anticuerpos antitreponema presentes, con VDRL reactivo en suero de 1:32 y cuenta de linfocitos TCD4 menores a 350 células/mm³ (lo que explica que nuestra mediana de linfocitos TCD4 fuera de 129 células/mm³, clasificando a los pacientes en un estadio 3. Sin embargo con pacientes sintomáticos y evidencia de sífilis latente, nuestra prioridad es la punción lumbar con estudio citoquímico y VDRL en líquido cefalorraquídeo, lo cual nos permitió documentar casos de meningitis y afección meningovascular por *T. pallidum* y descartar la hipótesis inicial del estudio sobre el predominio de pacientes asintomáticos.

En las características clínicas, llama atención el predominio de la cefalea, un síntoma inespecífico, a lo que podría atribuirse en parte el subdiagnóstico de esta patología.

Como diagnóstico sindromático, la afección meníngea y meningovascular se documentaron por características clínicas y estudios de imagen, sin embargo

hacen falta estudios con una población más grande que nos ayude a determinar el impacto de depleción de linfocitos T CD4 con la expresión clínica de neurosífilis.

En cuanto a variables buscadas en LCR, el hallazgo más frecuente fue la hiperproteínorraquia como esta descrito en otras series de casos, con una mediana de pelocitosis de 65.5 células/mm³ con predominio de mononucleares, quedando la interrogante sobre el papel de la propia infección por VIH en los parámetros inflamatorios de líquido cefalorraquídeo, sobre todo en pacientes con títulos de VDRL bajos y asintomáticos, recordando que en este estudio se encontraron intervalos amplios de dichos títulos, desde 1:1 a 1:64.

Todos los pacientes fueron tratados con penicilina por tiempo de 14 días, se requiere un seguimiento de estos pacientes para evaluar su respuesta a dicho tratamiento, así como el riesgo de falla al mismo o reinfección.

CONCLUSIONES.

A pesar de los más de 500 años que tenemos sobre el conocimiento de sífilis, sus diferentes estadios clínicos y posibilidad de tratamiento efectivo; con la llegada de la epidemia por VIH, se ha visto un repunte en la incidencia de esta patología, la posibilidad de diagnóstico de neurosífilis con herramientas actuales, implica en sí un sub-diagnóstico por la baja sensibilidad que tiene la prueba que utilizamos; por otra parte el diagnóstico de sospecha en estos pacientes se ve enmascarado por posibilidad de presentar parámetros inflamatorios secundarios a la propia infección por VIH, siendo la caracterización en cuanto a variables clínicas y de laboratorio de nuestra población con estudios prospectivos con mayor cantidad de individuos de importancia para determinar nuevos lineamientos sobre indicación de punción lumbar en esta población para su diagnóstico y tratamiento oportuno.

ANEXOS.

ANEXO 1: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Dado que solo se revisarán expedientes clínicos, el proyecto no amerita consentimiento informado.

ANEXO 2: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
HOSPITAL DE INFECTOLOGIA "DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ"**

**Hoja de recolección de datos de pacientes con diagnóstico de VIH y
neurosífilis.**

Número consecutivo de paciente: _____

Nombre del paciente: _____

Número de seguridad social: _____

SEXO: (1) Masculino (2) Femenino

EDAD: _____ años.

ANTECEDENTES:

Fecha del diagnóstico de infección por VIH: _____

Carga viral actual: _____ cp/ml. LyTCD4 actuales: _____ cel/mm³ _____ %

Relación LyTCD4/CD8 actuales: _____

Tratamiento antirretroviral actual: _____

Estadio clínico de la infección por VIH al diagnóstico:

A _____ B _____ C _____

1 _____ 2 _____ 3 _____

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

NEUROSÍFILIS:

1. Asintomático: _____
2. Meningitis: _____
3. Afección meningo-vascular: _____
4. Tabes dorsalis: _____
5. Parálisis general progresiva: _____
6. Afección ocular: _____

SÍFILIS:

1. Sífilis primaria: _____
2. Sífilis secundaria: _____
3. Sífilis latente temprana: _____
4. Sífilis latente tardía: _____
5. Sífilis no clasificable: _____

VARIABLES DE LABORATORIO:

1. VDRL sérico: _____
2. Glucosa sérica: _____ mg/dl
3. Glucosa LCR: _____ mg/dl
4. Relación glucosa sérica/LCR: _____
5. Proteínas en LCR: _____ mg/dl
6. Células en LCR: _____ cel/mm³ PMN _____ % MN _____ %
7. VDRL en LCR: _____

OTRAS CONSIDERACIONES:

1. Estudio de imagen: Si () No ()
2. Hallazgos en estudio de imagen _____

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Murillo R. Neurosífilis: revisión bibliográfica. Acta académica. 2014; 54: 223-46.
2. Tampa M, Sarbu I, Matei C, Benea V, Georgescu SR. Brief History of Syphilis. J Med Life. 2014; 7: 4-10.
3. Stamm LV. Syphilis: Re-emergence of an old foe. Microbial cell. 2016; 3: 363 – 70.
4. Smajs D, Norris SJ, Weinstock GM. Genetic diversity in *Treponema pallidum*: implications for pathogenesis, evolution and molecular diagnostics of syphilis and yaws. Infect Genet Evol. 2012; 12: 191- 202.
5. World Health Organization. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections – 2012.
6. Herrera A, Uribe F, Olamendi M, García S, Conde CJ, Sánchez MA. Análisis de la tendencia de sífilis adquirida en México durante el periodo 2003 – 2013. Salud Pública de México. 2015; 57: 335- 42.
7. Hook EW, Peeling RW. Syphilis control- a continuing challenge. NEJM. 2004; 351: 122- 24.
8. Conde C, Valdespino JL, Juárez LA, Palma O, Olamendi M, Olaiz G, et al. Prevalencia de anticuerpos antitreponémicos y características sociodemográficas de la población mexicana adulta en el año 2000. Salud Pública de México. 2007; 49: 412 – 20.
9. Mata JA, Sandoval JJ, Huerta G, Arroyo CI, Alcalá E, Mata LA, et al. Prevalence of antibodies against *Treponema pallidum* among HIV-positive patients in a tertiary care hospital in Mexico. International Journal of STD&AIDS. 2015; 16: 81-5.
10. Ghanem KG. Neurosyphilis: A historical Perspective and Review. CNS Neuroscience & Therapeutics. 2010; 16: 157 – 68.
11. Mattei PL, Beachkofsky TM, Gilson RT, Wisco OJ. Syphilis: A reemerging Infection. Am Fam Physician. 2012; 86: 434 – 40.
12. Baughn RE, Musher DM. Secondary Syphilitic Lesions. Clin Microbiol Rev. 2005; 18: 205- 16.

13. Cohen SE, Klausner JD, Engelman J, Philip S. Syphilis in the Modern Era. An Update for Physicians. *Infect Dis Clin N Am*. 2013; 27: 705 – 22.
14. Conde MA, Hernández JL, Cárdenes MA, Peris A. Neurosífilis: formas de presentación y manejo clínico. *Rev Neurol*. 2002; 35: 380-6.
15. Moore JE, Hopkins HH. Asymptomatic neurosyphilis VI: The prognosis of early and late asymptomatic neurosyphilis. *J Am Med Assoc*. 1930; 95:1637–41.
16. Marra CM. Neurosyphilis. *Continuum Journal*. 2015; 21: 1714 – 28.
17. Vaitkus A, Krasauskaitė E, Urbonaviciūtė I. Meningovascular neurosyphilis: a report of stroke in a young adult. *Medicina (Kaunas)*. 2010; 46: 282-5.
18. Masrour S, Ellington K, Abdennadher M. Stroke as Initial Manifestation of Neurosyphilis in an HIV Positive Patient. *Practical Neurology*. 2016; 32-3.
19. Sharma C, Nath K, Kumawat B, Khandelwal D, Jain D. Erb's paraplegia with primary optic atrophy: Unusual presentation of neurosyphilis: Case report and review of literatura. *Ann Indian Acad Neurol*. 2014; 17: 231-3.
20. Herrero MJ, Lalanza JJ, Bernal R, Parajuá JL. La tabes dorsal de hoy y la de Alphonse Daudet. *Rev Neurol*. 2008; 46: 765-6.
21. Nyatsanza F, Tipple C. Syphilis: presentations in general medicine. *Clinical Medicine*. 2016; 16: 184-8.
22. Marx GE, Dhanireddy S, Marazzo JM, Tuddenham SA, Rampalo AM, Leone P, et al. Variations in Clinical Presentation of Ocular Syphilis: Case Series Reported From a Growing Epidemic in the United States. *Sexually Transmitted Diseases*. 2016; 43: 519- 23.
23. Lasso M, Balcells E, Fernández A, Gaete P, Serri M, Pérez J, et al. Neurosífilis en pacientes portadores y no portadores de VIH: Descripción y comparación de dos cohortes históricas. *Rev Chil Infect*. 2009; 26: 540-7.
24. Merins V, Kahn K. Syphilis and neurosyphilis: HIV-coinfection and value of diagnostic parameters in cerebrospinal fluid. *Eur J Med Res*. 2015; 20: 1-7.
25. Burkacka EF, Swiecki P, Siwak E, Gizinska J, Bakowska E, Kubricka J, et al. High frequency of neurosyphilis in HIV positive patients diagnosed with early syphilis. *HIV medicine*. 2016; 17: 323-6.

26. Musher DM, Hamill RJ, Baughn RE. Effect of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection on the Course of Syphilis and on the Response to Treatment. *Annals of Internal Medicine*. 1990; 113: 872 – 81.
27. Monteiro de Almida S, Bhatt A, Riggs PK, Durelle J, Lazzaretto D, Marquie-Beck J, et al. Cerebrospinal fluid human immunodeficiency virus viral load in patients with neurosyphilis. *Journal of NeuroVirology*. 2010; 16: 6-12.
28. Morshed MG, Singh AE. Recent Trends in the Serologic Diagnosis of Syphilis. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2015; 22: 137- 47.
29. Harding AS, Khalil G, Ghanem MD. The Performance of Cerebrospinal Fluid Treponemal –Specific Antibody Tests in Neurosyphilis: A Systematic Review. *Sexually Transmitted Diseases*. 2012; 39: 291-7.
30. Chan DJ. Syphilis and HIV Co-Infection: When is Lumbar Puncture Indicated?. *Current HIV Research*. 2005; 3: 95-8.
31. Salamana R, Balleste R, Perna A, Rodríguez N, Lombardo D, García N, et al. Cerebrospinal fluid examination may be useful in diagnosing neurosyphilis in asymptomatic HIV+ patients with syphilis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016; 74: 128 – 32.
32. Castro R, Simoes E, Martins FL. Nontreponemal Tests in the Diagnosis of Neurosyphilis: An Evaluation of the Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) and the Rapid Plasma Reagin (RPR) Tests. *J. Clin. Lab. Anal*. 2008; 22: 257 – 61.
33. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory Diagnosis and Interpretation of Tests for Syphilis. *Clin. Microbiol. Rev*. 1995; 8: 1-21.
34. Ratnam S. The laboratory diagnosis of syphilis. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2005; 16: 45-51
35. Binnicker MJ, Jespersen DJ, Rollins LO. Treponema-specific tests for serodiagnosis of syphilis: comparative evaluation of seven assays. *J Clin Microbiol*. 2011; 49: 1313-7.
36. Tuddenham S, Ghanem K. Emerging trends and persistent challenges in the management of adult syphilis. *BMC Infectious Diseases*. 2015; 15: 351- 8.
37. Pubben PA, Soydemir S. Treatment of neurosyphilis in HIV – infected patients. *Erasmus Journal of Medicine*. 2011; 1: 27-30.

38. Spornaraft P, Abraham S, Lueck C, Meurer M. Response of HIV-Infected patients with syphilis to therapy with penicillin or intravenous ceftriaxone. 2011. Eur J Med Res. 2011; 16: 47 – 51. }
39. Dowell ME, Ross PG, Musher DM, Cate TR. Response of latent syphilis or neurosyphilis to ceftriaxone therapy in persons infected with Human Immunodeficiency Virus. The American Journal of Medicine. 1992; 93: 481 – 8.
40. Marra CM, Boutin P, McArthur JC, Hurwitz S, Simposn PA, Haslett JA, et al. A pilot study evaluating ceftriaxone and enicillin G as treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals. Clin Infect Dis. 2000; 30: 540-4.