

11227



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**INSTITUTO DE SALUD Y SEGURIDAD SOCIAL  
PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**HOSPITAL REGIONAL "GENERAL IGNACIO ZARAGOZA"**

**Medicina Interna**

**Frecuencia de Lues Latente y Neurolues Entre la población infectada por  
VIH SIDA**



**Dr. Héctor Hugo Rojas Carranco  
Dr. Bulmaro Manjarrez Tellez**

Septiembre 2004



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.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de este trabajo, recesional.

Nombre: Director Riego  
Fecha: 13-10-2004  
Firma: [Signature]

**FIRMAS.**



[Signature]  
Dr. Alberto Trejo González  
Jefe del servicio de medicina interna  
Profesor titular del curso de medicina interna

[Signature]  
Dr. Bukarro Manjarrez Tellez.  
Médico Ascrito al servicio de medicina interna

[Signature]  
M.C. Carlos Miguel Salazar Juárez  
Coordinador de enseñanza e investigación del Hospital Regional General Ignacio Zaragoza



[Signature]  
Dra. Luz María del Carmen San Germán Trejo  
Coordinadora de Investigación del HRGIZ



I	INDICE.....	3
II	RESUMEN.....	4
III	MARCO TEORICO.....	5
III	METODOS.....	41
IV	MATERIAL.....	42
V	ANALISIS DE LOS RESULTADOS.....	44
VI	BIBLIOGRAFIA.....	62
VII	ANEXOS.....	67

## Frecuencia de Lues Latente y Neurolues Entre la población infectada por VIH SIDA.

Dr. Héctor Hugo. R. Carranco,\*Dr. Bulmaro M. Tellez†Lic. M. Selene Cristo F.♦

<b>OBJETIVOS</b>	Determinar la frecuencia de Lues latente y de Neurolues en sujetos con infección por VIH/SIDA mediante pruebas no treponémicas y treponémicas en HRGIZ.
<b>ANTECEDENTES</b>	Existen en nuestro país reportes de casos de sífilis latente, neurosífilis, y de sífilis tardía, es imprescindible conocer la frecuencia de esta entidad asociada a VIH, así como los métodos más sensibles para diagnóstico.
<b>METODOS</b>	Se estudiaron a 315 pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA, por método de ELISA Y Western Blot, en cualquiera de los tres estadios de la CDC, estudiados con una prueba no treponémica (VDRL) y treponémica (FTA) y de las cuales resultara positiva en suero, se realizó punción lumbar para analizar el LCR con las mismas pruebas y determinar la frecuencia de neurosífilis.
<b>RESULTADOS</b>	Se realizaron un total de 315 pruebas de VDRL y FTA séricos a nuestro grupo de estudio, teniendo como resultados positivo 20 (6.3%) VDRL y 30 (9.5%) para FTA en sangre; de estos pacientes 27 (8.6%) se encontraban asintomáticos y 3 (0.9%) cursaron con sífilis secundaria, los 30 pacientes que son diagnosticados con sífilis 8 (2.5%) se encontraban con CD4 menor de 200 cs/mm <sup>3</sup> todos del sexo masculino, 21(6.3%) se encontraban con conteo de CD4 de entre 201 y 499 cs/mm <sup>3</sup> , 17(4.5%) eran hombres y 4 (1.2%) eran mujeres y con cifras de CD4 por arriba de 500 cs/mm <sup>3</sup> se encontraron a 5 (1.5%) pacientes, 4 (1.2%) del sexo masculino y 1(0.3%) del sexo femenino. La carga viral se detecto que 8 (2.5%) pacientes se encontraba entre 50 a 100 mil copias/mm <sup>3</sup> , 21(6.3%) se encontraba en rangos de mas de 100 mil copias/mm <sup>3</sup> y 1 (0.3%) se encontraban en rangos de más de 750 mil copias/mm <sup>3</sup> . Se realizaron 30 punciones lumbares, obteniendo 6(1.9%) VDRL positivos y 8(9.5%) FTA positivos en LCR, todos los pacientes eran del sexo masculino con cuenta CD4 menor a 200 cs/mm <sup>3</sup> y con carga viral de 100 mil a 750 mil copias/mm <sup>3</sup> .
<b>CONCLUSIONES.</b>	La presentación de sífilis latente y neurosífilis está relacionada con el deterioro inmunológico de los pacientes y es más frecuente en el sexo masculino, las pruebas treponémicas son inespecíficas para realizar el diagnóstico de sífilis, es necesario realizar pruebas treponémicas específicas tanto en suero con en LCR.

---

\*Residente 4to. Año de Medicina Interna, Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza" ISSSTE, UNAM, México D.F; †Médico ascrito al servicio de infectología Centro médico Nacional "la Raza" IMSS, Médico ascrito al servicio de medicina Interna, Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza" México D.F;♦Licenciada en turismo, Universidad Autónoma del estado de México.

## Frequency of Lues Latente and Neurolues Between the population infected by VIH AIDS.

Dr. Héctor Hugo. R. Carranco,\* Dr. Bulmaro M. Tellez,† Lic. M. Selene Cristo F. ‡

<b>OBJECTIVES</b>	To determine the frequency of latent Lues and Neurolues in subjects with infection by VIH/AIDS by means of nontreponemics and treponemics tests in HRGIZ.
<b>ANTECEDENTS</b>	Exist in our latent country reports of cases of syphilis, neurosyphilis, and of syphilis delayed, it is essential to know the frequency this associated organization VIH, as well as the most sensible methods for diagnosis.
<b>METHODS</b>	studied to 315 patients with VIH/ diagnosis AIDS, by method of ELISA and Western Blot, in anyone of the three stages of the CDC, studied with one it proves nontreponemic (VDRL) and treponemic (FTA) and of which it was positive in serum, lumbar puncture was made to analyze the LCR with the same tests and to determine the frequency of neurosyphilis.
<b>RESULTS</b>	were made a total of 315 tests in serum VDRL and FTA to our training group, having like results positive 20 (6.3%) VDRL and 30 (9.5%) for FTA in blood; of these patients 27 (8.6%) were asymptomatic and 3 (0.9%) attended with syphilis secondary, the 30 patients who are diagnosed with syphilis 8 (2.5%) found with 200 smaller CD4 of cs/mm <sup>3</sup> all of masculine sex, 21(6.3%) they were with count of CD4 of between 201 and 499 cs/mm <sup>3</sup> , 17(4.5%) they were men and 4 (1.2%) were women and with numbers of CD4 by above of 500 cs/mm <sup>3</sup> was to 5 (1.5%) patient ones, 4 (1.2%) of the masculine sex and 1(0.3%) of feminine sex. The viral load I detect that 8 (2.5%) patient ones were between 50 to100 thousand copies/mm <sup>3</sup> , 21(6.3%) one was in ranks of but of 100 thousand copies/mm <sup>3</sup> and 1 (0.3%) were in ranks of more than 750 thousand copiesmm <sup>3</sup> . 30 lumbar punctures were made, obtaining 6(1.9%) positive VDRL and 8(9.5%) FTA in LCR, all the patients were of masculine sex with 200 account CD4 smaller tocs/mm <sup>3</sup> and with viral load of 100 thousands to 750 thousand copiesmm <sup>3</sup> .
<b>CONCLUSIONS.</b>	The latent presentation of syphilis and neurosyphilis is related to the immunological deterioration of the patients and is more frequented masculine sex, the treponemics tests are unspecific to make the diagnosis of syphilis, it is necessary to make treponemics tests you specify so much in serum with in LCR.

---

\* Resident 4th. Year of Internal Medicine, Regional Hospital "General Ignacio Zaragoza" ISSSTE, UNAM, Mexico D.F; † doctor to the service of infectology National medical Center "La Raza" IMSS, doctor to the service of Internal medicine, Regional Hospital "General Ignacio Zaragoza" Mexico D.F; ‡ L. in tourism, university of the state of Mexico.

## **AGRADECIMIENTOS:**

Agradezco a todos y cada una de las personas que han intervenido en mi formación.

## INTRODUCCION.

La sífilis es un padecimiento infeccioso causado por *Treponema pallidum*, al contrario de las teorías sobre los orígenes de la sífilis, los análisis de los esqueletos sugieren que la enfermedad existía en Norte y Sudamérica, en una forma no venérea antes de la llegada de Colón<sup>1</sup>.

Aunque la forma de sífilis que ocurre en la actualidad, se trasmite casi exclusivamente por vía sexual, en ocasiones puede desarrollarse como una infección congénita adquirida en útero. Las manifestaciones clínicas son variadas dependiendo del estado cronológico de la enfermedad, en la sífilis primaria la lesión inicial es el chancro, se desarrolla en el sitio de inoculación después de un periodo de incubación de alrededor de tres a cuatro semanas. En la fase secundaria aparecen lesiones mucocutáneas, diseminadas como son linfadenopatía y manifestaciones sistémicas. La fase latente es de duración variable y no produce manifestaciones o datos clínicos, siendo la única evidencia de infección las pruebas serológicas reactivas. La fase terciaria se caracteriza por el desarrollo de lesiones destructivas en la piel, el esqueleto, la aorta, y el sistema nervioso central.

*T. pallidum* es una espiroqueta delgada, enrollada en forma apretada, que se visualiza con facilidad por microscopía de campo oscuro mediante tinción con sales de plata. Es activamente móvil, exhibiendo una rotación en sacacorchos características alrededor de su eje longitudinal. Espiroquetas saprófitas de la mucosa oral y genital se parecen mucho morfológicamente, a *T. pallidum*. La cepa de Reiter que en un principio se obtuvo de supuestas lesiones sífilíticas, pudo mantenerse en medios artificiales, mientras que *T. pallidum* aislado clínicamente no pudo mantenerse in vitro.

Además de la infección natural los humanos son muy susceptibles a la infección experimental. Con *T. pallidum*, la cepa de Nichols, en voluntarios humanos indican que alrededor de 50 a 60 microorganismos hacen un inoculo capaz de causar infección en el 50% de las veces<sup>2</sup>. La espiroqueta es destruida fácilmente por desinfectantes físicos y químicos, incluyendo el calor, la desecación, los jabones y detergentes. *T.*

*Pallidum* no puede recuperarse después de almacenarse por 48 horas en la sangre a temperatura de refrigerador, dato práctico al considerarse la transmisión de sífilis por transfusión.

Los Humanos son los únicos huéspedes naturales conocidos, de *T. pallidum*, es transmitida casi siempre por actividad sexual, a través del contacto directo con lesiones mucocutáneas de las etapas primarias y secundarias, de la enfermedad. La sífilis tardía. Definida como enfermedad de cuatro años o más de duración acompañada de datos patológicos, rara vez es transmisible. Sin embargo una mujer embarazada no tratada, puede transmitir al feto sin considerar el estadio de la enfermedad. De manera excepcional la sífilis se contrae a través del contacto personal no sexual, por inoculación accidental y mediante la transfusión sanguínea de donador sífilítico.

En los Estados Unidos, la incidencia de sífilis congénita, terciaria y latente, disminuyó aproximadamente un 90%, en los años 40 a los 70 por la introducción de los antibióticos. La incidencia de sífilis primaria y secundaria también se redujo durante ese periodo, alcanzando su cifra más baja en 1957. Después la incidencia aumentó un poco hasta llegar a una meseta en 1977. Ha partir de esa fecha han existido dos picos sucesivos de incidencia de sífilis, en los Estados Unidos<sup>3</sup>.

La primera epidemia alcanzó su mayor intensidad en 1982, con incidencia de 33 casos por 100 mil personas, y afectó sobre todo, a varones homosexuales, y bisexuales. La reducción

subsecuente de la incidencia que ocurrió entre 1982 y 1985 pudo ser reflejo del cambio de comportamiento sexual realizado por estos grupos en respuesta al riesgo de SIDA.

La segunda epidemia ocurrió durante la segunda mitad de los años 80, cuando la incidencia de sífilis, es especial la primaria y la secundaria, así como de la congénita, aumentó un dramático 75%. El pico epidémico sucedió en 1990, con 134 mil casos, en todo el país con una incidencia de 54 por 100 mil habitantes.<sup>4,5 6</sup>

La incidencia de casos nuevos de sífilis fue mayor en los estados del Sur, seguidos por los del noreste, Oeste y medio oeste. Varias características socioeconómicas y demográficas distinguen a esta segunda epidemia de la primera: existe una proporción excesiva de mujeres. Adolescentes y afroamericanos.<sup>7 8</sup> Ocurrió sobre todo en áreas urbanas extensas y entre heterosexuales que notificaban uso de drogas e intercambio de sexo por drogas o dinero.<sup>8 9</sup> La reducción en los recursos de los programas de control de sífilis y otras medidas de salud, pública contribuyeron al aumento de los casos<sup>10</sup>.

Debido a que la mayoría de los pacientes que no han recibido tratamiento se encuentran en la fase latente de la enfermedad, deben realizarse pruebas serológicas en las mujeres embarazadas durante la primera visita prenatal. Las personas con riesgo alto deben también someterse al estudio durante el último trimestre del embarazo y en el momento del parto, y todos los nacidos en áreas endémicas deben ser estudiados al nacer. Además el escrutinio de rutina para licencias matrimoniales, donadores de sangre, reclutas militares, personas infectadas con VIH<sup>4 6</sup> es crucial para detectar la enfermedad. Por último se recomienda realizar escrutinio en pacientes que acuden en forma rutinaria al consultorio o que estén hospitalizados. La epidemiología de la sífilis se ha relacionado con la infección por VIH. Han surgido factores de riesgo que son comunes para ambas enfermedades y una

prueba serológica positiva para alguna de las dos enfermedades implica un factor importante de riesgo para la presencia de la otra.

Las lesiones de la sífilis primaria tienen abundantes Espiroquetas, el suero de los condilomas planos llega a contener millones de organismos por mililitro. Sin embargo, el hecho de que alrededor del 50% de los contactos con individuos con tales lesiones escapan a la infección implica que el inoculo transmitido no suele ser muy grande. Las espiroquetas penetran con rapidez en las mucosas intactas o en las lesiones de la piel. Alcanzan en poco tiempo los linfáticos y el torrente sanguíneo, a las pocas horas de la exposición una infección sistémica va en progreso aun cuando no ha llegado a la evidencia serológica. El período de incubación varía desde los 10 a los 60 días, durante los cuales ocurre espiroquetemia. Las espiroquetas dejan entonces el torrente sanguíneo e invade y viaja a través de las uniones intercelulares estrechas que se encuentran en el endotelio vascular.<sup>11</sup>

Las espiroquetas se multiplican en el sitio del inoculo y cuando alcanzan una densidad de 10 a la 7 g de tejido, llega a ser visible la lesión primaria. El chancro persiste durante un período de una a seis semanas para luego resolverse espontáneamente.

Las manifestaciones sistémicas y mucocutáneas de la sífilis secundaria se desarrollan cerca de seis semanas después de la curación del chancro. Además de la piel y las mucosas, otros órganos pueden afectarse, incluyendo ganglios linfáticos, SNC, Hígado, ojos, huesos y articulaciones. Las lesiones de la sífilis secundaria en especial las mucosas y los ganglios linfáticos, contienen gran cantidad de organismos, de *T. pallidum*. La erupción que es típica de la sífilis secundaria como lesión primaria, sana en forma espontánea, en alrededor de 1 a 6 semanas. Puede aislarse del líquido cefalorraquídeo de por lo menos el 30% de los pacientes con sífilis primaria o secundaria no tratada, a pesar de la ausencia de evidencia clínica o de laboratorios de afección del SNC, en algunos casos.<sup>12</sup>

Después de la resolución aparente de la erupción cutánea en la sífilis secundaria, la enfermedad inicia su fase latente, durante la cual se evidencia solo por pruebas de tipo serológica positivas. La sífilis latente se subdivide en dos grandes grupos, latente temprana, en donde la infección se considera de menos de una de un año de aparición, mientras que la que persiste por más de ese tiempo se denomina tardía. Es importante reconocer el tiempo de latencia temprana, ya que cerca del 25% de los pacientes no tratados sufrirán una recaída mucocutáneas durante los dos primeros años de la infección. Aproximadamente el 90% de esas recaídas ocurren hacia el final del primer año.<sup>13</sup> Lo que hace esencial la detección de tales individuos para el control de la enfermedad. El periodo de latencia puede extenderse durante toda la vida del paciente, o ser seguido 20 años después o más por las manifestaciones terciarias de la sífilis.

La etapa de la sífilis terciaria o tardía se caracteriza particularmente por lesiones destructivas de la aorta, SNC, piel y estructuras esqueléticas, El conocimiento actual de la historia natural de la sífilis terciaria y el desarrollo de los estudios Oslo<sup>14</sup> y Tuskegee.<sup>15</sup> En el estudio retrospectivo Oslo, la sífilis fue finalmente la primera causa de muerte en solo el 11% del grupo analizado, 40 a 60 años después de que se había hecho el diagnóstico inicial. Las lesiones cardiovasculares por sífilis se desarrollaron en cerca del 10% de los pacientes, pero dichas lesiones no aparecieron en los pacientes que fueron infectados antes de los 15 años de edad. Es de interés señalar que la cardiopatía clínica por sífilis congénita se presenta en muy raras ocasiones. Se desarrolla neurosífilis (tabes dorsalis, sífilis meningovascular, parálisis general, o las gomas del cerebro) en el 7% de los pacientes de Oslo no tratados, incluyendo individuos infectados antes de los 15 años de edad. La sífilis tardía benigna, caracterizada sobre todo por gomas de piel, hueso e hígado, ocurrió en el 16% de los pacientes no tratados.<sup>14</sup>

En el estudio prospectivo de Tuskegee después de 20 años de seguimiento, la causa primaria de muerte en el 30% de los pacientes infectados fue la afección sifilítica del aparato cardiovascular o del sistema nervioso central. La aortitis sifilítica se encontró en la autopsia con mucha mayor frecuencia que la neurosífilis. En el estudio de Oslo, la incidencia de aortitis sifilítica y de neurosífilis fue comparable.

La endarteritis obliterante es una característica patológica prominente de todas las etapas activas de la sífilis. Es típico un infiltrado perivascular de linfocitos, monocitos y células plasmáticas. La aortitis sifilítica, lesión básica de la sífilis cardiovascular, se desarrolla como consecuencia de una endarteritis de la vasa vasorum de la pared de la aorta ascendente. Las características histológicas de la sífilis meningovascular son arteritis de los vasos meníngeos, aracnoiditis y lesiones cerebrales secundarias a pequeñas oclusiones vasculares. En las paresias, la infección de pequeños vasos sanguíneos se acompaña de degeneración neuronal.

Las gomas la manifestación más común de la sífilis terciaria se desarrolla en pacientes no tratados o manejados de forma inadecuada. También se piensa que se producen en pacientes sifilíticos bien tratados previamente, como una respuesta de hipersensibilidad a la reinfección.<sup>2</sup> Puede ocurrir en cualquier tejido pero en forma característica se localiza en la piel y en los huesos. La apariencia microscópica es de una necrosis caseosa con respuesta granulomatosa alrededor. Es raro encontrar espiroquetas en la lesión.

### **Características de la sífilis primaria.**

El primer signo clínico de sífilis es el chancro. Empieza como una pústula solitaria, que aparece en el sitio donde ha ocurrido el inoculo. La porción central de la lesión se ulcera, y

a menudo se cubre por una costra. La periferia de la lesión está elevada e indurada. Los chancros son usualmente lesiones solitarias, pero con frecuencia se llegan a observar lesiones primarias múltiples. Las lesiones individuales varían con el tamaño desde unos cuantos milímetros hasta 1-2 cm.

Los chancros se localizan con mayor frecuencia aunque no en forma exclusiva, sobre los genitales, siendo indoloros a menos que se infecten de modo secundario. En hombres homosexuales se encuentran cada vez más lesiones primarias en el canal anal, y sobre el área perineal. El dolor rectal y la secreción mucopurulenta, en un hombre homosexual sugiere el diagnóstico de proctitis gonocócica o linfogranuloma venéreo anorrectal, pero los mismo síntomas asociados con una masa rectal ulcerada pueden deberse algunas veces a proctitis sifilítica. Los chancros genitales en la mujer pasan desapercibidos fácilmente a su localización dentro de la vagina o sobre el cervix, donde la lesión asemeja una erosión cervical o sugiere un carcinoma ulcerado. Rara vez ocurren lesiones primaria intrauretrales. Los chancros extragenitales pueden ocurrir en cualquier parte del cuerpo, y en los hombres homosexuales ocurren en la cavidad oral. Los chancros extragenitales sobre los dedos y labios tienden ser aun más dolorosos, En los pacientes con sífilis primaria existe linfadenopatía regional no supurativa, con consistencia de caucho y no supurativa. El chancro cura en 1 a 6 semanas, aun sin tratamiento, dejando una cicatriz atrofica delgada.

#### **Características clínicas de la sífilis secundaria.**

La sífilis secundaria se desarrolla alrededor de 6 semanas después de que el chancro se ha curado, pero algunas veces se sobrepone a la etapa primaria.

La sífilis secundaria puede afectar a muchos órganos del cuerpo, pero el diagnóstico suele ser sugerido por las lesiones sobre la piel y las membranas mucosas, Las lesiones de la piel tienden a estar distribuidas simétricamente y la mayoría de las veces consiste en discretas máculas eritematosas o rosadas. En ocasiones estas máculas son muy tenues y visibles sólo en la luz brillante ó después de la vasodilatación que sigue a un baño. Este exantema precede a una erupción maculopapular más pronunciada. Las escamas superficiales de las lesiones papulares producen las llamadas sifilides papuloescamosa. Con una apariencia parecida a la psoriasis. La necrosis de estas pápulas produce lesiones pustulares. En las personas que no son blancas, son más comunes las lesiones papulares anulares y circinadas. En la sífilis secundaria no ocurren lesiones vesiculares en el adulto, pero llegan a presentarse en la sífilis congénita neonatal.

Las máculas a menudo pigmentadas así como las pápulas existen con frecuencia sobre las palmas así como las plantas de las extremidades, las lesiones foliculares sobre el cuero cabelludo produce la alopecia areata, como apolillada, característica de la sífilis secundaria. En las áreas intertriginosas húmedas las pápulas se llegan a erosionar, coalescer y formar una masa hipertrofiada en forma de coliflor muy infecciosa el condiloma plano. Lesiones similares denominadas pápulas hendidas ocurren en los ángulos de la boca. Durante la sífilis secundaria se presentan lesiones mucosas, o placas mucosas sobre los labios en la cavidad oral, en el introito y sobre el glande del pene. Son placas ligeramente elevadas, con una base eritematosas, grises redondeadas y no dolorosas. Sobre la lengua aparecen como áreas deanudadas, las placas mucosas son muy infecciosas, y tienden a recurrir en los pacientes no tratados. En la sífilis secundaria, la úlcera sifilítica de la garganta es una inflamación difusa de la faringe y de las amígdalas.

En el 20 a 25% de los pacientes con sífilis temprana no tratada ocurren una o más recaídas mucocutáneas de sífilis secundaria. Las lesiones recurrentes se localizan más a menudo en la cavidad oral o en la región anogenital, siendo común el condiloma plano. La naturaleza sistémica de la sífilis secundaria se pone en evidencia por la presencia de fiebre, cefalea, mal estar general y anorexia, así como por la multiplicidad de órganos afectados. La linfadenopatía generalizada es una característica diagnóstica importante, la esplenomegalia es evidente cuando se presenta florida.

En ocasiones se observa una forma secundaria rara excepcionalmente severa, llamada sífilis maligna precoz.<sup>16 17</sup> Consisten en numerosas lesiones nodulopustulares sobre el tronco, las extremidades y algunas veces sobre la mucosa oral, las cuales evolucionan en el curso de los meses, hacia grandes ulceraciones necróticas.

### **Manifestaciones poco frecuentes.**

La meningitis sifilítica aguda ocurre en 1 a 2 % de los pacientes con sífilis secundaria,<sup>18</sup> sin embargo, el líquido cefalorraquídeo de aproximadamente una cuarta parte de los pacientes sin síntomas meníngeos es anormal, en esta etapa de la enfermedad. La enfermedad sintomática puede ser más frecuente en personas que se encuentra infectados por el VIH. La meningitis puede ocurrir durante el exantema secundario de los casos se presenta sin presentarse con alteraciones de la piel. La fiebre es por lo común de bajo grado. La enfermedad asume uno de los siguientes patrones.

1. Meningitis aséptica con cefalea, náusea, vómito y rigidez de nuca.
2. Hidrocefalia sifilítica aguda, con las mismas manifestaciones que la meningitis aséptica, así como papiledema. En la mayoría de los casos el papiledema ocurre con

incremento de la presión de LCR. En algunos pacientes se presenta con una presión de LCR normal y se debe probablemente a la interferencia con el drenaje venoso del nervio óptico causada por extensión del proceso inflamatorio hacia las envolturas meníngeas que cubren el nervio.

3. Meningitis sifilítica aguda con alteraciones neurológicas focales.
4. Meningitis basilar sifilítica aguda caracterizada por signos meníngeos y paresia de los nervios craneales, los nervios que con mayor frecuencia s afectan son el tercero, el séptimo y el octavo.

Las características del LCR en la meningitis sifilítica aguda es de una meningitis linfocítica, en donde el recuento celular se encuentra generalmente en el límite de 100 a 1000 células mononucleares/mm<sup>3</sup>, y la concentración de proteínas varía entre 50 y 200 mg/dl. Cerca del 50% de los pacientes esta disminuida la glucosa.<sup>18</sup> La meningitis sifilítica aguda responde fácilmente a la penicilina.

En raras ocasiones ocurre disfunción cocleovestibular durante la sífilis secundaria, en pacientes sin evidencia clínica de meningitis pero cuyo líquido cefalorraquídeo se encuentra con incremento leve linfocitos. El tratamiento de penicilina causa grados variables de mejoría en la audición de estos pacientes<sup>19</sup>. Son factores que predicen una respuesta favorable al antecedente de audición variable. La pérdida auditiva de menos de cinco años de duración y una edad menor de 60 años.<sup>20</sup>

Durante la sífilis secundaria puede ocurrir una neuritis óptica, acompañada por edema de la cabeza, del nervio o papilitis, y deterioro marcado de la agudeza visual. Este cuadro se asocia con los hallazgos clínicos y de LCR. Típicos de la meningitis sifilítica. De hecho las alteraciones oculares quizá sean el resultado de un proceso inflamatorio en las meninges

periópticas.<sup>21</sup> El diagnóstico temprano y el tratamiento con penicilina son esencial para la recuperación completa de la visión.

La sífilis debe considerarse entre las diversas causas de mielopatía aguda en personas con infección por VIH. En uno de estos pacientes se reportaron deficiencias neurológicas agudas progresivas en las extremidades inferiores como primera manifestación de la sífilis.

Iritis se manifiesta con la congestión de los vasos de la esclera, fotofobia, y dolor ocular, responde bien al tratamiento con penicilina.

Hepatitis ocurre generalmente con hepatomegalia leve a moderada, alteraciones de las pruebas de función hepática en cerca del 10% de los pacientes con sífilis temprana, en raras ocasiones el cuadro clínico sugiere una hepatitis de tipo A. Puede no existir erupción cutánea, o una erupción mínima que se atribuya a la hepatitis viral, la prueba serológica para sífilis es positiva, probablemente no se observó la lesión genital primaria. La biopsia hepática muestra focos de necrosis con un infiltrado mononuclear o granulomas dispersos. La respuesta a la penicilina es rápida.<sup>22</sup>

Nefropatía la afección renal de la sífilis secundaria es poco usual, se manifiesta con proteinuria aislada, síndrome nefrótico, o glomerulonefritis aguda. La lesión renal, parece ser una enfermedad por complejos inmunes, con depósito de IgG y C3 a lo largo de la membrana basal, glomerular. Se ha demostrado en biopsias renales antígenos treponémicos y anticuerpos antitreponema. La recuperación de la nefropatía de la sífilis secundaria ocurre espontáneamente con rapidez después de la iniciación del tratamiento con penicilina. La enfermedad renal crónica no es una complicación.<sup>23</sup>

Osteítis la afección ósea es más probable que se asocie con sífilis congénita o terciaria que con el estado secundario. Sin embargo, pueden encontrarse cuadros de artritis en el 4 a 8% y ocurren manifestaciones musculoesqueléticas de cualquier tipo en el 20% de los casos.<sup>24</sup>

En un paciente con infección concomitante por VIH, la osteítis y la osteomielitis fueron las manifestaciones iniciales de la sífilis secundaria.<sup>39</sup> Los cambios radiológicos rara vez se detectan en la osteítis y en la periosteítis sífilítica temprana. Los sitios comunes de osteomielitis sífilítica son los huesos del cráneo, la porción anterior de la tibia y la región distal de la clavícula.

Gastropatía que alguna vez se consideró que la rara afección sífilítica del estómago ocurría solamente en la sífilis terciaria. Una cicatriz difusa del estómago, el sitio de la afección gomatoso, produce linítis plástica, una deformidad rígida en reloj de arena característica. En la actualidad se reconoce que la gastritis sífilítica puede ocurrir durante la sífilis secundaria, y produce náusea, vómito dolor epigástrico, y melena. La serie esófagogastroduodenal, y la gastroscopia revelen múltiples ulceraciones o pliegues gástricos hipertrofiados y rigidez de la pared gástrica, sugestivos de infiltración neoplásica. Pueden demostrarse las espiroquetas en biopsias tomadas durante la gastroscopia, particularmente alrededor de los vasos sanguíneos, haciendo innecesaria la exploración quirúrgica. La resolución se logra con el tratamiento con penicilina y antiácidos.

### **Características clínicas de la sífilis latente.**

La sífilis latente no cursa con manifestaciones clínicas. El líquido cefalorraquídeo no muestra alteraciones, sólo las pruebas serológicas son reactivas. La cronología de las lesiones primarias y secundarias la exposición a la sífilis, o el nacimiento de un neonato con sífilis congénita, ayudan a distinguir la enfermedad latente temprana de la tardía.

La sífilis latente temprana se extiende por un año después de la infección, siendo seguida por la sífilis latente tardía, que puede llegar a persistir para toda la vida, Las recaídas no son

raras, y la enfermedad es muy transmisible, en los primeros uno a dos años, Después de este tiempo las recaídas mucocutáneas ocurren rara vez y también se desarrolla resistencia a la reinfección. En estudios de inoculación de sífilis en voluntarios no se despierta una respuesta clínica ni serológica en pacientes con sífilis latente no tratadas. En los pacientes previamente tratados en la sífilis temprana, las lesiones en el campo oscuro fueron positivas y desarrollo un incremento en los títulos serológicos después de la inoculación.<sup>2</sup>

La sífilis latente tardía, perdura durante toda la vida, en cerca de dos tercios de los pacientes no tratados que entran a esta etapa de la enfermedad. La seroconversión espontánea, llega a ocurrir en casos raros pero no indica curación; ocasionalmente pacientes que desarrollan manifestaciones tardías como la tabes dorsal, la aortitis, no muestran reactividad a las pruebas de floculación sérica. Las pruebas de anticuerpo antitreponema permanecen positivas y rara vez si es que alguna, llegan a ser negativas.

### **Características clínicas de la sífilis tardía.**

La neurosífilis con meningitis sífilítica temprana o continua produce los síndromes clínicos de la neurosífilis tardía, como sífilis meningovascular, paresia general, tabes dorsal y atrofia óptica. Aunque por lo general se describe como discreta, esta enfermedad puede aparecer como híbridos clínicos, lo más frecuente es que las manifestaciones de la neurosífilis sean tardías y reflejen el tratamiento parcial de las etapas tempranas,<sup>25</sup> la penicilina, ha producido una reducción dramática en la incidencia de todas las formas de neurosífilis.

La neurosífilis asintomática, en los pacientes no tratados, la incidencia de neurosífilis durante los primeros diez años, después de la infección es alrededor de 20%. En dos

terceras partes de los pacientes la neuroinfección es asintomática. Definiéndose esta como ausencia de datos clínicos neurológicos, se encuentra en el líquido cefalorraquídeo pleocitosis linfocítica, o elevación en la concentración de proteínas. O cuando la prueba de anticuerpos contra treponema en líquido cefalorraquídeo es positiva. El diagnóstico suele hacerse al evaluar el LCR en pacientes con sífilis tardía. Ocurre invasión por espiroquetas al SNC en alrededor del 25% de los pacientes durante la fase secundaria o de 3 a 18 meses después de la infección. Esta invasión suele ser asintomática. Todas las formas subsecuentes de neurosífilis se asocian con diversos grados de inflamación meníngea, Si el líquido cefalorraquídeo es normal después de dos años de haber adquirido la sífilis, el riesgo de neurosífilis subsecuente es del 5% o menos. La neurosífilis asintomática, puede resolverse en forma espontánea en los pacientes no tratados y que se encuentran en las fases tempranas de la enfermedad.

La neurosífilis asintomática es la forma de la sífilis más importante que debe reconocerse porque el tratamiento evita la enfermedad sintomática. Por lo tanto el examen de líquido cefalorraquídeo es esencial en la evaluación de los pacientes con sífilis latente tardía.

La sífilis meningovascular de las formas de neurosífilis clínica tardía, la enfermedad meningovascular ocupa el tercer lugar en frecuencia después de la tabes y la paresia. Por lo común se manifiesta clínicamente de 5 a 10 años después de la infección inicial.<sup>26</sup> Como otras formas de neurosífilis, los hombres se afectan más a menudo que las mujeres, la condición puede presentarse como una enfermedad cerebrovascular, en una persona joven, produciendo hemiparesia, afasia, y alteraciones de los campos visuales. En ocasiones ocurren convulsiones. La afección de las arterias que irrigan la médula espinal puede producir paraplejía. El LCR puede ser anormal, con hasta 100 cs/mm<sup>3</sup> aumento discreto de

la concentración de proteínas, incremento en el nivel de globulina, y resultados positivos en las pruebas serológicas.

La tomografía axial computada cerebral de los pacientes con sífilis meningovascular puede demostrar lesiones nodulares múltiples que reforan con el medio de contraste, así como áreas hipodensas.<sup>27</sup> En la TAC las gomas aparecen como áreas de baja densidad, encefalomalacia o lesiones ocupativas.

La imagen de resonancia magnética puede mostrar cambios sugestivos de focos múltiples, isquemia, o infarto cerebral. Los datos angiográficos de sífilis meningovascular son idénticos a los de la vasculítis.<sup>28</sup>

En la angiografía, la goma cerebral típico se observa como una masa focal rodeada de reforzamiento vascular, 47. El tratamiento con penicilina detiene la progresión de la afección meningovascular. La recuperación funcional depende de la localización y de la magnitud de los infartos.

La paresia generalizada en la actualidad rara, se presenta de 15 a 20 años después de la infección primaria, usualmente en hombres de 30 a 50 años de edad. Durante el periodo de latencia, la inflamación meníngea persiste también en forma latente, la presentación clínica usual es la demencia, que se presenta como pérdida de la memoria reciente, defectos al hablar deterioro del juicio, apariencia desaliñada y trastornos del afecto, como son síntomas maníacos, paranoia, irritabilidad, y depresión. También se ha descrito la aparición de trastornos de conducta notables, en particular megalomanía, pero son raras.

Al ir desarrollándose la demencia, se hacen evidentes los signos neurológicos, la presentación clínica de la paresia, tiende a ser típica, la paresia puede presentarse como un trastorno de tipo convulsivo en el adulto de manera tardía.<sup>41</sup> El examen neurológico revela generalmente pupilas desiguales irregulares y fijas, conocidas como pupilas de Argyll

Robertson, como resultado de una encefalitis frontotemporal característica, y son prominentes los trastornos del juicio así como de la conducta, reflejos patológicos de succión y prensión. Si no se trata la paresia generalizada, progresa a parálisis. El mayor deterioro mental y físico lleva a la muerte en un periodo de 3 a 4 años. La afasia, conducta psicótica, hemiparesia, paresia de nervios craneales y crisis convulsivas más frecuentes contribuyen al estado terminal, en el que el paciente permanece postrado en cama, estado conocido como parálisis del demente.

El líquido cefalorraquídeo siempre es anormal, con 10 a 200 linfocitos por mm<sup>3</sup>. Nivel de proteínas elevado 50 a 200 mg/dl, y aumento de globulinas. La prueba reagin de LCR es positiva en casi todos los casos, El éxito terapéutico se acompaña de disminución del recuento celular, y del nivel de proteínas del líquido cefalorraquídeo, a la normalidad, pero este proceso llega a tardar uno o más años. La prueba reagin es la última alteración del líquido cefalorraquídeo que se revierte. En los estudios de TAC de pacientes con paresia general se observan regiones hipodensas en la materia blanca del cerebro, en particular en los lóbulos frontales, así como áreas de atrofia cortical y subcortical.

Si se reconoce de forma temprana y se trata adecuadamente, la progresión de la sífilis se detiene en cerca del 40% de estos pacientes, A diferencia de otras formas de neurosífilis, la paresia puede progresar a pesar de utilizar dosis de penicilina recomendadas. El *T. pallidum* se ha aislado de líquido cefalorraquídeo de varios pacientes que recibieron previamente dosis convencionales de penicilina para la neurosífilis. Estas observaciones sugieren que es necesario un tratamiento más intensivo con penicilina para los pacientes con paresia generalizada.

La tabes dorsal o ataxia locomotora, generalmente se desarrolla 15 a 20 años después de la infección inicial, las manifestaciones principales son ataxia con una base de sustentación

más amplia, incontinencia urinaria debido a una vejiga neurógena, constipación y dolores lacinantes, por lo general en las piernas. Los ataques agudos del dolor, o crisis viscerales, semejan un abdomen agudo, la forma más común consiste en dolor epigástrico severo, con náusea y vómito. Son menos comunes las crisis intestinales, la crisis rectal, y la crisis faríngea, las crisis viscerales duran varios días y ceden súbitamente.

La mayoría de los pacientes con tabes tienen ptosis palpebral y anomalías pupilares, como la pupila de Argyll Robertson, y ocurre atrofia óptica en 10% de los casos. Casi siempre se observa disminución de los reflejos patelar y aquiliano, así como disminución o ausencia del sentido de la posición y vibración. El signo de Robertson es frecuente, los trastornos en la sensación del dolor a lo profundo al igual que áreas de hiperplasia cutánea, se asocia con úlceras perforantes de los pies, conocido como mal perforante. La otra manifestación neurotrópica importante de la tabes es la articulación de Charcot, que con mayor frecuencia afecta a las rodillas y lleva a la destrucción y a la osteoartritis severa debido al trauma repetido. Esta artropatía puede ocurrir en la llamada tabes dorsal tanto activa como inactiva, ya que su patogenia se relaciona más con el daño neurológico que con la progresión de la infección. El LCR suele ser anormal, los cambios son similares a los asociados con la paresia, pero menos marcados, Cuando el enfermo se examina, por primera vez, en la fase tardía de la enfermedad, el LCR puede ser normal, incluyendo los resultados de la prueba reagínica, aún en ausencia de un tratamiento previo. La prueba de reagina sérica no es reactiva en más del 30% de los casos El pronóstico para la tabes dorsal es incierto debido a que la mayoría de los pacientes buscan la ayuda médica cuando la enfermedad se encuentra en fases tardías, cuando el daño a órganos es considerable, Sin embargo si se inicia el tratamiento antes de un año de inicio de los síntomas es probable cierta mejoría.

La atrofia sifilítica primaria del nervio óptico es poco común, puede ser el único signo de neurosífilis tardía, pero más a menudo acompaña a la tabes. En forma típica afecta primero a un ojo y después al otro, los campos visuales se reducen y la ceguera es progresiva, si no se inicia el tratamiento. Existe marcada palidez del disco óptico pero no papilitis.

En la sífilis cardiovascular, la aortitis con la insuficiencia aórtica afecta más frecuentemente a la aorta torácica, ocasionalmente también se afectan sus ramas, las manifestaciones clínicas no se hacen evidentes hasta 10 años o más de padecer la enfermedad, y esta es más común en los hombres.

Las características clínicas de la aortitis son dilatación del anillo valvular, la cual produce incompetencia de la válvula así como dilatación ventricular izquierda, los aneurismas sifilíticos, cuya frecuencia es un tercio de la incidencia de insuficiencia aórtica, casi siempre afecta a la aorta torácica, en el 50% de los casos, rara vez involucran la aorta abdominal, son casi siempre saculares pero en algunas ocasiones se observan fusiformes. Las manifestaciones clínicas como son tos, disnea, disfagia, dolor radicular, y una masa supraclavicular o intercostal pulsátil, se originan de la intrusión sobre las estructuras torácicas, adyacentes. Los aneurismas pueden romperse hacia el pericardio, árbol bronquial o espacio pleural.

El diagnóstico debe considerarse en los pacientes de edad media, que cursen con insuficiencia aórtica y con pruebas serológicas reactivas. En un individuo con pruebas serológicas para sífilis o con manifestaciones clínicas de la enfermedad tardía, los cambios estructurales en la aorta proximal o transversa sugieren un aneurisma aórtico sifilítico. En hasta el 30% de los casos de sífilis cardiovascular tardía la prueba reagínica no es reactiva, la prueba de absorción de anticuerpos ABS FTA habitualmente es positiva. La calcificación lineal de la pared de la aorta ascendente, sugiere aortitis sifilítica.

El tratamiento de la insuficiencia valvular aórtica por sífilis es el mismo manejo habitual para insuficiencia cardíaca, La penicilina se administra a dosis habituales para sífilis tardía, pero no puede esperarse que tenga mucho efecto sobre el daño estructural extenso. Si existe disfunción valvular. El tratamiento preferido en un aneurisma aórtico sífilítico importante sintomático es la corrección quirúrgica.

La sífilis benigna tardía tiene una lesión característica de esta forma de afección es una goma que se desarrolla de tres a siete años después de la infección inicial. Las gomas por lo común aparecen en la piel, los huesos, e hígado. También se presentan en el estómago, cerebro, corazón y en las vías respiratorias superiores, y tienden a producir destrucción de cartílagos caso del cartílago nasal, óseo, o lesiones en paladar duro. Los gomas cutáneos, son violáceos indolentes, indurados y no dolorosos, Empiezan generalmente como lesiones nodulares, las que por lo general se ulceran y tienden a tener bordes hiperpigmentados, arqueados o circulares. Si no son tratadas las lesiones se hacen crónicas con tendencia a la curación central y progresión periférica. También llegan a curar y cicatrizar en forma espontánea, el diagnóstico de goma cutáneo se apoya en la prueba serológica reactiva, cambios histológicos de un proceso necrosante granulomatoso con endocarditis obliterante prominente, así como una respuesta rápida a la prueba terapéutica con penicilina.

### **Datos de laboratorio.**

El examen de campo obscuro del material de chancros condilomas o placas mucosas, que habitualmente contiene grandes cantidades de organismos, produce un diagnóstico pronto y seguro de sífilis. Debe repetirse durante tres días consecutivos antes de considerarse negativo. El examen de campo obscuro del material obtenido de la cavidad oral no es confiable debido a que las espiroquetas saprófitas de esta área son indistinguibles morfológicamente de *T. pallidum*.

### **Pruebas serológicas.**

En respuesta a la infección sífilítica se producen dos tipos de anticuerpos, la primera clase consiste en anticuerpos (reaginas) no treponémicos (inespecíficos) (IgM IgG) dirigidos contra un antígeno lipóide producido por la interacción de *T. pallidum* con los tejidos del huésped. La segunda clase es un Anticuerpo antitreponémico. Las pruebas serológicas para el diagnóstico rutinario utilizan un antígeno cardiolipina-lectina-colesterol para detectar anticuerpos reagínicos no treponémicos, mientras que las pruebas para anticuerpos antitreponémicos emplean anticuerpos treponémicos.

Las pruebas no treponémicas de VDRL y la prueba rápida de aglutinación de reaginas en plasma (RPR) son los medios más empleados para detectar anticuerpos reagínicos. Si se aprecia cualquier reactividad de una prueba cualitativa no treponémica de rutina, se lleva a cabo la cuantificación mediante la dilución seriada del suero que está siendo estudiado. En la sífilis no tratada la frecuencia de VDRL reactivas depende de cierto grado de la enfermedad.<sup>30</sup> Se observa un 76% de reactividad en la sífilis primaria, virtualmente un

100% en la sífilis secundaria, cerca de un 95% en la sífilis latente tardía o terciaria. El anticuerpo reagínico se detecta por primera vez alrededor de la cuarta o sexta semana después de la infección.

La determinación seriada del título del anticuerpo reagínico en la prueba de VDRL proporciona información adicional importante, Un título ascendente o cuatro veces mayor indica infección reciente, en el paciente que ha recibido previamente un tratamiento adecuado o una recaída en el paciente tratado en forma inadecuada. El título suele ser elevado 1:6 o mayor, en la sífilis secundaria. La respuesta adecuada al tratamiento de la sífilis temprana se aprecia en la disminución del título: los títulos de VDRL llegan a ser no reactivos dentro de 6 a 12 semanas después del tratamiento de la sífilis primaria y en 12 a 18 meses del tratamiento de la sífilis secundaria. En los pacientes con sífilis latente terciaria o tardía, el título no se modifica por un tratamiento adecuado. Con el paso de los años, estos títulos tiende a disminuir, pero por lo común permanecen reactivos a niveles bajos. Las pruebas secuenciales en un paciente determinado deben usar el mismo método serológico y realizarse en el mismo laboratorio. En pocas ocasiones el suero muestra un efecto prozona que quiere decir que es no reactivo o poco reactivo cuando está diluido, pero se vuelve claramente positivo a diluciones mayores. Es necesario recordar la presencia de este fenómeno en pacientes que sufren infección concomitante de VIH.<sup>31</sup>

### **Pruebas treponémicas.**

La prueba treponémica más ampliamente utilizada es el FTA-ABS. Después de ser absorbido por un antígeno treponémico no patogénico para separar anticuerpos con una reacción cruzada con treponemas saprófitos, el suero del paciente se extiende sobre una

laminilla que contiene *T. pallidum* secos (sepa de Nichols). El anticuerpo específico contra el treponema se adhiere a los treponemas secos y se detecta mediante fluorescencia de los órganos, después de añadir inmunoglobulina humana marcada con fluoresceína. En el serodiagnóstico la prueba de FTA ABS es más sensible y específica que las pruebas de VDRL. Pero la frecuencia de falsos positivos llega a ser del 1% si se utiliza la prueba de FTA ABS. En estudios de rutina en poblaciones normales. Por consiguiente los CDC de los EUA recomiendan que se utilice solo como una prueba confirmativa cuando existe la posibilidad de un resultado falso positivo en pacientes con una prueba treponémica reactiva, o cuando exista la sospecha clínica de sífilis. La prueba de FTA ABS es más sensible que las pruebas treponémicas y debe incluirse en las pruebas de laboratorio. La prueba de FTA ABS no es de ayuda en el seguimiento de respuesta al tratamiento: a menudo permanece positiva aun después de la antibioticoterapia eficaz.

La prueba de FTA en el LCR (FTA-LCR) se realiza con frecuencia, su valor diagnóstico sigue siendo poco claro, se han observado prueba de FTA reactiva en pacientes con sífilis latente en quienes la FTA sérica es también positiva, pero que no tiene evidencia de neurosífilis. Quizá la difusión de las inmunoglobulinas séricas del LCR sea el responsable de la reactividad. En un paciente con sífilis latente en quienes la FTA LCR negativa no lo excluye de neurosífilis, así como una prueba de FTA LCR reactiva por sí misma no indica neurosífilis Sin embargo una prueba de VDRL reactiva en el LCR es evidencia de sífilis activa del SNC.

Se han utilizado otras pruebas, la prueba de inmovilización treponémica en donde la movilidad de *T. pallidum* vivo se inhibe por anticuerpos séricos, es altamente específica, pero dificultades técnicas no permiten su uso rutinario, y está limitada a unos cuantos laboratorios de investigación. La prueba de hematoaglutinación (MHA-TP) basada en la

habilidad de los anticuerpos treponémicos para aglutinar glóbulos rojos previamente cubiertos con antígenos de *T. pallidum* se encuentra en uso como prueba confirmatoria.

La evaluación diagnóstica de un infante en busca de sífilis congénita debe incluir un examen físico y de laboratorio de rutina, radiografía de huesos largos, pruebas séricas de anticuerpos antitreponémicos específicos del IgM 19S, y análisis de LCR usando prueba de VDRL.<sup>13</sup> la reacción en cadena de polimeras (PCR) puede proporcionar los medios para detectar esta enfermedad de un modo más específico.

Pruebas serológica falsa positivas del 10 al 20% de las pruebas no treponémicas positivas son falsas a juzgar por la ausencia de evidencia clínica y epidemiológica de sífilis. Así como una prueba FTA ABS negativa. Las reacciones reagínicas falsas positivas pueden ser agudas (las que retornan a lo normal en menos de 6 meses) o crónicas (cuando persisten más de 6 meses) las falsas positivas agudas ocurren después de una inmunización, durante una infección aguda, durante el embarazo o por error de laboratorio. Las falsas positivas crónicas se presentan en pacientes con enfermedades autoinmunes como LES activo y en padecimientos con anomalías en las inmunoglobulinas, en los adictos a narcóticos, en pacientes con lepra, y en ancianos.

Para la definición de una prueba reagínica como falsa positiva es esencial una prueba de FTA ABS negativa. En ocasiones los resultados de las determinaciones de FTA ABS son limítrofes, raras veces dan falsas positivas. Los resultados limítrofes o dudosos, son más frecuentes en personas que tienen inmunoglobulinas anormales o aumentadas. Tales pruebas deben repetirse, si permanecen limítrofes, no se consideran positivas ni negativas. En algunos pacientes con LES activo se observan en el suero determinaciones limítrofes persistentes. De hecho se ha informado un resultado FTA ABS falso positivo en cerca del 15% de los individuos que padecen esta enfermedad, pero la tinción a menudo tiene una

apariciencia espumosa atípica.<sup>32</sup> En la rara situación donde se cuestiona el resultado de FTA ABS positivo como en un paciente con LES solo una prueba de TP MHA proporciona evidencia de una sífilis previa actual.

Los pacientes con pian, pinta o bejel tiene pruebas serológicas positivas para sífilis, estos enfermos no tienen sífilis, pero sus reacciones no son falsas positivas, los resultados reflejan infección por *T. pertenue*, *T. carateum*, organismos que son indistinguibles desde el punto de vista antigénico de *T. pallidum*. Estas infecciones treponémicas son raras en los climas templados y se transmite de forma no venérea, afectan sobre todo a la piel, las mucosas y los huesos.

### **Tratamiento.**

La penicilina G administrada por vía parenteral es todavía el medicamento de elección para todas las formas de sífilis, a pesar de la marcada sensibilidad de las espiroquetas para la penicilina. Es necesario un tratamiento prolongado debido a que la espiroqueta tiene una lenta velocidad de multiplicación. En las etapas tempranas, la finalidad de alcanzar y mantener niveles séricos de penicilina de cuando menos 0.03 microgr/ml. durante 7 a 14 días. Aparentemente no han surgido cepas resistentes. La penicilina es menos eficaz en la erradicación de la infección en etapas tardías que en la sífilis temprana. Esto es especialmente cierto en los pacientes con infección concomitante por VIH.<sup>33</sup> Y en estos pacientes se requiere de un tratamiento más prolongado para la curación. Otras de los agentes que se utilizan y son eficaces para el tratamiento de sífilis temprana son las tetraciclinas, la eritromicina el cloranfenicol y las cefalosporinas. En huéspedes infectados con VIH no deben emplearse otros antibióticos que no sean betalactámicos. Los enfermos

de este grupo que sean alérgicos a la penicilina deben desensibilizados y tratados con este medicamento.

La sífilis temprana en periodo de incubación una de las terapéuticas actuales recomendadas es la ceftriaxona, la cual tiene actividad antitreponémica y puede evitar el desarrollo de sífilis en las personas expuestas a las espiroquetas.<sup>34</sup> Sin embargo deben realizarse pruebas serológicas en pacientes que reciben espectinomina, que se ha empleado en algunas áreas para tratar la gonorrea resistente a la penicilina, por la resistencia de las espiroquetas a este medicamento.

Es aconsejable la profilaxis epidemiológica en las personas que estuvieron expuestas a la sífilis durante los tres meses previos, que son seronegativas y que no tiene evidencia clínica de la enfermedad, el tratamiento de la sífilis en fase de incubación es el mismo que para la sífilis temprana.<sup>13 34</sup>

Si después del tratamiento el VDRL llega a ser negativo o se alcanza un título bajo al primero o segundo año, no es necesario examinar el LCR. Por otra parte si el título del VDRL no llega a ser negativo no decrece cuando menos en cuatro veces su valor inicial en seis meses, si el título disminuye y luego se eleva cuatro veces más, o se desarrollan datos clínicos de recaída mucocutánea, deberá examinarse el LCR. En todos los pacientes los cuales no muestren una reducción de por lo menos cuatro veces el título de anticuerpos antitreponémicos tres meses después del tratamiento deben realizarse pruebas de detección de VIH, y los que estén infectados se deberá realizar examen de LCR. Está indicado un segundo esquema de tratamiento en casos de fracaso o reinfección, la mayoría de los especialistas recomiendan para estos casos tres aplicaciones semanales de Penicilina G benzatínica 2.4 millones de unidades por vía intramuscular. Si el LCR es anormal, la dosis deberá ser la misma para tratar a la neurosífilis.

### **Sífilis latente y neurosífilis asintomática.**

Para excluir una neurosífilis asintomática es necesario examinar el LCR, en todos los pacientes que cursen con sífilis sintomática o latente y que persista por más de un año. Los individuos infectados por VIH y sífilis latente de cualquier duración deben someterse a estudios de LCR.<sup>35</sup> Si el LCR es anormal, el paciente debe ser tratado como sífilis tardía. El tratamiento de la sífilis latente tardía evita la progresión hacia la sífilis tardía sintomática. Cuando el LCR es anormal, el paciente debe ser tratado como si tuviera neurosífilis. La ceftriaxona puede ser eficaz en algunos pacientes infectados por VIH con sífilis latente y neurosífilis asintomática.<sup>36</sup> En los individuos con sífilis latente de más de un año de duración es necesario realizar una prueba serológica no treponémica dos años después del tratamiento.

El seguimiento de los pacientes que recibieron tratamiento para la neurosífilis asintomática debe incluir examen del LCR, cada tres a seis meses, durante tres años. La magnitud de la pleocitosis del LCR suele retornar a lo normal en un año. La concentración de proteínas del LCR disminuye con mayor lentitud que el recuento celular, y los títulos de VDRL en el LCR decrecen a lo largo de un periodo de varios años.

### **Sífilis tardía.**

La sífilis tardía, o gomatosa, responde bien a los antibióticos, La respuesta de la sífilis cardiovascular es limitada. La progresión puede detenerse, pero la insuficiencia aórtica y los aneurismas de la aorta no son reversibles. De las diversas formas de neurosífilis, la meningovascular es la que mejor responde a la penicilina G, mientras que las tabes dorsal y

en especial la atrofia óptica son las que menos responden, El tratamiento de la neurosífilis activa en general, no se logran resultados satisfactorios, y no se requiere la repetición del tratamiento. La persistencia recurrencia de la pleocitosis del LCR después del tratamiento de la neurosífilis es evidencia de infección activa, y es indicación de tratamiento adicional. Los pacientes con paresia general, responden en forma variable a la penicilina, cerca del 80% de los casos de afección moderada muestran mejoría clínica o cuando menos no mayor progresión, pero estas observaciones son menos frecuentes cuando la afección es más severa.

No está bien establecida la dosis eficaz tampoco la duración del tratamiento con antibióticos para la neurosífilis, existen varias preocupantes acerca de las recomendaciones actuales por lo siguiente:

- a) Los programas actuales emplean dosis de penicilina G benzatínica o penicilina G procaínica que alcanza niveles de penicilina en el LCR menores a los espiroquetícos.
- b) Los estudios de seguimiento a largo plazo (10 años) de la paresia general sugieren la ocurrencia de nuevos signos de enfermedad neurológica hasta en el 20% de los pacientes tratados previamente con penicilina.
- c) Aparecen datos de persistencia de *T. pallidum* en el LCR después del tratamiento con penicilina recomendado para la sífilis latente o neurosífilis en especial en pacientes infectados por VIH.<sup>16</sup>

Por estos motivos es preferible evitar la penicilina G benzatínica en el tratamiento de la neurosífilis. Algunos médicos prefieren usar penicilina G intravenosa en dosis más altas. Para conseguir concentraciones treponémicas en el LCR.

Persistencia de las formas treponémicas, en los estudios de microscopía de campo oscuro y de tinción con anticuerpos fluorescentes en los tejidos y líquidos corporales, han sugerido la persistencia de formas de espiroquetas, parecidas a *T. pallidum* en los ganglios linfáticos en el humor acuoso, y el líquido cefalorraquídeo, de pacientes previamente tratados con dosis adecuada de penicilina. Sin embargo estos resultados han sido puestos en duda por problemas metodológicos y por la posibilidad de que estas formas de espiroqueta correspondan a treponemas saprófitas. La evidencia más convincente de la persistencia de las espiroquetas son los pocos casos que han demostrado los organismos viables en el LCR mediante experimentos de inoculación en conejos controlados cuidadosamente.<sup>17</sup>

La persistencia de espiroquetas en el LCR y en el humor acuoso después del tratamiento quizá se relacione con la pobre penetración de las dosis convencionales de penicilina en estas áreas. Si los treponemas permanecen en otros tejidos después del tratamiento con penicilina, probablemente sean responsables de la persistencia a lo largo de la vida de los anticuerpos antitreponema en la sífilis latente tardía.

### **Reacción de Jarish-Herxheimer.**

Esta reacción consiste en fiebre, calofríos, malestar general, taquicardia, hipotensión moderada. Cefalea, mialgias, odinofagia, con aumento en la severidad de las alteraciones mucocutáneas de la sífilis secundaria. Puede ocurrir seis a ocho horas después de iniciar el tratamiento con penicilina u otro antibiótico eficaz. Los síntomas usualmente ceden en 12-24 horas. Muy rara vez llega a ocurrir exacerbación de los síntomas de la neurosífilis, o de la sífilis cardiovascular. Esta reacción aguda se reporta en el 50% de los pacientes con

sífilis primaria, en el 75% en la etapa secundaria y en el 30% de los pacientes que cursan con neurosífilis. No existe tratamiento específico para revertir la sintomatología.

### **Sífilis e infección por VIH.**

La epidemiología y la historia natural de la sífilis y de la infección por VIH se relacionan cada vez más por la existencia de factores de riesgo que son comunes a ambas infecciones y por el impacto patogénico e inmunológico que tienen cada una de estas infecciones en la otra. Estas relaciones tienen implicaciones para el diagnóstico y tratamiento de la sífilis en pacientes con infección concomitante por VIH. Además, debido a que la presencia de sífilis o infección por VIH, aumenta la posibilidad de que la otra infección este presente, los pacientes que tienen una de estas enfermedades debe ser estudiados para descartar la otra. Tanto en estudios retrospectivos como prospectivos, el resultado positivo de una prueba serológica para sífilis como para infección por VIH indica que existe un riesgo significativo de la presencia de la otra infección.

En estudios de pacientes adultos se solicitaron atención médica en clínicas urbanas especializadas para las enfermedades de transmisión sexual, las personas con una prueba serológica reactiva para sífilis tuvieron casi 7 veces más probabilidad de ser seropositivos a VIH (24.3%) que las que no tenían evidencia de infección sifilítica (3.5%); esta asociación fue observada especialmente en heterosexuales que negaron comportamiento de riesgo para contraer VIH.<sup>37</sup> Los adolescentes que viven en ciudades y son seropositivos para sífilis pueden tener también riesgo para infección por VIH, Además todas las ETS, que producen úlceras genitales, incluyendo el herpes genital, y en especial el chancroide, constituyen factores de riesgo para el VIH.<sup>38</sup> Estos datos pueden ser sujetos a interpretaciones

alternativas porque el comportamiento sexual una variable importante y confusa. Sin embargo la asociación entre ulcera genitales y la infección por VIH parece ser independiente del número de contactos sexuales que halla tenido un individuo, Además existe cierta evidencia para sugerir que las úlceras genitales facilitan la transmisión del VIH al nuevo huésped al actuar como sitios de desprendimiento viral, o como áreas en donde la entrada viral es más fácil.

Reportes recientes sugieren que la sífilis en un huésped infectado por VIH, puede presentar manifestaciones atípicas, puede progresar con más rapidez o puede tener una evolución más agresiva, que la sífilis en una persona no infectada por VIH. La neurosífilis temprana puede ser más frecuente en estos huéspedes, siendo su primera manifestación la meningitis aguda, la retinitis, la parálisis de los nervios craneales, o la enfermedad cerebrovascular. Estos reportes sobre una enfermedad más agresiva en los pacientes VIH positivos se han corroborado en un estudio de pacientes con sífilis recién diagnosticada en los que se encontró mayor frecuencia de enfermedad secundaria así como persistencia de chancros entre los individuos infectados con VIH, que los no infectados por VIH. Sin embargo en una clínica se detectó sífilis latente en el 23% de los pacientes infectados por VIH. De los pacientes de este grupo que pudieron estudiarse, el 9% tuvo neurosífilis tardía, confirmada por anticuerpos no treponémicos reactivos en el LCR. Y hasta el 69% tuvo perfiles anormales de LCR En estas circunstancias es difícil interpretar un estudio anormal de LCR sin confirmación serológica de neurosífilis, pero siempre debe considerarse la posibilidad de este diagnóstico.

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es la más severa manifestación de un espectro clínico de la enfermedad por la infección con el retrovirus humano de la inmunodeficiencia (VIH). El síndrome se define por la aparición de infecciones

oportunistas graves, neoplasias u otras manifestaciones que amenazan la vida, que son resultado de la progresiva inmunosupresión inducida por el VIH.<sup>1 2</sup>

En relación con la sífilis existe una modificación del riesgo para la adquisición y transmisión de la infección por VIH así como cambios clínicos de la infección sifilítica misma. La neurosífilis es uno de los problemas que involucran pleocitosis en el LCR de paciente con infección VIH.<sup>16 18 21</sup>

La asociación entre VIH y sífilis y los datos que sugieren un incremento en la incidencia clínica de neurosífilis en pacientes con infección por VIH (a pesar de tratamiento anterior para sífilis), contribuyen a un mayor interés entre los clínicos acerca de los criterios diagnósticos de neurosífilis. Las anomalías del LCR (leucocitosis o hiperproteíorraquia) pueden presentarse en pacientes asintomáticos con cualquier infección, tales anomalías pueden deberse a neurosífilis y pueden identificarse en individuos que tengan mayor riesgo para enfermedad neurológica debilitante y por lo cual más clínicos sienten que los pacientes con neurosífilis asintomática requieren de tratamiento.<sup>3 4 15</sup>

Hook refiere que la interacción entre sífilis y VIH debe analizarse considerando las siguientes preguntas: 1) si la sífilis tiene relación con otra enfermedad genital ulcerada y modifica el riesgo de adquisición o transmisión del VIH. 2) Si la presencia de infección por VIH coexistente modifica la historia natural o clínica y las manifestaciones de laboratorio de la infección por *T. pallidum* y 3) si la terapia recomendada actualmente para sífilis es adecuada para pacientes con infección coexistente con VIH. Otra cuestión por aclarar es si la sífilis puede alterar la historia natural de la infección por VIH; esto es interesante, sin embargo se dispone de poca o ninguna información sobre este asunto.

Los estudios epidemiológicos han demostrado la asociación entre la sífilis y el riesgo de infección por VIH. En Kenya y Zaire se demostró la asociación entre la respuesta de pruebas serológicas con una historia de úlcera genital y la probabilidad de infección por VIH. Se han establecido los factores de riesgo independiente asociados con la infección por VIH, en los cuales se incluyen la exposición con prostitutas, carecer de circuncisión, los viajes y la historia de ulceración genital. También se ha demostrado la presencia de seroconversión a infección por VIH entre los pacientes con historia de tratamiento de sífilis.

La sífilis primaria, como otras enfermedades y prácticas sexuales asociadas con un mayor riesgo de infección por VIH, dan como resultado la disrupción de la superficie del epitelio o la mucosa, por lo que se ha hipotetizado la probable entrada del virus dentro del sistema circulatorio.

También se cree que debido al VIH la sífilis adquirida progresa más probablemente a neurosífilis en los pacientes con infección por el VIH.

Recientemente se ha informado acerca de trastornos neurológicos como consecuencia de la infección por *T. pallidum* en este tipo de pacientes. La cefalea, anormalidades de nervios craneales y el bajo grado de pleocitosis es el cuadro clínico observable en pacientes con meningitis sifilítica. Se desconoce la sensibilidad del VDRL en LCR en pacientes infectado por VIH, se desconoce como en otras infecciones de los pacientes seropositivos al VIH, el diagnóstico serológico de sífilis puede ser imperfecto, por lo que se recomienda la evaluación de individuos seropositivos para VIH con pleocitosis y serología periférica positiva para sífilis. Si el suero es positivo para VDRL o RPR con títulos altos y el paciente no tiene historia previa de tratamiento sifilítico, puede estar presente una meningitis luética. El tratamiento previo de penicilina puede alterar el resultado de VDRL en LCR y ocasionar

otro problema diagnóstico. Si el compromiso es profundo o hay falla clínica que indique sífilis, debe considerarse el tratamiento con penicilina a dosis alta. Es menester mencionar que se requiere el diagnóstico de neurosífilis para establecer el inicio o duración de la terapia de mantenimiento y las dosis de penicilina. Otra implicación de la ausencia de pleocitosis tardía en el curso de la enfermedad es que no excluye que sea causada por el compromiso del hospedero. La punción lumbar es obligada si hay sospecha clínica de meningitis. La evaluación del involucro neurológico en pacientes con sífilis es un problema muy complejo y aun más en pacientes con infección por VIH.

Recientemente, con la aparición de la PCR (reacción en cadena de la polimerasa), se han descrito las bases de una secuencia de DNA para el gen 39K-Da bmp del *T. pallidum* subespecie *pallidum* donde se describen 5 pares de bases con secuencia de 20 aminoácidos, que han utilizado para el diagnóstico y seguimiento terapéutico de pacientes con neurosífilis y que pusiera ser la respuesta a las incógnitas que hasta este momento presenta esta entidad.

A pesar de la continúa controversia acerca de cual sea el tratamiento adecuado para neurosífilis y la evaluación de la respuesta al tratamiento, la penicilina cristalina sigue siendo el antibiótico de elección recomendado por los CDC a dosis de 1-2 gramos/día por 14 días, o 2.4 a 7.2 millones de unidades de penicilina benzatínica. También se recomienda ceftriaxona como alternativa para pacientes con infección por VIH dada la capacidad que ésta tiene de mantener concentraciones altas en suero y su buena penetración de la barrera hematoencefálica y su capacidad para inactivar al *T. pallidum in vitro* a dosis de 500 a 1000 mg/día por diez días.

Actualmente las investigaciones diversas han mostrado que la historia natural de la sífilis ha sido modificada por la epidemia de VIH, el tratamiento es controversial y la progresión a complicaciones como la neurosífilis se ha reportado en aumento.<sup>39</sup>

En estudios recientes, como el realizado entre las universidades de Filadelfia, Brooklyn, Pennsylvania, y el Hospital Johns Hopkins<sup>40</sup> el cual fue multicéntrico aleatorio y prospectivo, en donde se observó que el número de úlceras genitales es más frecuente en pacientes con coinfección por VIH, que no existen diferencias clínicas ni serológicas al momento de diagnosticar sífilis secundaria en pacientes con VIH y sin VIH, El secundarismo sifilítico es más frecuente en hombres que en mujeres, y que las manifestaciones de neurosífilis son más aparentes en presencia de sífilis secundaria, incluso que en la primaria y la sífilis latente.

En Italia en el Hospital de Genoa, y su departamento de neurología, Nicoll y Hamer<sup>42</sup> reportaron la prevalencia de neurosífilis en una población total de 9410 pacientes, de los cuales 195 fueron positivos por VDRL Y FTA para sífilis, 67 cumplieron criterios para neurosífilis, 19 pacientes fueron negativos para FTA por lo que neurosífilis fue improbable, 21 pacientes tuvieron neurosífilis probable porque el VDRL fue negativo, y 27 pacientes tuvieron neurosífilis definida por pruebas de laboratorio positivas en LCR.

De los 48 sujetos con Neurosífilis probable o definida. 48 fueron hombres y la media de edad fue de 59.2 años, y tres pacientes se encontraban en la etapa primaria de la infección. Once de los sujetos se presentaban con sintomatología meningovascular, ocho con paresia general, 2 con tabes dorsales y dos con meningitis aguda, dos con sintomatología ocular, seis asintomáticos y 15 con síntomas inespecíficos.

En el LCR, la cuenta de células fue de 5 mm<sup>3</sup> en 27 pacientes, las proteínas fueron mayor de 0.5 g/l en 28 pacientes, y el índice de IgG fue de 0.8 en 27 pacientes.

En el instituto Boltzmann de Viena<sup>43</sup> en un estudio prospectivo, realizado en 1996, se realizó prueba de VDRL en LCR, a 124 pacientes con serodiagnóstico de VIH, de los cuales 73 pacientes tenían diagnóstico de sífilis con VDRL Y FTA sérico, y 51 con datos clínico de neurosífilis, se observó que el 27% tenían diagnóstico de neurosífilis, emitido por VDRL en LCR positivo, con 94% de especificidad, y 87% de sensibilidad.

En el hospital central Patrik Clements de Londres,<sup>44</sup> se realizó un estudio retrospectivo, de diciembre de 1990 a Noviembre de 1995, a 172 pacientes con diagnóstico de VIH y sífilis por VDRL y FTA ABS positivo en suero, 101 hombres y 71 mujeres, de los cuales se encontró alteraciones neurológicas y psiquiátricas en 27 pacientes (12 mujeres y 15 hombres) realizando investigación de LCR a 20 de ellos (6 mujeres, 14 hombres), obteniéndose con la historia clínica análisis de LCR con RPR, FTA y cuenta de leucocitos, en 10 pacientes (2 hombres, 8 mujeres) fueron diagnosticados con neurosífilis, y 17 con patologías no asociadas a sífilis, de 7 pacientes con diagnóstico de neurosífilis, uno tubo FTA ABS , proteínas elevadas y pleocitosis en LCR, 1 paciente tubo RPR, FTA y proteínas elevadas en LCR, tres casos sólo cursaron con proteínas elevadas, y un caso cursó solo con pleocitosis, de los 10 casos nueve recibieron tratamiento adecuado, y un sólo caso requirió de seguimiento para tratamiento.

El grupo Alemán de estudio para SIDA,<sup>45</sup> realizó un estudio retrospectivo y multicéntrico en búsqueda de sífilis activa, realizado en 11368 pacientes infectados de VIH, de los cuales 151 fueron diagnosticados con sífilis, 93% mujeres, 79% homosexual o bisexuales y 6% con exposición a drogas IV, de los 151 paciente a 17.2% fueron diagnosticados con sífilis primaria, sífilis maculopapular secundaria en 29.1%, sífilis ulcerativa secundaria en 7.3% y neurosífilis en 16.6% de los casos, sífilis latente seguida de manifestaciones clínicas y alteraciones serológicas en 25.2% de los casos, en donde los autores concluyen que la

punción lumbar debe ser un procedimiento de rutina en los pacientes con seropositividad para VIH y coinfección de sífilis.

En la Universidad de Washington,<sup>46</sup> en el departamento de neurología, se realizó un estudio de casos y controles en búsqueda de alternativas para el diagnóstico de neurosífilis, en pacientes infectados con VIH, con 47 pacientes positivos para VIH y sífilis como casos y 26 pacientes con VIH sin serología positiva para sífilis como controles, definiendo como neurosífilis VDRL reactivo en LCR, obteniendo como resultados que las pruebas de FTA-ABS, FTA en LCR, fueron 100% sensibles para el diagnóstico de neurosífilis, la elevación de células B en fresco y crioprecipitado simple en LCR fue sensible (100%) pero no específica (45%) en las pruebas de LCR, el resultado de la prueba de FTA ABS y el porcentaje de pleocitosis en LCR, se presentó en conjunto en 16% de los casos con ausencia de reactividad para VDRL en LCR, de los pacientes diagnosticados con neurosífilis y en 26% de los pacientes que no cursaban con neurosífilis. Concluyendo que cuando el VDRL en LCR es no reactivo y el porcentaje de células B, puede excluir o establecer el diagnóstico de neurosífilis.

En cuanto al serodiagnóstico de neurosífilis existen pruebas que se han comprobado que tienen mayor sensibilidad y especificidad relacionadas a las previamente mencionadas, en Viena<sup>47</sup> se examinaron a 140 pacientes con VIH positivo y se realizó VDRL en LCR, FTA-ABS (fluorescent treponemal antibody absorption), MHA-TP (microhaemagglutination assay with Treponema pallidum antigen). ItpA (Intratecally produced T. pallidum Antigen) en suero y en LCR, realizando también albúmina, IgG y cuenta de células en LCR, los pacientes examinados fueron 60 pacientes con neurosífilis activa y 54 pacientes con historia de sífilis y quienes persistían con resultados positivos en suero de MHA-TP.

La especificidad y sensibilidad de la prueba TPHA fue del 100% y 98% respectivamente, del ITpA fue de 42.6% y 90%, la prueba de VDRL en LCR fue positiva en 55 de 60 casos (91.7%) de los pacientes con neurosífilis y fue negativa en todos los controles, los títulos de TPHA en LCR fueron tan altos como 1:320 y fueron observados en 59 de 60 pacientes(98.3%) de los pacientes con neurosífilis y fueron negativos en todos los pacientes del grupo control.

Estudio	No.	VDRL	FTA	VDRL	FTA
	Pacientes	sérico	sérico	LCR	LCR
Italia	9410	195	195	27	27
Viena	124	73	73	15	15
Londres	172	172	172	10	10
Alemania	11368	151	151	22	22
Washington	70	47	47	6	6

**Tabla 1.** Reporte de estudios de casos positivos para sífilis y neurosífilis de acuerdo a los diferentes estudios a nivel mundial.

## **PROTOCOLO DE INVEGACION.**

### **UNIDAD MEDICA**

Hospital regional "General Ignacio Zaragoza" (HRGIZ) Del Instituto de seguridad y servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE)

### **TITULO**

Frecuencia de Lues latente y Neurolues en infección por el Virus de Inmunodeficiencia humana y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH-SIDA).

### **INVESTIGADOR RESPONSABLE.**

Dr. Héctor Hugo Rojas Carranco.

### **INVESTIGADORES ASOCIADOS.**

Dr. Bulmaro Manjarrez Téllez

### **PARA PRESENTAR:**

Foros médicos pertinentes.

### **PARA PUBLICACION.**

Revistas médicas nacionales indexadas y revistas médicas internacionales.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

En la actualidad, se desconoce si la infección de VIH ha cambiado la historia natural de la infección por sífilis o viceversa, entre las teorías existentes, se refiere que una u otra patologías pueden ser la puerta de entrada de una o ambas enfermedades así como la progresión a sus formas crónicas y complicaciones más severas y la dificultad de establecer el diagnóstico en forma temprana conlleva a tasas de morbilidad y mortalidad altas, además de existir controversias en cuanto a el tratamiento adecuado de las complicaciones. En nuestro país solo existen reportes de casos, pero no datos de frecuencia de sífilis, En cuanto al tratamiento se desconoce en nuestro país su efectividad y el porque de su progresión a complicaciones como la neurosífilis, del cual se ha informado un aumento en la literatura universal. Por lo que es de interés para la comunidad médica general contar con una base de datos que describa la frecuencia del número de casos en nuestra población, esto nos permitirá conocer el problema más a fondo, y tratar a tiempo estos pacientes para evitar mayor mortalidad.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

**¿Será que la frecuencia de Lues y Neurlues es mayor en población por VIH que recibe asistencia medica en el HRG Ignacio Zaragoza?**

## **HIPOTESIS.**

Con base al objetivo de la investigación, el diseño del presente estudio es de carácter exploratorio, descriptivo, por lo que no se incluye en este diseño.

## **OBJETIVO.**

Determinar la frecuencia de Lues latente y de Neurolues en sujetos con infección por VIH/SIDA mediante pruebas no treponémicas y treponémicas en HRGIZ.

## **JUSTIFICACION.**

La asociación que existe entre sífilis y VIH-SIDA, y las estadísticas que muestran un incremento en la incidencia clínica de la sífilis y neurosífilis entre los pacientes con infección por VIH, ha promovido un mayor interés médico orientado a la investigación de sus aspectos epidemiológicos, clínicos y paraclínicos, Además la disfunción progresiva del sistema inmunológico en los pacientes infectados por VIH/SIDA parece predisponer a la infección por sífilis. La presentación de Lues y Neurolues con manifestaciones atípicas y por lo general es agresiva o rápida que entre las personas que no están infectadas por VIH.

La necesidad de conocer en el ámbito local la frecuencia y características de los casos de sífilis asintomática y neurosífilis asociadas con la infección por VIH/SIDA para brindarles tratamiento oportuno, capaz de evitar complicaciones funestas en un fondo desfavorable. Las implicaciones de su conocimiento contribuirán también al mejor abordaje epidemiológico o preventivo de ambas condiciones en nuestra población.

**TIPO DE ESTUDIO:**

Transversal

**GRUPO DE ESTUDIO.**

Casos de VIH/SIDA, derechohabientes del ISSSTE, atendidos en la clínica de VIH/SIDA del HRGIZ que cuenten con expediente clínico completo.

**TAMAÑO DE LA MUESTRA:**

No es necesario realizar cálculos de tamaño de muestra porque se tomará a toda la población con VIH SIDA del HRGIZ que cuente con expediente clínico completo recordando que este es un estudio exploratorio, y no tenemos datos de prevalencia en nuestra unidad.

**CRITERIOS DE INCLUSION.**

- Pacientes portadores de infección por VIH SIDA, confirmada por ELISA y Western Blot, estratificados en las 3 etapas y subetapas de los CDC
- De ambos sexos
- Edad mayor de 16 años
- Derechohabientes ISSSTE y atendidos en HRGIZ con expediente clínico completo
- Que acepten someterse bajo consentimiento informado
- Pruebas treponémicas y no treponémicas suero y LCR.
- Embarazadas.

### **CRITERIOS DE EXCLUSION.**

- Pacientes con VIH-SIDA con atención temporal o transitoria en el HRIZ cuyo centro de atención corresponda a otras unidades médicas.
- Que no quieran participar en el estudio.
- Fallecimiento durante el estudio
- Expediente clínico incompleto

### **CRITERIOS DE ELIMINACION.**

- Pacientes sin expediente clínico por pérdida de vigencia como derechohabientes o por cambio de adscripción.
- Sujetos con expediente clínico incompleto.
- Casos que no hayan completado los estudios respectivos por contraindicación médica (hipertensión endocraneana por ejemplo) o por rechazo posterior a someterse a la secuencia de estudios que les corresponda.
- Fallecidos previa a la realización de las pruebas treponémicas y no treponémicas.

### **ANALISIS DE DATOS Y METODOS.**

Se realizará estadística descriptiva, con cálculo de medidas de resumen y de tendencia central para las variables cuantitativas y proporciones para las variables cualitativas.

### **RECURSOS.**

De los recursos humanos:

- Personal médico y paramédico.
- Personal de enfermería.

De los recursos logísticos.

- 1000 hojas tamaño carta de color blanco.
- 10 lapiceros de tinta negra.
- 1 computadora Compaq presario 700 pentium IV 2.8 Mhz.
- 1 impresora de tinta marca Canon modelo BJC 250.
- 10 discos Sony de 3.5.
- 5 discos compactos Sony.

Del material de laboratorio.

- 1000 tubos de ensayo de 5 ml
- 50 agujas para punción lumbar marca INTRACAT 20 y 25 de 38 mm de largo.
- 1000 jeringas de 5 ml
- 100 agujas de 5 mm estándar.
- 5 frascos de anestésico local Xilocaina sin epinefrina al 2%
- 1000 pares de guantes de látex desechables estériles.
- Material para asepsia y antisepsia.
- 1000 portaobjetos.
- 1000 placas de vidrio específicos para VDRL.
- Centrífuga marca HEMLE Z2380 de 3000 a 5000 rpm.
- Baño María con termómetro marca CRAF.
- Microscopio de campo oscuro y de luz marca ZEISS modelo 9904-42.
- Reactivo para VDRL in vitro BIO RAP.
- Reactivo específico para FTA IgG- IgM BIO RAP.

**FINANCIAMIENTO:**

El propio de los investigadores y del ISSSTE.

**ASPECTOS ETICOS:**

Este protocolo se encuentra en apego a los principios de Helsinki y la Ley General de Salud en Materia de Investigación para seres humanos, tiene de acuerdo a esta un riesgo mayor al mínimo ya que se realizan procedimientos como punción lumbar.

Se informará a los participantes del estudio, sobre los objetivos del mismo, y los beneficios que puede dar el estudio, para el tratamiento de su enfermo, así como enterarlos que pueden no aceptar el estudio en cualquier momento sin repercutir en su atención .

**DESCRIPCION DE LOS PROCEDIMIENTOS:**

Se realizó prueba de VDRL y FTA sérico al total de 317 pacientes incluidos en el estudio, de los cuales los que obtuvieron un resultado positivo fueron sometidos a punción lumbar y determinación de VDRL y FTA en LCR para describir la frecuencia de neurosífilis.

**Prueba de VDRL:**

Se obtiene una muestra sanguínea de 5 ml. de los pacientes, se coloca en un tubo de ensayo limpio, seco de 10 ml sin anticoagulante, se somete a centrifugación a 3000 rpm. Por 5 minutos. Se colocan unas gotas de suero sobre un portaobjetos de vidrio y se agrega suero inactivado por calor al antígeno. Se somete a rotación por 4 minutos a temperatura ambiente y se lee la prueba al microscopio; si existe aglutinación es suero reactivo.

### **Prueba de FTA ABS:**

La realización del antígeno que consiste en una suspensión de treponemas muertos procedentes de conejos infectados. Colocando una parte alícuota de microorganismo sobre un portaobjetos y se deja secar al aire. El suero (3ml) calentado que va ser estudiado es diluido en un disolvente, consistente en un extracto de treponemas cultivables no patógenos a fin de eliminar reacciones inespecíficas y es añadido al portaobjetos, tras una incubación y lavado se examina al microscopio de fluorescencia, los sueros con anticuerpos teñirán a las espiroquetas dando origen a la fluorescencia considerándose una prueba positiva.

Se realizará punción lumbar a todos los pacientes que presenten VDRL o FTA positivo en suero, lo que incluirá el siguiente material:

1. Aguja número 20 y 25 de 38 mm de largo.
2. Aguja para punción lumbar número 20 y 22.
3. Tubos de ensayo estériles para recolección de muestra y cultivo.
4. Un anestésico local inyectable (Xilocaina 1% sin epinefrina)
5. Material para la preparación de la piel (isodine y gasas)
6. Guantes estériles.

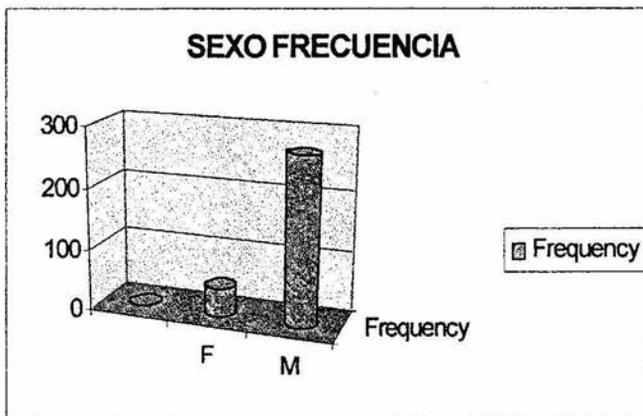
La punción lumbar no se realizará en aquellos pacientes que tengan la sospecha clínica de cursar con hipertensión endocraneana o alguna contraindicación para la misma.

Técnica:

1. Coloque al paciente en decúbito lateral con las extremidades inferiores y el cuello flexionado.
2. Prepare la piel de la región lumbar(limpieza con isodine espumas)
3. Coloque 1 cc. De anestesia local en la región. A continuación infiltrará el espacio entre la tercera y cuarta vértebra lumbares, o el espacio interespinoso (a la altura de la espina iliaca posterosuperior)
4. Colocar entonces la aguja para punción lumbar perpendicular al plano sagital e inclinado unos 30 grados en dirección cefálica. Al percibir una resistencia cuando atraviesa el ligamento amarillo, en este momento se retira el estilete inferior.
5. Se extraen de 5 a 8 ml de LCR.
6. Se realizan pruebas de VDRL y FTA ABS al LCR

## ANALISIS DE LOS RESULTADOS

Se realizaron pruebas de acuerdo a los criterios de inclusión a un total de 315 (100%) pacientes, seropositivos VIH, por ambos métodos, ELISA y Western Blot, que fueron incluidos en el estudio, de los cuales 45 (14.2%) son de sexo femenino, 270 (85.2%) corresponden al sexo masculino y 2 (0.6%) no se realizaron las pruebas, ambos del sexo masculino por lo que fueron excluidos del estudio. Como lo muestra la gráfica no. 1



Gráfica no1. Distribución de frecuencia por sexo.

Sexo	Frecuencia	%
F	45	14.2
M	270	85.2
Total	315	100

**Tabla no. 2** Distribución de frecuencia por sexo.

A los pacientes incluidos en el estudio se les realizo pruebas de conteo de CD4 y carga viral séricos, para estatificarlos de acuerdo a la clasificación de los CDC encontrando que 63 (19.9%) se encontraban en estadio C, en estadio B se encontraron a 120 (3.7%) del total de los pacientes, y finalmente en estadio A, a 59 pacientes que corresponde al 18.6% como lo muestra la tabla de recuadro inferior.

**Tabla no.3.**Menos de 200 linfocitos TCD4+

estadio	Frecuencia	Porcentaje
	254	80.1
C	63	19.9
Total	317	100.0

**Tabla no.4.**201 a 499 linfocitos TCD4+

estadio	Frecuencia	Porcentaje
	197	62.1
b	120	37.9
Total	317	100.0

**Tabla no.5.**Más 500 linfocitos TCD4+

Estadio	Frecuencia	Porcentaje
	258	81.4
A	59	18.6
Total	317	100.0

En cuanto al conteo de carga viral se obtuvo que 201 (63.4%) se encontraban con cifras de carga viral de 50 a 100 mil copias/mm<sup>3</sup>, 29 (9.1%) de los pacientes se encontraba con rangos de 100 mil copias/mm<sup>3</sup>, y del rango de mayor de 750 mil copias solamente se registro un paciente, como lo muestran las tablas del borde inferior.

**Tabla no.6.**50 a 100 mil copias/mm<sup>3</sup> de carga viral

	Frecuencia	Porcentaje
	116	36.6
casos	201	63.4
Total	317	100.0

**Tabla no.7.**Más de 100 mil copias/mm<sup>3</sup> de carga viral

	Frecuencia	Porcentaje
	288	90.9
	29	9.1
Total	317	100.0

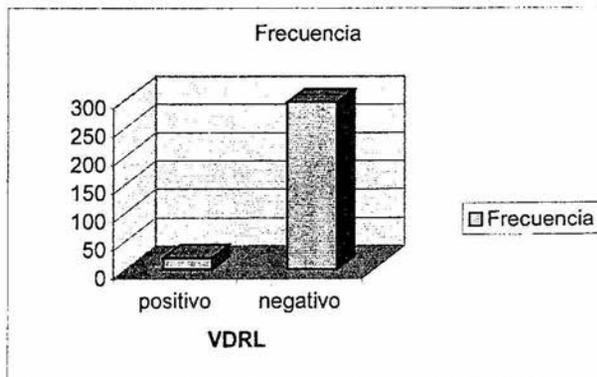
**Tabla no.8** 750 mil copias/mm3 de carga viral

	Frecuencia	Porcentaje
	316	99.7
	1	.3
Total	317	100.0

Se realizaron un total de 315(100%) prueba de VDRL, de las cuales resultaron ser negativas 295 (93%), VDRL+ 20 (36.3%) pruebas, como lo muestra la tabla no 2.

VDRL	Frecuencia	%
Positivo	20	6.3
Negativo	295	93.7
Total	315	100.0

**Tabla No. 9** Frecuencia de VDRL positivo y negativo en suero.

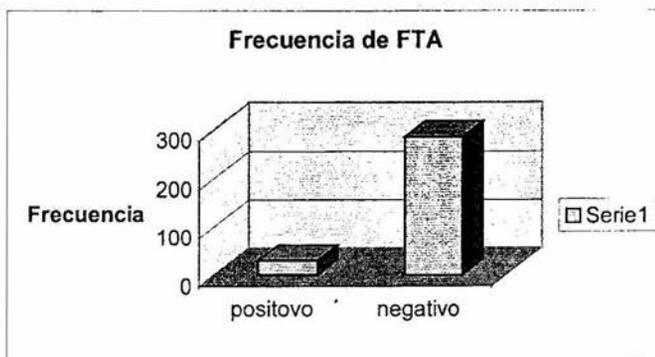


**Gráfica No. 1** Frecuencia de VDRL positivo y negativo.

En cuanto a la prueba de FTA sérico se realizaron 315 muestras, de las cuales se obtuvieron 30 muestras positivas, correspondientes a 9.5%, 285 fueron negativas correspondientes a 90.5% como lo muestra la tabla no. 3

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje
Positivo	30	9.5	9.5
Negativo	285	90.5	90.5
Total	315	100.0	100.0

**Tabla no. 10** frecuencia de FTA sérico.

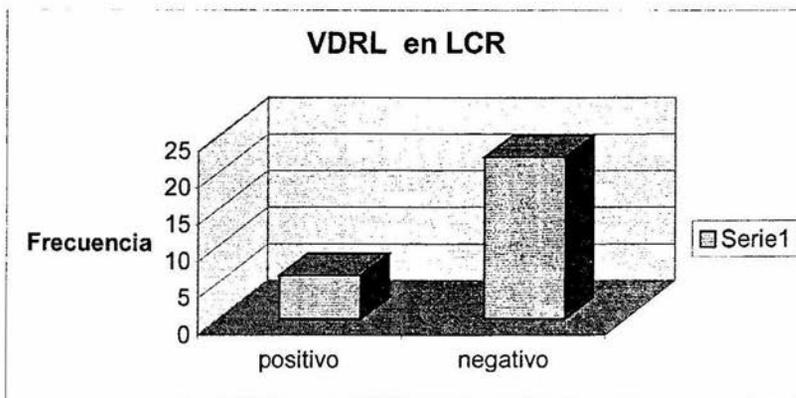


**Gráfica no 3.** Frecuencia de FTA sérico.

A todos los pacientes con VDRL o FTA positivo se realizo punción lumbar, se realizaron un total de 30 punciones, obteniendo para VDRL positivo a 6 pacientes correspondientes al 1.9%, fueron negativas 24 muestras (7.6%) como se muestra en la tabla no 4.

	Frecuencia	Porcentaje
positivo	6	1.9
negativo	24	7.6
Total	30	9.5
Faltantes	287	91.1
	315	100.0

**Tabla no 11.** Frecuencia de VDRL en LCR.

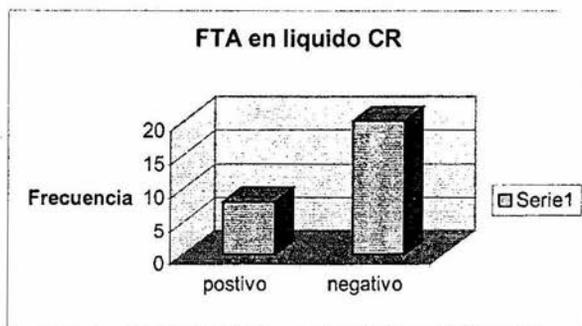


**Gráfica no 5.** Frecuencia de VDRL en LCR.

Se realizó prueba de FTA en LCR a un total de 30 pacientes, de los cuales se registraron 8 positivos correspondientes al 2.5%, 20 negativos correspondientes al 6.3% como lo muestra la tabla no. 5.

	Frecuencia	Porcentaje
Positivo	8	2.5
negativo	20	6.3
Total	28	8.9
Faltantes	287	91.1
	315	100.0

**Tabla no. 13** Frecuencia de FTA en LCR.



**Gráfica no 6.** Frecuencia de FTA en LCR.

Los pacientes que fueron diagnosticados con sífilis asintomática se reportaron en 27 (8.6%) de los casos, durante el estudio se encontraron a 3 (0.9%) casos de sífilis secundaria, los tres reportados en hombres y los tres cursaron con rash cutáneo como manifestación primaria.

De los 30 pacientes que son diagnosticados con sífilis 8 (2.5%) se encontraban con CD4 menor de 200 cs/mm<sup>3</sup> todos del sexo masculino, 21(6.3%) se encontraban con conteo de CD4 de entre 201 y 499 cs/mm<sup>3</sup>, 17(4.5%) eran hombres y 4 (1.2%) eran mujeres y con cifras de CD4 por arriba de 500 cs/mm<sup>3</sup> se encontraron a 5 (1.5%) pacientes, 4 (1.2%) del sexo masculino y 1(0.3%) del sexo femenino.

La carga viral se detecto que 8 (2.5%) pacientes se encontraba entre 50 a 100 mil copias/mm<sup>3</sup>, 21(6.3%) se encontraba en rangos de mas de 100 mil copias/mm<sup>3</sup> y 1 (0.3%) se encontraba en rangos de más de 750 mil copias/mm<sup>3</sup>.

En cuanto a los pacientes con diagnóstico de neurosífilis los 8 (2.5%) se encontraron en hombres, y con carga viral de entre 100 mil a 750 mil copias/mm<sup>3</sup>.

Fueron Atendidos 315 pacientes, de los cuales la edad mínima registrada fue de 17 años, y la edad máxima de registro es de 74 años, con un promedio de 41 años.

Media de edad					
Promedio	N	Mínimo	Máximo	Media	D.S
Edad	315	17	74	41.98	10.379

**Tabla No. 12** distribución por edad promedio.

Se obtuvieron variables de asociación a través de correlación de Spearman entre FTA sérico y FTA de LCR, obteniéndose un valor de uno que es francamente positivo y demuestra que existe asociación entre ambas pruebas como lo muestra la tabla no. 7.

		FTA Suero	FTA LCR
FTA suero	C. Spearman	1	-.037
	Sig. (2-tailed)		.854
	N	315	28
FTA LCR	C. Spearman	-.037	13
	Sig. (2-tailed)	.854	
	N	28	28

**Tabla no.13** Correlación de Spearman entre FTA sérico y FTA LCR.

## DISCUSIÓN.

El presente estudio, demuestra que la frecuencia de sífilis, sífilis latente y neurosífilis tiene un índice similar en los pacientes con VIH SIDA, comparable a los estudios de reporte mundial, sin embargo cabe recalcar, que es importante conocer el estadio en que se encuentra el paciente de acuerdo a la clasificación de los CDC para la infección de VIH, porque se ha informado que la disminución en la cantidad de células CD4 predispone a la progresión de la sífilis y esta a su vez se relaciona con progresión de la infección por VIH, esto también apoya que la asociación de ambas entidades cambia la historia natural de la sífilis y existe incluso puede tener menor respuesta al tratamiento antirretroviral, de estas aseveraciones es imprescindible mencionar la vital importancia para realizar un diagnóstico clínico y serológico oportuno, así como una adecuada interpretación de los mismos.

De esta investigación se obtuvieron 30 (9.5%) pruebas de FTA y VDRL 20 (6.3%) sérico positivas para el diagnóstico de sífilis, de las cuales 26 (7.5%) de las 30 pruebas realizadas de FTA sérico fueron positivas en hombres y solo 4 (1.2%) fueron positivas en mujeres, esto debido a que nuestra población es predominantemente de sexo masculino y con preferencia sexual de tipo homosexual, donde sus cargas virales fueron de 100 mil copias /mm<sup>3</sup> o más. De estas punciones lumbares realizadas 8 (2.5%) pacientes se diagnosticaron como neurosífilis por FTA y VDRL positivos 6 (1.9%).

Es sobresaliente es que la neurosífilis fue ubicada en estadios avanzados de inmunosupresión (C), en tanto que los pacientes con sífilis latente se encontraron en estadio B y un número menor con células TCD4+ arriba de 500 mm<sup>3</sup>.

Se presentaron tres casos con datos de secundarismo sífilítico, que como manifestación primaria fue rash cutáneo y dos de ellos también resultaron positivos a las pruebas en LCR, por lo manejo como neurosífilis.

Hacemos notar que a todo los casos con VIH y pruebas treponémica o no treponémica, positivas, se les debe realizar punción lumbar, esto necesario por el alto riesgo neurosífilis en todo los pacientes con inmunocompromiso, porque se traduce como una gran asociación entre la presencia de FTA positivo en LCR y FTA positivo en suero.

No obstante los resultados no fueron tan satisfactorios para la prueba no treponémica, ya que con esta solo se obtuvo 6.3 % de los casos y 1.9 % en LCR, esto hace notar que se pueden obtener datos falsos positivos en cuanto a la prueba de VDRL sérico, debido probablemente a la poca reactividad que presenta el paciente por el severo inmunocompromiso en el que se encontraban; por lo que se debe acompañar siempre de una prueba treponémica que tiene mayor sensibilidad y especificidad. Además del estudio bioquímico completo del LCR. Donde no observamos cambios comparados con la literatura universal.

Todos los pacientes recibieron tratamiento convencional a base de penicilina benzatínica y Cristalina en los casos de neurosífilis.

Esto demuestra que en nuestra población existe una alta tasa de frecuencia de sífilis en diferentes estadios en relación con pacientes que presentan inmunocompromiso por VIH/SIDA y que comparado con las fuentes universales es mayor, probablemente por el tipo de características que presentan los pacientes y el nivel socioeconómico, reflejo de nuestro país. Esto debe abrir nuevas líneas de investigación en las que se trate de resolver el presente aumento de esta entidad nosológica de alta morbilidad y mortalidad dando una

explicación de progresión a etapas avanzadas de ambas enfermedades y cual de ambas es predisponente para la otra.

## CONCLUSIONES.

-Nuestro estudio informa de una frecuencia de sífilis en la población con VIH/SIDA de 9.52 % (30 casos); de estos 8 (2.4%) se estableció diagnóstico de Neurosífilis y de los cuales tres presentaron manifestación cutánea como sintomatología primaria. Los 22 (6.9%) pacientes restantes fueron diagnosticados como sífilis latente. Esto revela una alta tasa de sífilis en la población VIH/SIDA.

-Con una proporción de 3:1 a favor del sexo masculino, principalmente en homosexuales con promedio de edad de 41.3 años.

-Los casos de sífilis tardía (Neurosífilis) correlacionaron con enfermedad avanzada por VIH, en presencia de un deterioro inmunológico menor de 200 células/mm<sup>3</sup> de linfocitos TCD4+ y cargas virales mayores de 100,000 copias/mm<sup>3</sup>.

-En caso de Lues latente fueron más observadas cuentas linfocitarias de mayor de 200 células/mm<sup>3</sup> y cargas virales menores a 100,000. Esto concluye que entre mayor deterioro inmune mayor la predisposición a presentar la enfermedad en etapas tardías.

También se estableció que es necesario en todos los pacientes con VIH/SIDA se realice una prueba treponémica (FTA-ABS, ELISA, MHA-TP), como escrutinio en la enfermedad debido a la baja respuesta que presentan la pruebas no treponémicas (VDRL) que son reagentes no específicas y que en pacientes anérgicos la respuesta inmunológica es diferente; observamos el VDRL sérico fue negativo en 10 pacientes y que fueron identificados por pruebas treponémicas.

Nuestro estudio evidencia que existe falsos negativos para la prueba de VDRL en LCR, ya que solo dos de los pacientes con FTA+ en LCR fueron negativos para la prueba no treponémica, por lo que es necesario confirmar el diagnóstico con pruebas treponémicas específicas.

En necesario que a todos los pacientes con seropositivos a VIH, independientemente del estadio del CDC, y que tengan positividad de alguna prueba treponémica y no treponémica, se les realicé punción lumbar. Ya que en muchos de los casos esta puede no tener manifestaciones neurológicas o de presentación atípica.

En cuanto al diagnóstico serológico debe de contar con pruebas treponémicas más específicas y sensibles en el caso de que exista sospecha de falsos positivos o falsos negativos, sin embargo nuestro estudio demuestra que la prueba de FTA en LCR es suficiente para realizar en diagnóstico de neurosífilis. Dad la alta correlación que existen entre la positividad del suero y la positividad del LCR.

Se debe de tomar en cuenta el estadio clínico en que se encuentra el paciente con VIH SIDA, de acuerdo a la clasificación de los CDC, puesto se observamos que la historia natural de la sífilis se modifica, y que entre mayor sea el grado de deterioro inmunológico del paciente, mayor serán las complicaciones que presente, es decir que pueda encontrarse con sífilis secundaria y terciaria y las manifestaciones de la presentación de estas condiciones clínicas no sean las referidas en pacientes inmunocompetentes. Esto también debido probablemente por el tipo de población y el nivel socioeconómico, reflejo de nuestro país.

Con esto debe ser una nueva líneas de investigación en la que se trate de resolver el presente aumento de esta entidad nosológica pueda explicar de progresión a etapas avanzadas de ambas enfermedades y cual de ambas es predisponerte para la otra.

## BIBLIOGRAFIA.

- <sup>1</sup> Barker BJ, Armelagos GJ: The origin and antiquity of syphilis paleopathological diagnosis and interpretation: *Current Anthropology* 1992;29:703.
- <sup>2</sup> Manguson HJ, Thomas EW, Olansky S. Et al: Inoculation syphilis in Human volunteers; *Medicine* 1956;35:33-39.
- <sup>3</sup> Hook EW III, Marra CM: Acquired syphilis in adults. *N England J Med* 1992; 326:160.
- <sup>4</sup> Center for Disease Control and Prevention: Summary of notifiable diseases, US 1993; 41:1.
- <sup>5</sup> Webster LA, Berman SM, Surveillance for gonorrhea and primary and secondary syphilis among adolescents, US, 1981-1991. *MMWR CDC surveill Summ* 1993; 42:1.
- <sup>6</sup> Webster LA, Rolfs, RT: Surveillance for primary and secondary syphilis, US, 1991. *MMWR CDC Surveill Summ* 1993;42:13.
- <sup>7</sup> Webster LA, Rolfs RT, Nakashima AK, et al: Regional and temporal trends in the surveillance of syphilis, US, 1986-1990. *MMWR CDC surveill Summ* 1993; 40:29.
- <sup>8</sup> Finelli L, Budd, J, Spitalny KC, Early syphilis: relationships to sex, drugs, and changes in high-risk behavior from 1987-1990. *Sex transm Dis* 1991; 220:29.
- <sup>9</sup> Ernest AA, Martin DH, High syphilis rates among cocaine abusers identified in an emergency department. *Sex Transm Dis* 1996; 20:89.
- <sup>10</sup> Dunn RA, Webster LA, Nakashima AK: Surveillance for geographic and secular trends in congenital syphilis, US, 1983-1991. *MMRW CDC Surveill Summ* 1993;42:59.
- <sup>11</sup> Thomas DD, Navab M, Haake DA. Et al, *Treponema pallidum* invades intracellular junctions of endothelial cell monolayers. *Proc Natl Acad Sci US* 1988; 85:3608.
- <sup>13</sup> Clark EG, Danbolt N: The Oslo study untreated syphilis: and epidemiologic investigation of the natural course of the syphilis infection based on a re-study of the Boeck-bruusgaard material. *Med clin North Am* 1964;48:613.
- <sup>14</sup> Gjestland T: The Oslo study of untreated syphilis: and epidemiology investigation of the natural course of the syphilitic infection based upon a re-study of the Boeck-Bruusgaard material. *Acta Derm Venereol* 35 suppl 1955; 34:11.

- 
- <sup>15</sup> Rockwell DH, Yobs AR, Moore MB Jr. The Tuskegee study of untreated syphilis: the 30<sup>th</sup> year observation. *Arch Intern Med.*1964; 114:792.
- <sup>16</sup> Cripps DJ, Curtis AC, Syphilis maligna praecox: syphilis of the great epidemic, and historical review. *Arch Intern Med* 1967; 119:411.
- <sup>17</sup> Lejman K, Starzycki Z. Syphilis maligna praecox. A case report. *Br J Vener Dis* 1998 ; 48:194.
- <sup>18</sup> Nicoll A, Haners F.: Are trends in HIV, gonorrhoea, and syphilis worsening in western Europe. *BJM* 2002; 1:1324-1327.
- <sup>19</sup> Willcox RR, Goodwin PG, Nerves D, et al. Nervous deafness in early syphilis. *Br J Vener* 2001; 47:401.
- <sup>20</sup> Gleinch LL, Linstrom CJ, Kimmelman CP: otosyphilis a diagnostic and therapeutic dilemma. *Laryngoscope* 1998; 102:1255.
- <sup>21</sup> Weinstein JM, Lexow SS, Ho P, et al: Acute syphilitic optic neuritis. *Arch Ophthalmol* 1992; 1:99-1392.
- <sup>22</sup> Barker AL, Kaplan MM, Wolfe HJ, et al: liver disease associated with early syphilis. *N Engl J Med* 2001; 284:1422.
- <sup>23</sup> O Regans S, Fong JSC, de Chadarévia-J-P et al: Treponemal antigens in congenital and acquired syphilitic nephritis: demonstrations for immunofluorescence studies. *Ann Intern Med* 1996; 85:325.
- <sup>24</sup> Kastner RJ, Malone JL, Decker CF: Syphilitic osteitis in an patient with secondary syphilis and concurrent HIV infections. *Clin Infect Dis* 2000; 18:250.
- <sup>25</sup> Hooshmand H, Escobar MR, Kopf SW: Neurosyphilis, study of 241 patients, *JAMA*, 1998; 219:726.
- <sup>26</sup> Simon RP, Neurosyphilis, *Arch Neurol* 1995; 42:606-620.
- <sup>27</sup> Holland BA, Perrett LV, Mills CM, et al: Meningovascular Syphilis: CT and MR findings. *Radiology*, 1996; 158:439.
- <sup>28</sup> Tsai FY, Schilp AO, Leo SJ, Angiographic findings with an intracranial gumma. *Neuroradiology* 1997; 13:1-18.
- <sup>29</sup> Reyes MP, Hunt N, Ostrea EM Jr, et al. Maternal congenital syphilis in a large tertiary-care urban hospital. *Clin Infect Dis*, 1999; 17:1041.
- <sup>30</sup> Rommanowski B, Sutherland R, Fick GH, et al: serologic response to treatment of infectious syphilis *Ann Intern Med*, 2001; 114:1005.

- <sup>31</sup>Jurado RL, Campbell J, Martin PD: Prozone Phenomenon in secondary syphilis. Arch Intern Med 1998;153:2496.
- <sup>32</sup>Kraus SJ, Haserick JR, Lantz MA. Fluorescent treponema antibody absorption test reactions in LES, atypical beading pattern and probable false positive reactions. N Engl Med 1993;316:1569.
- <sup>34</sup>Drugs for sexually transmitted diseases. Med Lett Drugs Ther 2000; 36:1.
- <sup>35</sup>Centers for Diseases Control and Prevention:1998, Sexually transmitted diseases treatment guidelines. MMWR, 1998; 42:27.
- <sup>36</sup>Dowell ME, Ross PG, Musher Dm, et al, Response of latent syphilis of neurosyphilis to ceftriaxone therapy in persons infected with HIV. Am J Med 1998; 93:481.
- <sup>37</sup>Quinn TC, Glasser D, Cannon RO, et al, The association of syphilis with risk of VIH in patients attending sexually transmitted disease N Engl J Med 1998;318:197.
- <sup>38</sup>Tlezak EE, Chiasson MA, Bevier PJ, et al: HIV 1 seroconversion in patients without genital ulcer disease. Ann Intern Med 1993; 119:124-129.
- <sup>39</sup>Dibbern, Donald A. Jr., MD; Ray, Stuart C. MD Recrudescence of Treated Neurosyphilis in a Patient with HIV.[Report] Mayo Clinic Proceedings January 1999; 74(1):53-56.
- <sup>40</sup> Mac Lean, Sumner PhD, Luger Anton Prof MD, Finding Neurosyphilis Without the Venereal Disease Research Laboratory Test. Sexually Transmitted Disease , September-October 1996, 23(5): 392-394.
- <sup>42</sup> Nicoll A. Haners F. Are trends in HIV, gonorrea and syphilis worsening in westwrn Europe BMJ 2002:1324-1327.
- <sup>43</sup> Mac Lean, Sumner PhD, Luger Anton Prof MD, Finding Neurosyphilis Without the Venereal Disease Research Laboratory Test. Sexually Transmitted Disease , September-October 1996, 23(5): 392-394.
- <sup>44</sup> Rodgers, C A; Murphy, S; Diagnosis of neurosyphilis: appraisal of clinical caseload [Article] Genitourinary Medicine, December 1997, 73(6):528-532.
- <sup>45</sup> Schofer, H.; Imhof, M.; Thoma-Greber, E.; Brockmeyer, N. H.; Hartmann, M.; Gerken, G.; Pees, H. W.; Rasokat, H.; Hartmann, H. Sadri, I.; Emminger, C.; Stellbrink, H. J.; Baumgarten, R.; Plettenberg, Active syphilis in HIV infection: a multicentre retrospective survey.[Article] Genitourinary Medicine, June 1996.72(3):176-181.

---

<sup>46</sup> gMarra, C.M. MD; Tantalò, L.C. BS; Maxwell, C.L. MD; Dougherty, K. MT(ASCP); Wood, B. MD, PhD. Alternative cerebrospinal fluid tests to diagnose neurosyphilis in HIV-infected individuals.[Article] *Neurology*. Jul 13 2004; 63(1):85-88.

<sup>47</sup>Luger, A F; Schmidt, B L; Kaulich, MSignificance of laboratory findings for the diagnosis on neurosyphilis.[Article] *International Journal of STD & AIDS*, April 2000; 11(4):224-234.

---

**ANEXO 1.**

Carta de consentimiento informado.

Autorización de procedimiento medico quirúrgico.

De acuerdo al reglamento de la ley general de salud en materia de presentación de servicios de atención médica capítulo IV art. 30-33.

Nombre del paciente \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_ Registro \_\_\_\_\_

La edad del paciente le permite firmar este documento? \_\_\_\_\_

Diagnósticos principales \_\_\_\_\_

Nombre y firma de quien proporciona la información \_\_\_\_\_

Yo \_\_\_\_\_  
En pleno uso de mis facultades mentales entendí satisfactoriamente los procedimientos que se me proponen, enterado de los beneficios que otorgaran para mi salud, así como los riesgos que implica para mi salud y función, doy mi consentimiento en forma voluntaria y por decisión propia.

AUTORIZO.

AUTORIZO.

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

AUTORIZO.

AUTORIZO.

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## ANEXO 2.

### Cronograma de actividades.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
ENE																													
FEB																													
MAR	&	&	&	&	&	&	&	&	&	&	&	&	&	&	&	&	&	&	&	&	&	&	&	&	&	&	&	&	
ABR	&	&	&	&	&	&	&	&	&	&	&	&	&	&	&	&	&	&	&	&	&	&	&	&	&	&	&	&	
MAY	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
JUN	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
JUL	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
AGO	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
SEP	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
OCT											x																		
NOV																													
DIC																													

ENTREGA INICIAL \*

ENTREGA DE CORRECCIONES O

ENTREGA FINA DE TRABAJO DE TESIS ///

ENTREGA PARA TITULACION OPORTUNA x

REALIZACIÓN DE PROYECTO &

RECOLECCION Y ANÁLISIS DE DATOS /

