



Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri"
Departamento de Medicina Interna

**Caracterización clínica y de laboratorio de la
neurosífilis en pacientes seropositivos al VIH del
Instituto "Pedro Kouri" 2008-2018**

Autora:

Dra. Ruddy Estefanía Santana Escalante

Tesis para optar por el Título de Máster en Infectología y
Enfermedades Tropicales.

La Habana 2019



Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri"
Departamento de Medicina Interna

**Caracterización clínica y de laboratorio de la
neurosífilis en pacientes seropositivos al VIH del
Instituto "Pedro Kouri" 2008-2018**

Autora:

Dra. Ruddy Estefanía Santana Escalante

Tutor

Dr. Daniel González Rubio, Dr.C

Asesor:

Lic. Islay Rodríguez González, Dr.C

Tesis para optar por el Título de Máster en Infectología y
Enfermedades Tropicales.

La Habana 2019

"Siempre será motivo de las admiraciones del mundo, y el de sus perennes bendiciones al cielo, ver que una pluma sea intérprete fidelísimo de los pensamientos más escondidos de un hombre"

Eugenio Espejo, médico y científico ecuatoriano.

Agradecimientos

A mis tutores Profe Islay y profe Daniel por brindarme su tiempo y ayuda durante la realización de este trabajo.

Al equipo de trabajo de la sala G, Dr. Miguel, Dr. Jorge Pérez, Nury y Alexer por el apoyo, los conocimientos y la amistad que me brindaron durante mi tiempo de estudio.

A Dr. Liset Gil por todas sus orientaciones durante la realización de la tesis.

Al departamento de archivo y estadística por su colaboración siempre gentil y su tiempo.

A todos los profesores del IPK por brindarme sus conocimientos y a mis compañeros de maestría por su amistad.

A tía Margarita y Nicole por su apoyo incondicional durante estos años, a mi hermana Daniela y mi sobrino Nicolás por su alegría y su amor en los momentos difíciles y sobre todo a mi mamá por ser mi mayor apoyo y la fuerza incondicional que me impulsa a seguir cada día, por sus oraciones y palabras de aliento, no hay palabras que me permitan expresar toda la gratitud que tengo por ti mami.

A todos los que de una u otra forma me ayudaron y compartieron este camino conmigo, muchas gracias.

Dedicatoria

Con mucho cariño e infinita gratitud, dedico este trabajo a mi mamá, la persona más importante de mi vida, porque todos sus esfuerzos me ayudaron a cumplir cada una de mis metas, espero siempre hacerte sentir orgullosa.

La sífilis es una enfermedad de transmisión sexual cuya epidemiología se ha modificado a partir de la difusión mundial del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La neurosífilis es la forma clínica de esta infección con compromiso del SNC. Esta se asocia con distintos síndromes clínicos neurológicos, en especial en inmunocomprometidos. Las manifestaciones clínicas son variadas y esto dificulta el diagnóstico. En este estudio se caracterizó el comportamiento de esta patología a partir de los resultados de LCR positivos para neurosífilis analizados en el LNRE-IPK durante el periodo enero 2008 a diciembre 2018, en pacientes seropositivos al VIH. Fueron parte del estudio un total de 26 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión. EL 42% de los pacientes presentaron un conteo de CD4 por debajo de 200cels/ml, en fase SIDA sin tratamiento regular con TARV 73.%. Todos los pacientes del estudio presentaron neurosífilis sintomática, siendo la cefalea el síntoma más común. EL LCR fue positivo para VDRL en 85%, RPR 50%, y THPA 80%, observándose que estas se relacionaban entre sí. A penas 3 pacientes presentaron otras infecciones del SNC en el curso de la neurosífilis. Este estudio pretende dar a conocer como fue el comportamiento de esta patología en nuestro centro.

Abreviaturas y acrónimos

CD4 (Linfocitos T CD4)

CDC (Centro para el Control y Prevención de Enfermedades)

CV (Carga Viral)

ELISA (de sus siglas en inglés Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay)

EUA (Estados Unidos)

FTA-Abs (de las siglas en inglés Fluorescent Treponemal Antibody Absorption)

HC (Historia Clínica)

HSH (Hombres que tienen sexo con hombres)

IF (Inmunofluorescencia)

ITS (Infecciones de transmisión sexual)

LCR (líquido cefalorraquídeo)

LNRE-IPK (Laboratorio Nacional de Referencia de Espiroquetas- Instituto de

Medicina Tropical Pedro Kouri)

MINSAP (Ministerio de Salud Pública de Cuba)

NS(Neurosífilis)

OMS (Organización Mundial de la Salud)

PCR (reacción en cadena de la polimerasa)

RPR (Reagina plasmática rápida)

SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Humana)

TARV (Tratamiento antirretroviral)

TPHA (de las siglas en inglés Treponema pallidum HemAgglutination)

TPPA (aglutinación de partículas de T. pallidum)

VDRL (de las siglas en inglés Venereal Disease Research Laboratory)

VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana)

2.2.7 Tratamiento	35
2.2.7.1 Reacción de Jarisch-Herxheimer	37
2.2.7.2 Monitorización del tratamiento	37
2.3 Coinfección VIH-neurosífilis	38
Capítulo 3	39
3. Materiales y método	
3.1 Diseño general del estudio.....	39
3.2 Universo, muestra y muestreo	39
3.3 Procedimientos	40
3.4 Recolección de datos.....	40
3.5 Análisis estadístico y presentación de los resultados	41
3.6 Descripción y operacionalización de las variables	42
3.7 Aspectos éticos.....	43
Capítulo 4	44
4. Resultados	
4.1 Caracterización de la infección por VIH/sida	44
4.1.1 Fase de la infección del VIH	44
4.1.2 Relación entre la infección por VIH/sida y neurosífilis	45
4.1.3 Caracterización inmunológica de la infección VIH/ sida	45
4.1.4 Características del TARV	48
4.2 Manifestaciones clínicas	49
4.2.1 Formas clínicas de presentación	49
4.2.2 Manifestaciones clínicas más frecuentes	50
4.3 Evaluación de los resultados de laboratorio y TAC.....	53
4.3.1 Resultados serológicos en suero y LCR	54
4.3.2 Resultados citoquímicos de LCR	53
4.3.3 Resultados imagenológicos.....	53
4.4 Otras infecciones con afectación al SNC en el curso de la NS	54
Capítulo 5	55
5. Discusión.....	55
Capítulo 6	75
Conclusiones.....	75
Recomendaciones.....	76

Bibliografía.....	77
Anexos	90

1. Introducción

La neurosífilis (NS) es la afectación del sistema nervioso central (SNC) por el *Treponema pallidum* en cualquier fase de la sífilis, e incluye tanto las formas sintomáticas como asintomáticas de la infección. Se estima que el 20% de los casos de sífilis primaria presentan invasión al SNC y hasta el 70% de los casos de sífilis secundaria (1). El compromiso del parénquima cerebral, meninges y vasos sanguíneos, se puede presentar en forma aguda y crónica, con manifestaciones inflamatorias y cuadros clínicos que varían según la extensión y el grado de lesión. No existen datos fiables acerca de la incidencia real de la neurosífilis, pero se estima que puede presentarse hasta en el 10% de los afectados por sífilis (2).

La transmisión del *Treponema pallidum* subespecie *pallidum* es principalmente a través de contacto sexual y por vía transplacentaria, pero también puede adquirirse por transfusión de sangre humana contaminada y por inoculación accidental directa (3).

La sífilis puede convertirse en una enfermedad crónica; no obstante, el diagnóstico precoz permite un tratamiento exitoso reduciendo las complicaciones y secuelas de la infección (4).

Las primeras descripciones claras en la literatura médica de pacientes con sífilis datan del siglo XVI, con numerosas epidemias descritas a lo largo de la historia (1). El número de casos notificados en el mundo ha variado en diferentes épocas, llegando a niveles máximos durante la segunda guerra mundial. La aparición de la penicilina y campañas agresivas de diagnóstico y tratamiento lograron que la incidencia disminuyera, logrando niveles considerablemente

más bajos a principios de la década del 80 (2). A partir del año 2000 la incidencia se incrementó notablemente en algunos grupos vulnerables, especialmente en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) que residen en grandes ciudades (3).

Esta patología presenta un aumento progresivo de casos en todo el mundo en la última década, principalmente en HSH que está estrechamente relacionada a la infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). (5) Durante la infección por *T. pallidum*, en pacientes coinfectados con VIH, la carga viral aumenta y el recuento de CD4 disminuye temporalmente (6).

A diferencia del paciente inmunocompetente, la sífilis puede seguir un curso atípico en pacientes viviendo con infección por VIH, con la aparición precoz de manifestaciones terciarias (5). Esta coinfección es frecuente y ambos patógenos tienen una relación sinérgica, la lúes aumenta el riesgo de transmisión del VIH y este último altera el curso natural de la sífilis (6).

La historia natural de la infección por sífilis se caracteriza por presentar etapas clínicas según tiempo de infección, en etapas tempranas se presenta la sífilis primaria, la secundaria y la latente precoz, mientras que la sífilis avanzada se presenta en etapa latente tardía y sífilis terciaria (5).

El riesgo de desarrollar NS aumenta en aquellos pacientes con sífilis no tratada, parcialmente tratada o con infección por el VIH (7).

En las últimas décadas varios estudios, realizados principalmente en países desarrollados, demuestran que la NS presenta importantes cambios diagnósticos y terapéuticos, los cuales se atribuyen principalmente al uso

extendido de antibióticos y al aumento del número de pacientes con coinfección por el VIH (6).

A la sífilis se le conoce como “la gran imitadora” porque puede presentar muchísimos síntomas y muchos de estos se parecen a los síntomas de otras enfermedades. La evolución natural de la infección se caracteriza por presentar episodios de enfermedad activa (sífilis primaria, secundaria y terciaria) interrumpidos por periodos de latencia (sífilis latente temprana o tardía) (7).

El diagnóstico de la misma es clínico y por pruebas de laboratorio, aunque debido a cuadros similares con otras enfermedades en los pacientes VIH/sida puede ocasionar dificultad para el diagnóstico pues puede presentar síntomas de varias formas clínicas tanto precoces como tardías.

De acuerdo con las características clínicas de la NS, existen cinco formas clínicas más comunes (8):

Formas precoces o tempranas

1. Asintomática

2. Meníngea

a. Meningitis aguda

b. Con hidrocefalia

c. Con compromiso del vértice

d. Con compromiso basilar

e. Parenquimeningitis espinal (dolor cervical, atrofia muscular, pérdida sensitiva, paraplejías espásticas)

3. Meningovascular

a. Cerebral

- b. Espinal
- c. Meningomielitis.
- d. Meningitis transversa aguda.

Formas tardías

4. Parenquimatosa

- a. Paresia general
- b. Tabes

5. Gomatosa

- a. Cerebral
- b. Espinal

Debido a la incapacidad para cultivar el microorganismo *in vitro* resulta necesario para el diagnóstico de esta entidad evaluar tanto criterios clínicos, epidemiológicos como de laboratorio. Para la atención de pacientes al menos deben estar presentes dos de estos criterios y uno de ellos debe ser el de laboratorio (8).

La determinación de la neurosífilis por *Venereal Disease Research Laboratory test* (VDRL por sus siglas en inglés) es una técnica fácilmente accesible, de alta sensibilidad y fundamental para el diagnóstico de esta patología (9).

Es importante resaltar que además de VDRL, el valor de los resultados de *Treponema Pallidum Hemagglutination* (TPHA por sus siglas en inglés) y *Rapid Plasma Reagin* (RPR por sus siglas en inglés) son indicadores de la presencia de esta patología y son de gran apoyo para el diagnóstico (10).

La interpretación de hallazgos del líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes con NS es complicada por la gran variedad de alteraciones que se pueden encontrar (11). En la población VIH positiva, el diagnóstico se torna mucho más complejo pues de base existen alteraciones del LCR debidas al retrovirus; la interpretación de las pruebas serológicas es poco confiable en esta población por el trastorno inmunológico presente (12).

1. 1 Problemática mundial

La sífilis, provocada por *T. pallidum* y ampliamente distribuida en el mundo, varía su incidencia en función de la ubicación geográfica, el género y el nivel socio económico, siendo más importante en países de menores recursos.

Durante muchas décadas la sífilis y NS han sido consideradas condiciones poco frecuentes. Con el advenimiento del VIH la incidencia de estas enfermedades se ha incrementado. En la actualidad, la sífilis sigue siendo común en todo el mundo (13). Esta infección afecta principalmente países en desarrollo del sur-sureste de Asia, África subsahariana y Latinoamérica (7,9).

Se estima que se presentan 12 millones de nuevos casos de sífilis cada año en todo el mundo (8,10), y en países como Perú, Ecuador, Colombia, Chile y Argentina la prevalencia de sífilis fue 1,1% en el año 2016(14). Desafortunadamente países como Bolivia y Uruguay no incluyen sífilis en su lista de enfermedades de declaración obligatoria (10); por tanto es difícil estimar una estadística concreta en Latinoamérica.

En la última década a nivel mundial, la incidencia de enfermedades de transmisión sexual aumentó considerablemente. El Centro de control y prevención de enfermedades (por sus siglas en inglés CDC) informó que entre

el 2016 y el 2017, el número de casos reportados de sífilis primaria y secundaria aumentó en 18%, la mayoría de ellos ocurrieron entre HSH. Y a su vez en un 4 % con referencia a años anteriores (10).

Resulta preocupante que una proporción elevada de casos reportados presenta también infección por el VIH (11), pues la naturaleza propia de la enfermedad solapa las fases de la sífilis, esta puede ser una de las causas de la dificultad del reporte de esta forma clínica de la enfermedad.

La NS es una forma poco frecuente de presentación de esta entidad infecciosa. En Latinoamérica apenas el 11% de los casos reportados como sífilis pertenecen a una neuroinfección. En Chile en el año 2016 se notificaron 4 147 casos de sífilis, el 5% se presentó como neurosífilis. En Colombia la incidencia de neurosífilis es menor del 0,8% entre las infecciones de transmisión sexual (ITS), esto puede deberse a los bajos reportes de la enfermedad debido a no ser obligatoria su declaración. En Estados Unidos (EEUU) la incidencia de NS es aún más difícil de estimar debido a que su reporte a las autoridades de salud no es obligatorio. Un estudio retrospectivo realizado en Los Ángeles, California del 2012 al 2015 muestra una incidencia de 2,1% de NS en pacientes VIH (+) y de 0,6% en VIH (-) (11).

En Cuba de los casos reportados con coinfección de VIH con otras ITS en el 2013, el 88,7% fueron hombres y la ITS más frecuente fue la sífilis, que representa más de la tercera parte (36,2%) del total de ITS diagnosticadas (13).

Los estudios realizados por Rodríguez y cols. en Cuba en el 2013 y 2016 donde se evaluó la coinfección VIH/ITS, muestran que la ITS más frecuente en relación con esta infección fue la sífilis (15).

En el período 2011-2013 la tasa anual de sífilis congénita por mil nacidos vivos fue de 0,02 en el 2011 ($3/133,067 \cdot 1000$), no se reportaron casos en el 2012 y 0,02 ($3/125,880 \cdot 1000$) en el 2013 (16).

Esto permitió que Cuba se convirtiera en el primer país del mundo en recibir la validación por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de que ha eliminado la transmisión de madre a hijo del VIH y la sífilis en junio de 2015 (17).

Pese a los programas de pesquisa precoz y prevención de ITS, el comportamiento de la NS en Cuba es incierto, pues no es una entidad que se observe con gran frecuencia, muchas veces sus síntomas son muy leves y se asocian a formas tempranas de la sífilis y no son caracterizados como NS, o su diagnóstico se torna complejo. Esto puede ser una de las causas por lo que su incidencia sea reportada.

1.2 Justificación

En Cuba la NS no es una entidad que se diagnostique con frecuencia en pacientes seropositivos o no al VIH; esto puede deberse debido al diagnóstico oportuno de la sífilis en sus fases precoces o que al ser una entidad poco frecuente, muchas veces no se estudia a profundidad esto debido a la naturaleza de esta infección ya que se caracteriza por tener síntomas diversos que

confunden con patologías oportunistas más frecuentes en el VIH. Esta coinfección se puede provocar alta mortalidad y secuelas en los pacientes que la padecen.

La determinación de la NS por VDRL es una técnica fácilmente accesible, de alta sensibilidad y fundamental para el diagnóstico de esta patología. Es importante resaltar que además de VDRL, el valor de los resultados de TPHA y RPR son indicadores de la presencia de esta enfermedad y son de gran apoyo para el diagnóstico. En este estudio además de caracterizar la NS, las formas de presentación y los estudios de laboratorio, analizó los resultados de RPR, TPHA y otras pruebas de laboratorio como herramientas útiles en el diagnóstico de esta patología.

1.3 Objetivos

General

- Describir el comportamiento clínico, serológico e imagenológicos de la neurosífilis en pacientes con VIH/sida.

Específicos

1. Identificar el estado de la infección VIH, el tiempo de evolución de la misma, el nivel inmunológico y las características del tratamiento en la población en estudio.
2. Describir las manifestaciones clínicas y forma de presentación de la neurosífilis.
3. Identificar los resultados serológicos, citoquímicos, y tomográficos en la población en estudio.
4. Determinar la incidencia de otras patologías oportunistas en pacientes seropositivos al VIH que coinciden con la infección por neurosífilis durante el diagnóstico de esta.

2. Revisión Bibliográfica

2.1 Caracterización de la infección por VIH

El VIH es un lentivirus miembro de la familia de los retrovirus (ARN de cadena sencilla) que infecta de manera importante a los linfocitos T CD4 del sistema inmunológico. Se conocen dos tipos: el VIH-1, de mayor prevalencia mundial, y el VIH-2 (17).

El espectro clínico de esta enfermedad incluye la infección primaria, infección asintomática, infección sintomática temprana e inmunodeficiencia avanzada con complicaciones secundarias a infecciones oportunistas, malignidad y enfermedades neurológicas (18).

Los pacientes progresan a sida cuando se presentan enfermedades que se clasifican como indicadores del deterioro inmunológico o progresión de la enfermedad, cuando el conteo de células T CD4+ cae por debajo de 200 cel/mm³ o el porcentaje de estas células es menor del 14% del total de linfocitos en la presencia de infección por VIH (19).

2.1.1 Vías de transmisión

Vía sexual

Representa la principal vía de infección en Cuba y en el mundo. Incluye las relaciones heterosexuales, así como la penetración anal, vaginal y el sexo oral; también se incrementa en los hombres que tienen sexo con otros hombres, así como con la presencia de alguna infección de transmisión sexual al momento de las relaciones sexuales desprotegidas (18,19).

Uso de sangre y hemoderivados contaminados

Esta vía se logró controlar en Cuba y sobre ella se mantiene vigilancia epidemiológica, pero no es posible eliminar por completo la posibilidad de transmisión, dada la existencia del período de ventana (corresponde a los primeros meses de la infección, en que las pruebas serológicas son negativas por la ausencia de anticuerpos). Por su parte, la drogadicción como vía de transmisión no es un problema de salud en este medio (18).

Cabe señalar que el VIH no está en el aire como otros agentes (*Mycobacterium tuberculosis*), es el contacto con las secreciones infectadas lo que resulta potencialmente contaminante, pero se toman las medidas de precaución universales para que el personal sanitario no se contamine, por lo cual no se justifican las acciones de rechazo y estigma durante la atención a estos pacientes (19).

Trasmisión de la madre al feto o trasmisión vertical

Esta incluye tres momentos: vía transplacentaria, durante el trabajo de parto por contaminación en el canal y lactancia materna. El riesgo de trasmisión al feto varía entre 15 y 45%, pero hoy día se puede reducir a 1% con la administración de la terapia antirretroviral sumamente activa, la cual consiste en la combinación de, al menos, tres fármacos antirretrovirales (20).

Entre los esquemas utilizados figuran: nevirapina, zidovudina y lamivudina y en caso de lograr mayor protección se recomienda usar la combinación de lopinavir/ritonavir (Kaletra), a partir de las 14 semanas de embarazo, así como

realizar cesárea electiva a las 39 semanas y administrar zidovudina por vía endovenosa antes del parto (18).

Algunos expertos recomiendan el parto transvaginal si la paciente tiene en ese momento la carga viral (CV) no detectable, pero en Cuba, según el programa se opta por la operación cesárea. Finalmente, se administra al recién nacido la zidovudina en jarabe durante 6 semanas y no se aplica la lactancia materna.

Se recomienda mantener de por vida, luego del parto, la terapia antirretroviral recibida durante el embarazo, independientemente de los resultados de los estudios inmunológicos. Este último elemento ha resultado un factor determinante para mejorar la salud reproductiva de la mujer, pues le sirve para prevenir este tipo de infección en próximos embarazos(18,20).

2.1.2 Período de incubación

Es el período de tiempo que ocurre desde que la persona se infecta con VIH hasta que se desarrollan síntomas de inmunodeficiencia. Tarda años después de que la persona se infecta en desarrollar inmunodeficiencia e infecciones oportunistas, en ocasiones hasta 10 años (21).

2.1.3 Período de ventana

El período de ventana también conocido como ventana inmunológica, es el tiempo que ocurre desde que la persona se infecta con el VIH, hasta que se producen los anticuerpos detectables. El tiempo en que tarda en ocurrir la seroconversión. Cuando una persona se hace una prueba de anticuerpos VIH

que resulta positiva o reactiva, quiere decir que la persona ha completado la seroconversión, o sea, que ha desarrollado anticuerpos VIH (22).

2.1.4 Fisiopatología

Sin duda, este es uno de los puntos más discutidos de la enfermedad y no es objetivo de esta revisión profundizar en este tema, pero en esencia, la infección por VIH tiene una acción sistémica por los variados efectos que ocasiona sobre las distintas células, tejidos, órganos y sistemas, en forma directa e indirecta, debido a los efectos de la inmunosupresión (23).

El virus del VIH infecta las células con receptor CD4, en especial a los linfocitos CD4 y los monocitos-macrófagos, lo que trae como consecuencia una depleción lenta y progresiva de dichos linfocitos a causa de la replicación viral dentro de ellos. El organismo trata de reponer la mayoría de las células inmunológicas destruidas, pero nunca logra toda la cantidad que se pierde. Por otra parte, las manifestaciones clínicas aparecerán cuando el equilibrio se incline a favor de la destrucción y no de la reposición celular, de manera que lleva al agotamiento del sistema inmunológico (24). Lo anterior explica la razón por la cual el comienzo de la terapia antirretroviral se recomienda antes de que aparezcan los primeros síntomas. El hecho de inmortalizar la infección desempeña un papel importante en los reservorios del virus como lo son: el cerebro, los ganglios linfáticos y células del sistema reticuloendotelial (25).

La historia natural de la infección es variable; aproximadamente un mes posterior a la exposición al virus, se presenta un cuadro conocido como síndrome retroviral agudo o síndrome parecido a mononucleosis (26).

Este se manifiesta en el periodo entre la infección y el momento en que se detectan los anticuerpos anti-VIH (entre dos a seis semanas posterior a la exposición) (23,25). Al año de la infección inicial, se puede presentar una linfadenopatía crónica generalizada, que se mantiene sin otras manifestaciones hasta que el conteo de linfocitos T CD4 desciende. La mayor frecuencia de enfermedades cutáneas se presenta cuando los linfocitos T CD4 se encuentran en cifras inferiores a 250 cel/mm³ (25,26).

En los pacientes VIH positivos se pueden encontrar además, tanto enfermedades infecciosas como no infecciosas. Dentro de las primeras, se observan lesiones de etiología viral, fúngica, secundaria a parásitos y bacteriana como la sífilis (18,22).

2.2 Sífilis

La sífilis es una ITS causada por *Treponema pallidum* subespecie *pallidum*. La infección por VIH facilita la adquisición y transmisión de la sífilis, y viceversa (27). Su incidencia ha aumentado en la última década, principalmente en HSH, lo cual se relaciona al aumento de parejas sexuales, a la disminución del uso del condón y al efecto indirecto del tratamiento antirretroviral (TARV) para el VIH, ya que la tasa de transmisión es mayor en estos pacientes (28).

El cuadro clínico es similar al presentado en los pacientes inmunocompetentes. En la sífilis primaria la sintomatología se presenta en un promedio de 21 días posterior a la exposición (28). Hasta en el 70% de los pacientes se observa más de un chancro, y las lesiones son de mayor tamaño y profundidad. El 25% de los pacientes manifiesta lesiones simultáneas de la enfermedad primaria y secundaria (29).

En la sífilis secundaria, que aparece 4-10 semanas después a la primoinfección, se observa una erupción cutánea localizada o generalizada que involucra palmas y plantas hasta en el 80% de los casos. La morfología es variable, se pueden presentar lesiones maculares, placas escamosas o anulares. Las pústulas, vesículas y ampollas se pueden observar, pero son muy raras. Se presentan también lesiones en mucosa: condiloma lata y parches eritematosos en orofaringe. Otros hallazgos menos comunes incluyen pápulas en pliegues y alopecia. Todo esto se puede asociar a fiebre de bajo grado, artralgias, mialgias, linfadenopatía, malestar general, astenia y adinamia (28).

La fase secundaria es seguida por un periodo de latencia asintomático el cual se subdivide en temprano o tardío según el tiempo de evolución (si es menor o mayor de 1-2 años). Hasta en el 40% de los pacientes que no recibieron tratamiento se presenta la sífilis tardía, la cual se subdivide en sífilis benigna o goma sifilítico y maligna (neurológica y cardiovascular) (30).

En los pacientes con un sistema inmunológico competente, éste puede controlar la infección en el SNC. En los pacientes con VIH la NS se presenta pronto en la enfermedad, ocurriendo en cualquiera de los estadios (30).

2.2.1 Patogenia de la neuroinfección

Algunos trabajos documentan cepas específicas de *T. pallidum* que se asocian de manera más clara con la aparición de NS (31). Se describe que la neuroinfección por *T. pallidum* se inicia tras la invasión del LCR por este, lo cual puede ocurrir en estadios tempranos de la infección y posiblemente horas después de la infección inicial; se ha identificado la espiroqueta por métodos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) hasta en 25% de las muestras de LCR de grupos de pacientes con sífilis temprana. Algunos autores sostienen que la invasión del SNC ocurre casi de manera universal a todos los infectados por *T. pallidum* (32), por lo que no se debería considerar una manifestación exclusiva de la sífilis tardía.

A pesar de que se han descrito anormalidades comunes en el estudio citoquímico y serológico del LCR de pacientes con neurosífilis, tales como pleocitosis, concentración elevada de proteínas o el VDRL reactivo, no existe una combinación precisa de hallazgos que la indiquen de manera determinante (31,33).

Llama la atención que, pese a la alta frecuencia de invasión del SNC por *T. pallidum*, hasta un 25% de los pacientes sufre una neurosífilis persistente y apenas clínicamente reconocible, llamada neurosífilis asintomática, mientras que en el resto la neuroinfección parece controlada. Los resultados de estudios en primates no humanos muestran, en relación con la neuroinfección controlada, el incremento del número de linfocitos T CD4+ y de interferón gamma producido por estos en el LCR durante el periodo de eliminación bacteriana, es decir, evidencia de respuesta inmunitaria tipo 1 (32,34).

2.2.2 Manifestaciones clínicas

La neurosífilis se puede clasificar entre formas tempranas (sífilis asintomática, meningitis sintomática, sífilis ocular, otosífilis y sífilis meningovascular) y tardías (paresia generalizada y tabes dorsal). Las formas tempranas de la neurosífilis ocurren los primeros meses y años después de la primera infección y afectan a las meninges y los vasos sanguíneos; no obstante, con el transcurrir de los años también se afectan el cerebro y el parénquima de la médula espinal (32).

Anexo1.

En la era previa al uso de la penicilina, aproximadamente el 20% de las personas con neurosífilis asintomática sufrían alguna de las formas sintomáticas de la enfermedad. Tras el descubrimiento de la penicilina y en la actualidad, las formas tempranas de la neurosífilis son más comunes que las tardías (35). **Anexo2.**

2.2.2.1 Neurosífilis temprana

Neurosífilis asintomática

Estos pacientes se presentan sin signos o síntomas de enfermedad del SNC, pero puede haber hallazgos propios periféricos de la infección por *T. pallidum*.

El diagnóstico se hace con base en el estudio del LCR, en el que se puede encontrar pleocitosis con recuentos de linfocitos < 100/mL, concentración de proteínas elevadas pero < 100mg/dL, un VDRL reactivo o una combinación de estos (32).

No obstante, a pesar de lo anterior, en los pacientes con sospecha de neurosífilis asintomática no infectados por el VIH, los recuentos de linfocitos en LCR > 5/L o

una concentración de proteínas > 45 mg/dL es congruente y muy indicativo del diagnóstico.

La infección por el VIH puede hacer difícil la interpretación del análisis citoquímico del LCR con VDRL no reactivo, por los cambios propios en la bioquímica y la citología del LCR que genera la infección por el virus (33).

Los pacientes con neurosífilis asintomática, independientemente de la combinación de los hallazgos previamente mencionados, deben ser tratados con el esquema de una neurosífilis para evitar la progresión a sintomática (32).

Meningitis sintomática

Es más frecuente en el primer año de infección por la espiroqueta, pero puede ocurrir después. De manera similar a la neurosífilis asintomática, puede haber hallazgos propios de la infección sistémica (31).

Los síntomas más frecuentemente referidos son cefalea, confusión, náuseas, vómitos y rigidez de nuca. Además, se puede afectar la agudeza visual debido a uveítis, vitritis, retinitis o neuropatía óptica, y neuropatías craneales facial y vestibulococlear (32). También se puede encontrar síntomas y signos correspondientes a hidrocefalia y arteritis de pequeños, medianos y grandes vasos en el encéfalo y la médula espinal, secundarias al fenómeno inflamatorio meníngeo. Del mismo modo, la inflamación meníngea local podría ocasionar una leptomeningitis difusa o gomas sifilíticas en las meninges, que generan efecto de masa. Todo lo anterior puede generar convulsiones (33).

En la médula espinal, además, puede observarse meningomielitis o paquimeningitis hiperplásica con polirradiculopatía. Los síntomas incluyen dolor

en la espalda, pérdida de sensibilidad, incontinencia, debilidad de las extremidades inferiores o atrofia muscular (34).

El estudio citoquímico del LCR se ve más afectado en esta presentación que en la forma asintomática de neuroinfección, con recuentos de linfocitos entre 200 y 400/L, concentración de proteínas entre 100 y 200 mg/dL y VDRL casi siempre reactivo (33).

Sífilis meningovascular

Puede afectar a cualquier vaso subaracnoideo y resultar en trombosis, isquemia o infartos cerebrales. Puede presentarse desde el primer mes hasta 7 años después de la primera infección. Debe ser un diagnóstico diferencial en el escenario de cualquier infarto cerebral en un paciente joven (35).

Diferentes expertos coinciden en que esta forma clínica de la enfermedad se caracteriza por pródromos como cefalea, mareo y cambios de personalidad en las semanas o días previos a la isquemia o el infarto cerebral (35).

El estudio citoquímico del LCR se ve menos afectado en esta presentación que en otras formas de neuroinfección por *T. pallidum*, con menores recuentos de linfocitos y concentración de proteínas; el VDRL suele ser reactivo, aunque no siempre (36).

2.2.2.2 Neurosífilis tardía

En la época previa a la penicilina, era común encontrar demencia sifilítica, más frecuente entre los 35 y 50 años de edad, y se observaba de 5 a 25 años tras la sífilis primaria (34,36).

Se considera que las manifestaciones clínicas de la neurosífilis pueden reproducir las manifestaciones de cualquier enfermedad psiquiátrica; en etapas tempranas se identifican pérdidas de la memoria y cambios en el comportamiento, y con el tiempo se puede desarrollar manía, depresión o psicosis. Luego, la mayoría de los pacientes simplemente sufren empeoramiento de los déficit de memoria y alteraciones del juicio que progresan a demencia franca (36,37).

En etapas terminales puede haber negativismo, incontinencia y mayor riesgo de síndromes convulsivos; en el examen físico son frecuentes las anomalías pupilares. Además puede haber hipotonía facial, temblores de intención de la cara, la lengua y las manos, y anormalidades en los reflejos osteotendinosos (37).

Inicialmente en el curso de la enfermedad, aparte de las alteraciones de la cognición, como se ha escrito, el resto del examen neurológico puede ser normal. Los casos de demencia sifilítica reportados en la era moderna se caracterizan por el deterioro cognitivo rápidamente progresivo con o sin rasgos psiquiátricos (34,36).

Se consideran formas terciarias de la neurosífilis la paresia generalizada y el tabes dorsal (38).

Paresia generalizada progresiva

La paresia generalizada progresiva (PGP) tiene un significado especial dentro del campo de la psiquiatría. No solo por su elevada prevalencia en épocas pasadas (en torno al 30% de los pacientes ingresados a principios de siglo en

instituciones psiquiátricas), sino porque constituye el primer trastorno psiquiátrico que se ajusta el modelo médico de otras enfermedades (34). La PGP presenta una etiopatogenia, fisiopatología, anatomía patológica, y lo que es más importante, un tratamiento específico (37).

La primera descripción de este trastorno la realizó Willis en 1672. Esmarch y Jenssen en 1857 ya apuntan la sífilis como causa de la PGP. En 1905 Schaudinn y Hoffman consiguen identificar al agente causal de la sífilis, el *treponema pallidum* (37).

Noguchi y Moore en 1913 logran aislar el *treponema* en el córtex de pacientes con PGP. Julius von Wagner-Jauregg en 1917 realiza la primera aportación terapéutica con el uso de la piroterapia (fiebres palúdicas) (38).

Con la introducción de la penicilina en los años cuarenta se produce un cambio radical en el abordaje de la enfermedad, produciéndose un descenso en su incidencia (36).

Esta particular forma clínica aparece a los 10-25 años de la infección inicial, pero puede ocurrir a los a partir de los dos años en pacientes inmunocomprometidos (32,38).

El cuadro clínico de la PGP suele iniciarse con síntomas inespecíficos: cefalea, insomnio, letargia, y cambios de temperamento (apatía, irritabilidad, desinhibición, incontinencia emocional). Las alteraciones cognitivas constituyen el eje fundamental del cuadro, pero con frecuencia pasan desapercibidas o quedan enmascaradas por otros síntomas psicopatológicos en las primeras fases de la enfermedad. En ocasiones, el cuadro irrumpe bruscamente en forma

de crisis convulsivas, o accidentes cerebrovasculares. Suele haber ausencia de conciencia de enfermedad desde los primeros estadios (35).

Formas clínicas

En función de la sintomatología predominante (sobre todo en las primeras etapas) pueden establecerse diferentes cuadros (39):

1. Forma expansiva o de grandiosidad: Es la presentación clásica de la PGP, aunque hoy en día es menos habitual (7-18%), al menos en países de nuestro entorno (continúa siendo frecuente en países del tercer mundo). (17) Se caracteriza por la presencia de una clínica maniforme: euforia, expansividad, irritabilidad y delirios de grandeza. A medida que el cuadro progresa va desapareciendo ese tinte maniforme, tornándose más irritables y predominando los déficits cognitivos (31).
2. Forma depresiva: Su frecuencia está aumentando en las últimas décadas (30%), a expensas de la forma expansiva. Con frecuencia presentan un cuadro indistinguible de una depresión mayor típica: tristeza, apatía, inhibición, ideas delirantes congruentes (hipo-condriacas, nihilistas), así como ideación autolítica (37).
3. Forma demencial simple (20-60%). Se caracteriza por la presencia de un deterioro progresivo de funciones cognitivas, sin otra psicopatología relevante (38).
4. Forma Tabo-Parética: En ella coexisten síntomas de PGP junto con síntomas de Tabes Dorsal (12).

5. Forma Juvenil. Derivada de la transmisión por vía placentaria. Aparece en etapas más tempranas de la vida (6-21 años). Son frecuentes las crisis epilépticas. De forma frecuente dejan complicaciones (39).

7. Formas atípicas o atenuadas: Debidas a la supresión parcial de la infección por la toma de antibióticos por otras causas y su uso irracional. Esta es la más frecuente en la actualidad y se caracterizan por la presencia de síntomas aislados: pupilares, neurológicos, acompañados de trastornos de la conducta con un inicio poco perceptible, por lo que dificulta el diagnóstico (39).

En el estudio del LCR se evidencia un alto recuento de linfocitos (25-75/l), la concentración de proteínas está en 50-100 mg/dl y el VRDL en el LCR es reactivo en todos los pacientes (38).

Tabes dorsa

Es una manifestación tardía que consiste en alteración y deterioro de los cordones posteriores y las raíces dorsales de la médula espinal. El periodo latente entre la infección y la presentación de los síntomas puede estar alrededor de los 20 años, pero se ha visto en ocasiones con presentación a los tres años de la infección temprana (36,40).

Los síntomas más frecuentes son ataxia sensorial y dolores lancinantes que progresan a episodios de dolor súbitos, breves e intensos que afectan a las extremidades, la espalda y la cara y pueden durar minutos o incluso días (41).

Menos común es la aparición de parestesias, dolores abdominales epigástricos intensos, náuseas y vómitos. También se puede evidenciar disfunción vesical,

con retención urinaria e incontinencia en estadios tempranos. Las alteraciones pupilares son el síntoma más común en los pacientes con tabes dorsal, y se pueden encontrar pupilas de Argyll-Robertson en el 31-50% de los casos (42). Otros signos encontrados son ausencia de reflejos en las extremidades inferiores, alteraciones en la sensación de vibración y posición y, con menos frecuencia alteraciones del tacto, sensación dolorosa, ataxia sensorial y atrofia óptica (40).

El examen del LCR puede ser normal o presentar una ligera pleocitosis linfocitaria y aumento de proteínas (45-75 mg/dl). En el 25% de los casos, el VRDL es no reactivo (43).

2.2.3 Exploración neurológica

Puede ser negativa en estadios tempranos o presentarse de forma sutil, pero a medida que la enfermedad avanza pueden detectarse una gran variedad de signos (44):

- Alteraciones oculares: Las alteraciones pupilares como la anisocoria, contornos hiporreactividad, aparecen con gran frecuencia. La pupila de Argyll-Robertson (miótica, irregular, reactiva a la acomodación, pero no a la luz) es la más característica, pero es poco habitual. También pueden aparecer otras alteraciones oculares (atrofia óptica, disminución de la agudeza visual unilateral o bilateral, y parálisis del nervio ocular) (43).
- Temblor: Se caracteriza por ser más intenso en manos, esto aumenta las dificultades motoras, en la cara, especialmente en labios y lengua que

potencia la disartria (44).

- Disartria: Habla farfullante, vacilante, a sacudidas, carente de entonación (40).

- Alteración de reflejos: En miembros inferiores suelen ser vivos, apareciendo clonus e incluso espasticidad. En estadíos avanzados el plantar puede aparecer extensor (45).

- Ataxia, incontinencia vesical, hemiplejía, afasia (39,42).

2.2.4 Diagnóstico

Para la mayoría de los pacientes, el diagnóstico presuntivo de sífilis se realiza mediante pruebas serológicas de muestras de sangre, ya que las herramientas necesarias para detectar directamente *T. pallidum* no siempre están disponibles en la mayoría de los escenarios (46).

2.2.4.1 Detección directa de *T. pallidum*

- Examen en fresco con microscopía de campo oscuro. Es el método de diagnóstico más rápido y directo en las fases primaria, secundaria y congénita precoz. La muestra ideal es el exudado de las lesiones, como el chancro, condiloma plano y lesiones mucosas, ya que contienen gran cantidad de treponemas; también pueden observarse a partir del material aspirado de los ganglios linfáticos. La muestra debe ser lavada con suero salino sin aditivos bactericidas. El *T. pallidum* aparecerá moviéndose en espiral con una ondulación característica sobre su punto medio. Es importante señalar que, en las lesiones bucales o anales es difícil

diferenciar *T. pallidum* de otros treponemas no patógenos, por lo que la técnica de campo oscuro no es aplicable. Para excluir el diagnóstico se requieren tres exámenes negativos (47).

- Inmunofluorescencia directa (DFA-TP). Consiste en la tinción con anticuerpos monoclonales o policlonales fluorescentes dirigidos frente a *T. pallidum* en los frotis desecados de lesiones sospechosas, una vez fijados con acetona o metanol. Esta técnica es obligada para el examen de las lesiones orales, por las razones antes señaladas (40).
- Demostración en tejidos. Requiere materiales obtenidos por biopsia, sobre los que se lleva a cabo una impregnación argéntica, o bien una tinción inmunofluorescente (DFAT-TP) o inmunoenzimática específica. La DFAT-TP utiliza un anticuerpo monoclonal muy específico de *T. pallidum*. Se suele utilizar para muestras cutáneas de sífilis secundaria o estadios sífilíticos tardíos (goma), así como en los tejidos afectados de cerebro, placenta, cordón umbilical o piel en la sífilis congénita (40,47).
- Cultivo de *T. pallidum*. El único método útil para aislar *T. pallidum* es la prueba de inoculación en el conejo (RIT). Esta técnica se considera como de referencia para el resto de las pruebas diagnósticas de la sífilis. Por su dificultad y peligrosidad sólo se realiza en laboratorios de referencia muy específicos y de investigación (48).
- Técnicas de biología molecular. Los métodos de amplificación de ácidos nucleicos aumentan la sensibilidad de los métodos de detección de *T.*

- *pallidum*, siendo útiles en los casos en que el resto de pruebas muestran una baja sensibilidad, como es el caso del diagnóstico de la sífilis congénita, neurosífilis, en la sífilis primaria temprana y cuando existe la necesidad de distinguir entre una reinfección y una infección antigua. (48).

Existen dos tipos de pruebas serológicas para el diagnóstico presuntivo de sífilis: las pruebas no treponémicas y las treponémicas. En la práctica clínica, el uso de ambas es necesario, dado el alto número de falsos positivos que una prueba serológica única puede significar.(49)

2.2.4.2 Detección indirecta de *T. pallidum*: pruebas serológicas

Se detectan dos tipos de anticuerpos: los llamados reagínicos, no específicos o no treponémicos, y los treponémicos o específicos (IgG e IgM) (43).

Pruebas reagínicas o no treponémicas. Los anticuerpos reagínicos son de tipo IgG e IgM dirigidos frente a un antígeno lipóideo que es el resultado de la interacción de *T. pallidum* con los tejidos del huésped (cardiolipina-colesterol-lecitina). Aunque los resultados falsos positivos son bastante frecuentes, son los mejores métodos de diagnóstico serológico en la sífilis latente temprana y en la tardía. Las pruebas reagínicas se dividen en (50):

- Floculación microscópica: VDRL
- Floculación macroscópica: RPR, prueba en tarjeta de reagentes plasmáticas rápidas.
- Enzyme-linked ImmunoSorbent Assay (de sus siglas en inglés ELISA) no treponémico: utiliza como antígeno el del VDRL.

El VDRL es una prueba no treponémica normalizada en la cual el suero, previamente inactivado a 56 °C, se enfrenta en un portaobjetos con un antígeno de cardiolipina-colesterol-lecitina para observar su capacidad de floculación. Tanto el RPR como el VDRL son buenos marcadores de la infección en su fase aguda y útiles en el control de la respuesta al tratamiento en el paciente con inmunidad intacta, aunque son poco específicos. (51)

El RPR ha pasado a ser la prueba de cribado habitual para la selección de sueros en los laboratorios y en los bancos de sangre, puesto que se trata de una técnica más sencilla, requiere menor cantidad de suero y no hace falta calentarlo (36,42).

El VDRL es la prueba de elección para el diagnóstico de la neurosífilis en muestras de LCR. La mayor utilidad del ELISA es el cribado de poblaciones, por la gran cantidad de muestras que puede procesar al mismo tiempo. Como contrapartida negativa, no permite obtener resultados cuantitativos (52).

Una de las situaciones más complicadas es qué hacer ante un positivo persistente crónico en las pruebas reagínicas. A modo de aproximación, si los títulos son mayores de 1:4 hay que pensar en una infección activa persistente o en una reinfección; si son menores de 1:8 hay que pensar en un falso positivo (54).

Otro problema que podemos encontrar es el fenómeno de prozona. Consiste en un resultado negativo o positivo débil que se observa hasta en un 2% de los infectados, especialmente en la fase de sífilis secundaria. Para solventar estas situaciones, hay que realizar diluciones séricas mayores cuando existe sospecha

fundada, como ocurre en las embarazadas, usuarios de drogas por vía parenteral o pacientes con otras enfermedades de transmisión sexual, entre otros (55).

El antígeno utilizado en estas pruebas detecta tanto anticuerpos de la sífilis y como de otras enfermedades no treponémicas agudas o crónicas. Los falsos positivos pueden deberse a infecciones virales (hepatitis, sarampión, varicela, mononucleosis infecciosa, etc.), infecciones parasitarias como la malaria, lepra, vacunas, enfermedades del colágeno, enfermedades autoinmunes, neoplasias, y situaciones como el embarazo, las toxicomanías y la edad avanzada (56).

Pruebas treponémicas específicas. Utilizan antígeno treponémico específico y podemos distinguir las siguientes (43):

- Inmunofluorescencia: FTA-Abs (anticuerpos absorbidos fluorescentes anti- treponema) o la prueba FTA-Abs DS (variante del anterior con doble tinción).
- Hemaglutinación: TPHA y MHA-TP, ésta última adaptación de la anterior con una placa de microtitulación.
- Enzimoimmunoensayo de membrana (western-blot) treponémico.
- Prueba de inmovilización de *T. pallidum* (TPI).

Las pruebas antitreponémicas específicas se basan en la respuesta a los componentes antigénicos propios de *T. pallidum* y establecen una alta probabilidad de una infección, ya sea presente o producida en algún momento del pasado (57).

El FTA-Abs es una prueba de inmunofluorescencia indirecta y es una técnica de

referencia. Utiliza como antígeno treponemas de *T. pallidum* obtenidos de testículos de conejo. Requiere que el suero del paciente sea absorbido primero con un antígeno de treponemas no patógenos, para eliminar los anticuerpos naturales que van dirigidos contra treponemas saprofitos de la cavidad oral o el tracto genital. Está normalizada para una dilución del suero a 1/5 y su interpretación puede ser bastante subjetiva (58). Es una prueba costosa para aplicarla como prueba de cribado en población de bajo riesgo, por lo que su utilización se centra en confirmar los resultados positivos de los métodos no treponémicos. Una vez se hace positivo, esta condición se mantiene habitualmente de por vida, por lo que no es útil para demostrar la actividad de la infección ni para el control terapéutico. Sólo en un 10% de los casos se negativiza, sobre todo en los tratados precozmente y en los infectados por el VIH (59).

En cuanto a otras pruebas treponémicas, el TPHA es una técnica más económica y fácil de realizar que el FTA-Abs. Consiste en una hemaglutinación pasiva con hematíes de cordero sensibilizados con un extracto antigénico de *T. pallidum*. Utiliza un absorbente para aumentar la especificidad, pero es menos sensible en la enfermedad temprana. Se encuentran comercializados varios equipos de ELISA indirecto que utilizan como antígeno extractos de *T. pallidum* sonicados, incluso ha aparecido alguno con antígeno recombinante. La mayor ventaja de estos métodos radica en su capacidad de procesar grandes cantidades de muestras y en que la lectura es objetiva, ya que esta automatizada (60). La prueba western-blot se utiliza para aquellos casos en los que el FTA-Abs es indeterminado y se necesita aclarar la duda. Sólo la llevan cabo escasos

laboratorios y normalmente se trata de centros de referencia. El TPI es una prueba de inmovilización de *T. pallidum* vivos, observables por microscopía de campo oscuro, que determina la capacidad de los anticuerpos y el complemento del paciente para inmovilizar células de *T. pallidum*. Es una prueba bactericida, y muy costosa, al exigir el mantenimiento de *T. pallidum* en cultivo en conejos, razón por la que sólo está al alcance de algunos laboratorios (46,61).

La búsqueda de anticuerpos de tipo IgM queda relegada a la sífilis congénita, y no se utiliza para el diagnóstico de la sífilis de transmisión sexual. Se puede realizar con las pruebas de inmunofluorescencia, ELISA y western-blot (62).

Como regla general, una prueba treponémica negativa indica la ausencia de infección, pasada o presente. La mayoría de la personas tratadas adecuadamente permanecen positivas para las pruebas treponémicas por muchos años, y muchas por el resto de su vida. Al igual que en las pruebas no treponémicas, en las pruebas específicas pueden presentarse falsos positivos, aunque en mucha menor medida, como en el lupus eritematoso, usuarios de drogas, edad avanzada, enfermedades del colágeno, enfermedad de Lyme, etc (48).

2.2.5 Pruebas para la detección de la neurosífilis.

El estudio del LCR es esencial en los pacientes con signos y síntomas neurológicos y se recomienda también en aquéllos con sífilis no tratada de duración desconocida o mayor de un año. Los parámetros biológicos de actividad son: pleocitosis de >5 células/ μ l, proteinorraquia superior a 45 mg/dL y VDRL positivo (63).

Las pruebas serológicas para la neurosífilis han evolucionado a lo largo del tiempo. El VDRL tiene alta especificidad, pero es poco sensible. La sensibilidad es elevada en la sífilis meningovascular y en la parálisis general progresiva, pero baja en la neurosífilis asintomática y en los cuadros de tabes dorsal. Es la única prueba normalizada para ser utilizada en LCR (64).

Actualmente se está evaluando la prueba de FTA-Abs en LCR, con buenas expectativas (65).

Un resultado negativo de la prueba de FTA-Abs u otra prueba treponémica en suero descarta una neurosífilis. La PCR y el inmunoblot de IgM son específicas y sensibles, pero la mayor experiencia ha sido con el índice de anticuerpos intratecales frente a *T. pallidum* (66).

Cuando la barrera hematoencefálica está intacta (relación de seroalbúmina/LCR >144), un índice mayor o igual a 3 denota la producción de anticuerpos locales. Si el paciente es tratado en fases tempranas este índice retorna a la normalidad pero, si se le administra el tratamiento tardíamente, se mantiene alterado incluso después de dos años (67).

2.2.5.1 Falsos positivos en la sífilis.

En poblaciones con determinadas patologías, que posee afectación inmunológica esta situación se produce en menos del 1% de los casos y guardan relación con un estímulo inmunológico continuado. Pueden ser agudas o transitorias (<6 meses) o crónicas (>6 meses). Rara estos falsos positivos de las pruebas no treponémicas tienen un título superior a 1/8 (67). Un VDRL o RPR positivo puede ser verificado y la sífilis excluida mediante una FTA-Abs o TPHA.

Cabe incluso la posibilidad de que estas técnicas den resultados falsos positivos, en cuyo caso se distinguirían por el patrón arrosariado de la inmunofluorescencia sobre los treponemas y, sobre todo, con una prueba funcional de TPI (68).

Entre las causas de resultados falsos positivos están las enfermedades infecciosas, como el paludismo, la infección temprana por el VIH, o por *Mycoplasma pneumoniae*, etc. También pueden producirse en los usuarios de drogas, conectivopatías, vacunación reciente, entre otros (28,68).

Es importante recalcar que cuando las pruebas treponémicas y no treponémicas son reactivas, la confirmación de neurosífilis temprana se facilita. Sin embargo, las pruebas no treponémicas pueden ser no reactivas en el tabes dorsal, por lo que en estas formas tardías de neurosífilis se deben realizar pruebas serológicas treponémicas. Estos ensayos confirman que el paciente tuvo sífilis alguna vez y que está en riesgo de neurosífilis. Los pacientes con pruebas treponémicas no reactivas no ameritan evaluación para neuroinfección por *T. Pallidum* a menos que tengan síntomas neurológicos que apunten al diagnóstico (69).

Se debe considerar la realización de una punción lumbar en (29,70):

- Pacientes con historia desconocida o conocida de sífilis y síntomas neurológicos y oculares que podrían ser causados por sífilis.
- Pacientes con infección por el VIH y sífilis en cualquier estadio, aun en ausencia de síntomas neurológicos u oculares.
- Evidencia de sífilis terciaria activa que afecta a otras partes del cuerpo.
- Fracaso de determinado tratamiento según el control con pruebas no treponémicas, en cualquier estadio de la infección.

- Pacientes con prueba treponémica positiva y signos o síntomas de alteraciones neurológicas, incluidos los síntomas mentales.

El diagnóstico de neurosífilis comúnmente se confirma con un VDRL reactivo en LCR, pero un resultado no reactivo no descarta el diagnóstico y puede presentarse como un falso negativo en el 70% de los pacientes con neurosífilis (71). En pacientes con sospecha de neurosífilis sin infección por el VIH y con VDRL en LCR no reactivo, un recuento de linfocitos $> 5/l$ o una concentración de proteínas $> 45 \text{ mg/dl}$ son diagnósticos de neuroinfección (72).

Como se describió anteriormente, si el paciente tiene coinfección por el VIH, es difícil establecer o negar el diagnóstico de neurosífilis aun si el VDRL en LCR es no reactivo y hay una pleocitosis moderada, por los cambios que la infección por el VIH genera en el LCR (73).

2.2.6 Imagenología

A pesar de que hasta dos tercios de los pacientes con neurosífilis tienen reportes normales en la tomografía computarizada, la resonancia magnética o la angiografía (74), la neurosífilis puede tener una amplia variedad de presentaciones en los diferentes tipos de ayudas imagenológicas cerebrales (42,75).

Los cambios imagenológicos que tienen que ver con la neurosífilis son particularmente variables, pero por su mayor frecuencia destacan la atrofia encefálica leve-moderada, los infartos cerebrales típicamente lacunares o en el territorio de la arteria cerebral media, las lesiones inespecíficas en la sustancia

blanca y la prominencia periventricular de esta, la hidrocefalia, las gomas cerebrales, la esclerosis mesial-temporal, el realce leptomeníngeo, los granulomas leptomeníngeos, la periostitis orbitaria gomatoso y la periostitis que afecta a la cápsula óptica (41,76).

No obstante, algunos autores han planteado la posibilidad de que muchos de los hallazgos anteriormente mencionados pueden deberse a posibles coinfecciones, como se puede observar en pacientes con infección por el VIH, y siempre se debe tener en cuenta que existe una amplia gama de diagnósticos diferenciales una vez se encuentran lesiones de cualquier tipo en las imágenes cerebrales de ciertos grupos de pacientes (77).

2.2.7 Tratamiento

Los pacientes con neurosífilis deben recibir terapia antitreponémica endovenosa. Se ha demostrado que la administración intramuscular de diferentes tipos de penicilina no logra por sí sola concentraciones treponemicidas en el LCR (78).

Además, se han publicado reportes de casos en los que en ciertos grupos de pacientes tratados con penicilina intramuscular de manera adecuada se ha diagnosticado neurosífilis después (79).

También deben recibir terapia antitreponémica endovenosa los pacientes con alta sospecha diagnóstica de infección del SNC por *T. pallidum* (p. ej., pacientes con cuadro y síntomas compatibles con la enfermedad, con una prueba serológica en suero positiva para sífilis y en cuya citoquímica de LCR se evidencie pleocitosis), incluso si las pruebas no treponémicas realizadas en LCR

son negativas, teniendo en cuenta el alto porcentaje de falsos negativos que se obtienen de estas en pacientes con neurosífilis (80).

En pacientes con alergias documentadas a la penicilina o a betalactámicos, debe asegurarse la desensibilización a estos fármacos, de modo que puedan recibir el tratamiento con penicilina G endovenosa convencional o tratamiento endovenoso con ceftriaxona (a dosis de 2 g/día de 10 a 14 días), en vez de esquemas alternativos de los que no se ha comprobado utilidad en el tratamiento de la neurosífilis (81).

Según la guía para el tratamiento de la NS del CDC, los esquemas de tratamiento indicados para esta (pese a que no hay evidencia de ensayos clínicos controlados que lo respalde) son (43):

- Como primera línea, la administración intravenosa de penicilina G cristalina acuosa en dosis de $18-24 \times 10^6$ U/día, administradas a $3-4 \times 10^6$ U cada 4 h, o la administración de 24×10^6 U/día en infusión continua durante 10-14 días.
- La administración intramuscular de penicilina G procaínica en dosis de $2,4 \times 10^6$ U/día, más probenecid oral 500 mg 4 veces al día, ambas durante 10-14 días.

Ante la alergia a la penicilina, otras alternativas incluyen la administración endovenosa o intramuscular de ceftriaxona 2 g/día y doxiciclina oral a dosis altas (200 mg 2 veces/día durante 21-28 días) (82).

2.2.7.1 Reacción de Jarisch-Herxheimer.

Al comenzar el tratamiento de la sífilis puede aparecer una reacción por lo común leve, que produce fiebre (con elevación térmica media de 1,5°C), escalofríos, mialgias, cefalalgias, taquicardia, aumento de la frecuencia respiratoria, incremento de los neutrófilos circulantes y vasodilatación acompañada de ligera hipotensión (83). Esta reacción se observa en cerca de 50% de los pacientes con sífilis primaria, en 90% de los casos de sífilis secundaria, y en 25% de los que padecen sífilis latente precoz, y la defervescencia tiene lugar a las 12 a 24 h. En la neurosífilis, esta reacción se retrasa más, y la fiebre alcanza su acmé al cabo de 12 a 14 h (84).

El eritema y el edema de las lesiones mucocutáneas se acentúan en los pacientes con sífilis secundaria. Es necesario advertir a los pacientes sobre la posible aparición de estas molestias y que pueden tratarse de manera sintomática (85). Para tratar esta reacción, que es leve y transitoria, no se necesitan esteroides ni otros agentes antiinflamatorios (86).

2.2.7.2 Monitorización del tratamiento

En pacientes coinfectados asintomáticos, la recomendación de las guías nacionales es realizar pruebas no treponémicas al mes, tres meses, nueve meses y veinticuatro meses pos tratamiento (87).

En los enfermos tratados por una NS se deben determinar los títulos en sangre (RPR/VDRL) a los tres meses posteriores a la administración de

antibióticos (88). Se espera una respuesta serológica definida como una disminución de cuatro veces del título (RPR/VDRL) o la reversión a un estado seronegativo (89). De lo contrario, debe repetirse el estudio del LCR (22). Hay autores que estiman que el análisis del LCR debe repetirse cada seis meses hasta que el recuento de células sea normal (90). Aquellos enfermos con una pleocitosis que persista después de los seis meses sin una explicación alternativa, requieren retratamiento (91).

2.3 Coinfección VIH- neurosífilis

El VIH y el *Treponema pallidum* comparten mecanismos de transmisión y tienen la potencialidad de cambiar el curso de la otra enfermedad. (92)

Esto se debe a que la enfermedad sífilítica indica una conducta sexual de riesgo y que las lesiones ulcerativas sífilíticas favorecen la adquisición y transmisión del VIH a través de la pérdida de integridad de la barrera cutaneomucosa (93).

Se cree que la inmunodepresión celular puede llevar a una progresión acelerada de la sífilis o a incrementar la frecuencia de sus complicaciones, esto debido a la naturaleza propia de la infección por VIH (78,93).

Entre 20% y 70% de los pacientes homosexuales afectados por sífilis presenta coinfección por VIH, y entre 1% y 13% de los pacientes infectados con VIH presentan serología positiva para sífilis o desarrollan la enfermedad durante la evolución (74,79).

El compromiso del SNC puede ocurrir en cualquier etapa de la evolución de la sífilis, afectando hasta 10%-15% de los pacientes no tratados, incluso en etapas

tempranas (21,39). Se estima que en pacientes infectados con VIH hay un aumento de la frecuencia de neurosífilis, con una prevalencia de 6,8% a 22% versus 0,45% en pacientes seronegativos para VIH (93).

3. Materiales y Métodos

3.1 Diseño general del estudio

Se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal, retrospectivo, que consistió en la caracterización de un grupo de pacientes cubanos seropositivos al VIH/sida con resultados positivos para neurosífilis en LCR atendidos en el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK), durante el período comprendido entre enero de 2008 hasta diciembre de 2018, con la finalidad de caracterizar de forma clínica más frecuente en base a la información plasmada en las Historias Clínicas (HC) y la observación de los resultados de los análisis de laboratorio en los pacientes positivos para NS.

3.2 Universo, muestra, muestreo

Se estudiaron pacientes con diagnóstico de VIH/sida con resultados de positivos en LCR para neurosífilis con o sin manifestaciones clínicas, con ingreso y estudio en el IPK durante el periodo entre enero 2008 a diciembre 2018. Estos se diagnosticaron a través de pruebas treponémicas y no treponémicas del LCR por el Laboratorio Nacional de Referencia de Treponemas y Patógenos Especiales del IPK. Estos pacientes cumplían con los criterios de inclusión:

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años con estudio del LCR en el Laboratorio de Referencia del IPK, con diagnóstico serológico de neurosífilis.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con resultados de LCR positivo para neurosífilis que no tengan historia clínica en el IPK.

3.3 Procedimientos

- Para el cumplimiento de los objetivos No. 1 y 2.

Se analizó mediante la revisión de las HC de los pacientes con resultados de LCR positivos, según Registros de Diagnóstico (2008-2018) del Laboratorio de Referencia, sus características sociodemográficas al momento del diagnóstico y las manifestaciones clínicas.

- Para el cumplimiento del objetivo No. 3.

Se analizaron distintos estudios de laboratorio como pruebas citoquímicas, serológicas, y búsqueda de otros patógenos en los LCR con resultado positivo de neurosífilis.

- Para el cumplimiento del objetivo No. 4.

Se evaluó la presencia de otras patologías oportunistas con afectación al SNC con resultados existentes en las HC de tinción con tinta china, examen de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) en LCR, estudios imagenológicos y serológicos.

3.4 Recolección de los datos

Los datos se tomaron de los registros del Laboratorio Nacional de Referencia de Treponemas y Patógenos Especiales donde se realizaron estudios de pacientes con sospecha de neurosífilis. Para el estudio se tomaron en cuenta los

resultados del LCR. Después de obtener los resultados de los estudios positivos de LCR en pacientes seropositivos al VIH, se revisaron las HC que pertenecían a cada uno de estos pacientes, esta labor fue realizada por el autor y reflejados en una base de datos elaborada para este fin en Microsoft Excel. Las variables consistieron en el estado inmune de los pacientes, resultados de las pruebas de laboratorio e imagenológicas, formas clínicas de la neurosífilis y otras patologías infecciosas con afectación al sistema nervioso central en el curso de la neurosífilis.

3.5 Análisis estadístico y presentación de los resultados

La información obtenida se agrupó, organizó y registró en un compilado por cada paciente, se transcribió hacia una base de datos en Microsoft Excel y se emplearon los sistemas EPIDAT 4.0 y el paquete para el análisis SPSS Versión 21 para el procesamiento y presentación de los resultados. Se realizaron análisis de frecuencias absolutas y relativas para cada caso. Para relacionar las variables seleccionadas se utilizó la de las probabilidades exactas de Fisher y Spearman. se utilizaron rangos para la correlación de las variables. Se asignaron valores de 1 a resultados negativos, no reactivos o menores de 0. Se asignó valor de 2 para resultados positivos, reactivos y numerales del 1 y superiores. Los resultados se expresaron en tablas y gráficos adecuados al tipo de variable.

3.6 Descripción y operacionalización de las variables

Variable	Descripción de categorías de la escala	Escala de clasificación
Número de linfocitos T CD4+	Valor según datos de laboratorio.	<ul style="list-style-type: none"> • Menor de 200 cel/μL • 200 -349 cel/μL • 350 - 500 cel/μL • Mayor de 500 cel/μL
Carga viral (tiempo no mayor de 6 meses)	Valor según datos de laboratorio.	<ul style="list-style-type: none"> • Menos de 1000 • 1001- 50000 • Más de 50000
Tratamiento antiretroviral	Según registro de la HC	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No
Tiempo del diagnóstico de VIH	Tiempo en grupos de años desde el diagnóstico de VIH/sida hasta el evento	<ul style="list-style-type: none"> • Menos de 1 año • Entre 1 y 5 años • Mayor de 5 años
Etapa clínica de la infección por VIH	Condicionado por la clasificación del CDC	<ul style="list-style-type: none"> • No sida • sida
Resultado de VDRL en suero	Según registro de la HC y laboratorio de referencia	Los resultados se informan de forma cuantitativa, pero cualquier valor numérico indica positividad de esta técnica
Resultado de VDRL en LCR	Según registro de la HC y laboratorio de referencia	Los resultados se informan de forma cuantitativa, pero cualquier valor numérico indica positividad de esta técnica (incluye el débil reactivo)
Resultado de TPHA y RPR en LCR y suero	Según registro de la HC y laboratorio de referencia	Resultados cuantitativos positivos y negativos
Forma clínica de neurosífilis	Según registro de HC	<ul style="list-style-type: none"> • Asintomática • Sintomática
Presencia de otras patologías infecciosas con afectación al SNC	Según registro HC y complementarios descritos en la HC	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No

3.7 Aspectos éticos

Los datos de los registros del Laboratorio Nacional de Referencia de Treponemas y Patógenos Especiales del IPK y de las historias clínicas de los pacientes fueron obtenidos y utilizados de acuerdo con los principios éticos contenidos en la Declaración de Helsinki.

Las bases de datos que se crearon para los análisis de los resultados solo tuvieron códigos, nunca nombres.

La información de cada tarea de esta investigación está disponible para los tutores que participaron en la misma, tendrán acceso a ella en coordinación con el responsable del proyecto (persona encargada del acceso a la información).

Toda la información relacionada con esta investigación en general se encuentra en formato electrónico, conservada y protegida en el Laboratorio Nacional de Referencia (LNRE-IPK) donde se realizaron además copias (salvas) de la información.

El protocolo investigación se presentó ante el Comité de Ética del IPK y comité científico hospitalario para su aprobación, el cual actúa en conformidad con las leyes y reglamentos vigentes, dictados por el MINSAP y el CITMA.

Se cumplió con el principio de confidencialidad y seguridad de la información de los datos de cada paciente incluidos en el estudio.

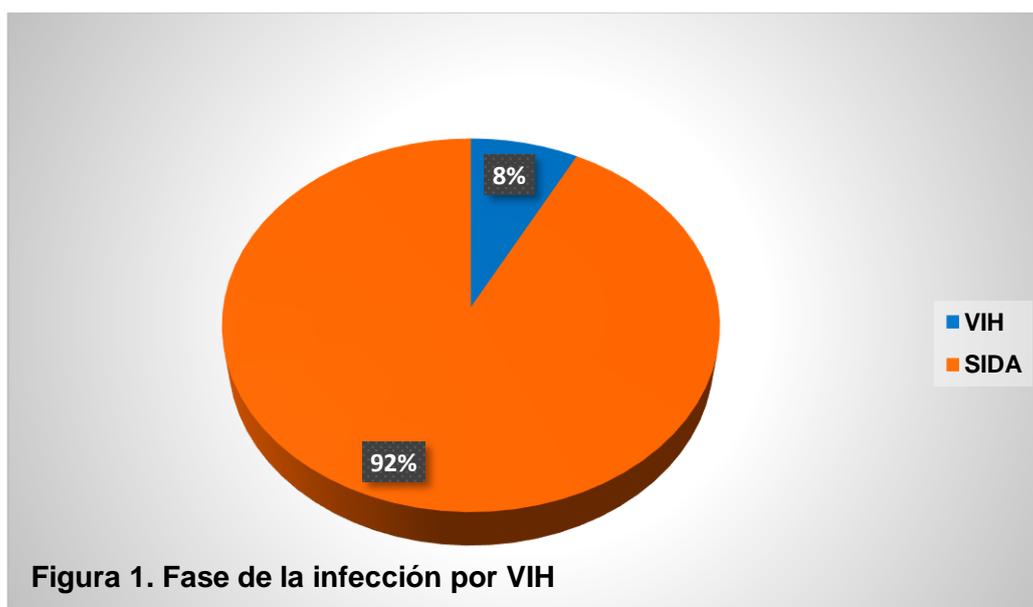
4. Resultados

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal, con el fin de caracterizar la neurosífilis en pacientes seropositivos al VIH/sida en un periodo de 10 años. Para esto se evaluaron las muestras estudiadas en el Laboratorio Nacional de Referencia, con resultados positivos para neurosífilis, estos pacientes debían tener ingreso y estudio en el IPK, ser seropositivos al VIH y mayores de 18 años. Después de estos criterios de selección el estudio quedó conformado por 26 pacientes de los que se evaluó el estado de la infección VIH y características de la NS.

4.1. Caracterización de la infección por VIH/sida

4.1.1 Fase de la infección del VIH

La **Figura 1** representa el estado de la infección por VIH, se observa que el 92,3% de los casos se categorizaron como estadio sida y apenas el 7,7% (n=2) se mantenían en etapa VIH.



Fuente. Planilla de recolección de datos.

4.1.2 Relación entre la infección por VIH/sida y NS

Según el tiempo de relación entre la infección por VIH/sida con la NS, en la **tabla 1**, el 46,2% de pacientes se encontraban entre 1 y 5 años y más de 5 años, respectivamente, mientras que 2 (7,6%) llevaban menos de 1 año con la enfermedad al omento del diagnóstico de la neurosífilis. Estos dos últimos casos presentaban niveles muy bajos de CD4 y cargas virales altas, fueron diagnósticos tardíos, ambos menores de 8 meses.

Tabla 1. Tiempo de evolución del VIH/sida.

Variable		Frecuencia	%
		26	100
Tiempo de evolución (años)	Más de 5	12	46,2
	Entre 1-5	12	46,2
	Menos de 1	2	7,6

Fuente. Planilla de recolección de datos.

4.1.3 Caracterización inmunológica de la infección VIH/ sida

Los valores de linfocitos T CD4 oscilaron entre 2 y 440 cel/mm³, estos como valores mínimos y máximos de toda la muestra, se estimó una mediana estadística de 206 cel/mm³.

Observamos que el 42,3% (n=11) casos presentó cifras menores a 200 cel/mm³.

Al realizar una relación para determinar la diferencia significativa de los valores de CD4, se tomó en cuenta dos rangos, el primero, valores entre >350 y <350 cels/mm³, pues la OMS toma como referencia que por debajo de este valor el riesgo de neurosífilis en pacientes seropositivos al VIH es mayor. En el rango >350 cels/mm³ donde se encontraron 5 de los 26 pacientes y <350 cels/mm³ 21

de 26 pacientes. Al analizar estas cifras se obtuvo un resultado de $p=0,0050$ por lo que existe una diferencia estadística significativa. **Tabla 2.**

Por otra parte, los valores de la carga viral oscilaron entre cifras desde 190 cps/mL y 93 000 000 cps/mL, con una mediana que se aproximó a un valor estimado de 35000 cps/mL. De estos el 3,8% ($n=1$) con menos de 1000 cps/mL, en el rango de 1001 a 50000 cps/mL 61,5 % y el 34,6% con más de 50000 cps/mL. **Tabla 2.**

Para determinar si existía diferencia estadística significativa se tomó en cuenta los valores que oscilan entre los siguientes rangos: menos de 1000 cps/mL, entre 1001 a 50000cps/mL, y mayores de 50000. Al relacionar los rangos de menos de 1000 y 1001 a 50000 encontramos un resultado de $p<0,050$ estadísticamente significativo. Entre el rango de ≤ 1000 y > 50000 el valor de $p<0,05$ que igual al anterior es estadísticamente significativa. Por ultimo al analizar >50000 y el rango 1001 – 50000 el valor de $p >0,05$ sin diferencia estadística a diferencia de las anteriores.

Para el análisis estadístico de las variables CD4 y carga viral se utilizó el test de Spearman. Observamos una correlación negativa moderada, quiere decir que una variable aumenta cuando la otra disminuye y un valor de $p<0,05$ estadísticamente significativo. **Tabla 2**

Tabla 2. Valores de LT CD4 y CV

Variable		Frecuencia	
		26	100
T CD4 (cel/mm ³)	Más de 500	0	0
	500 a 350	5	19,3
	349 a 200	10	38,4
	Menos de 200	11	42,3
Mediana 206 cel/mm ³			
>350 cels/mm ³ / <350 cels/mm ³ a			
Correlación CD4/CV -0,500 p=0,0009			
Carga viral (cps/mL)	Menos de 1000	1	3,8
	1001- 50000	16	61,6
	Más de 50000	9	34,6
Mediana 35000 cps/mL.			
<1000 / 1001 a 50000 b			
<1000 / > 50000 b			
>50000 /1001–50000			

Fuente. Planilla de recolección de datos.

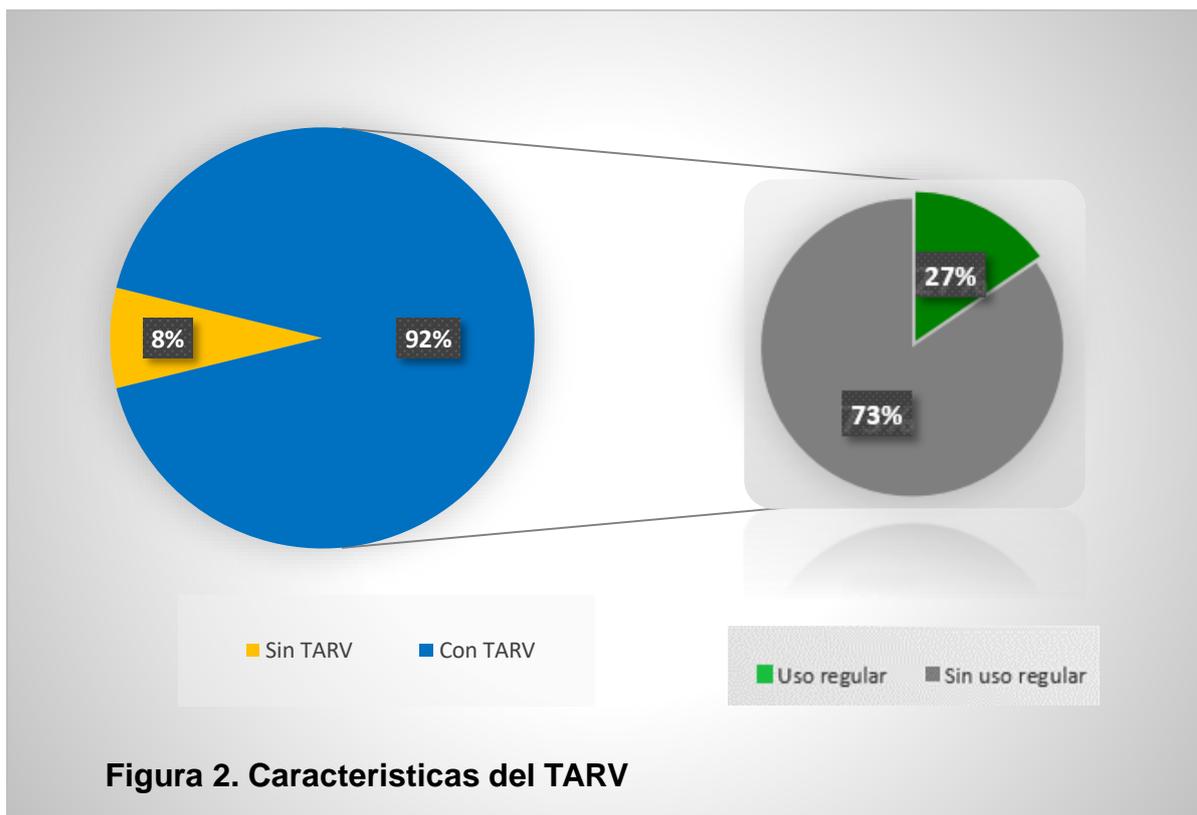
Pruebas estadísticas: Correlación Spearman

a Representa diferencias significativas (p<0,05)

b Representa diferencias significativas (p<0,05)

4.1.4 Características del TARV

En cuanto a las características del TARV, la **figura 2** muestra que 24 (92,3%) pacientes recibía tratamiento con terapia antirretroviral y 22 (73,1%) no tenía adherencia al mismo.



Fuente. Planilla de recolección de datos.

4.2 Manifestaciones clínicas

4.2.1 Formas clínicas

La neurosífilis se presentó como forma sintomática en 26 (100%) casos, no se encontraron casos de meningitis asintomática, **tabla 3**.

Es importante recalcar que en pacientes seropositivos al VIH las formas sintomáticas son más frecuentes en los estadios precoces. Debido a las particularidades propias de la infección por VIH las formas de presentación de la

neurosífilis son atípicas, pudiendo presentar síntomas de una u otra y hacer difícil el diagnóstico. Durante la presente investigación al revisar los síntomas registrados en las historias clínicas y con el apoyo de los exámenes complementarios las formas más frecuentes podrían ser meningitis sífilítica en 15 de 26 pacientes, 8 con descripciones que aparentan sífilis meningovascular y a penas 4 casos tiene imágenes sugerentes de esta forma clínica. El resto debido a la escasa información plasmada en las historias clínicas no permite clasificar el cuadro clínico en una forma específica de neurosífilis.

Tabla 3. Forma de presentación de la neurosífilis.

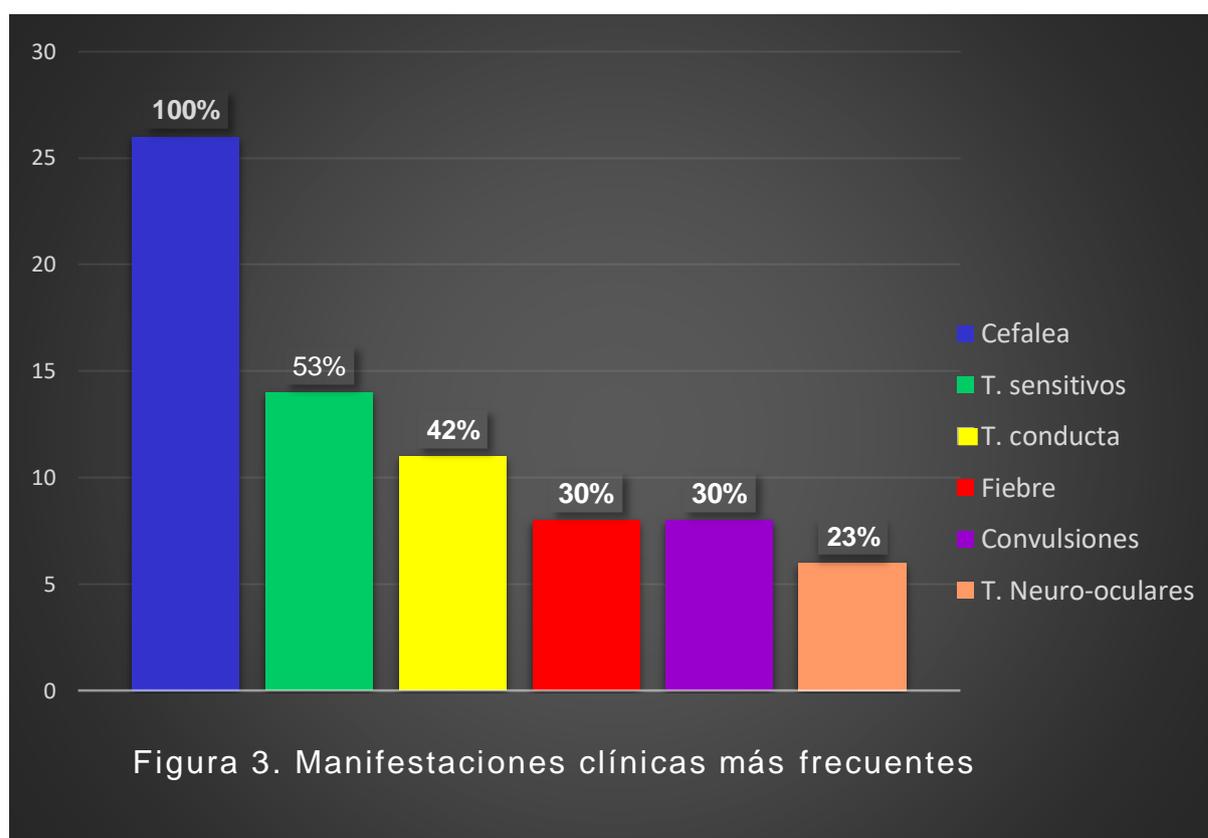
N		Frecuencia	
		26	100
Forma clínica	Formas sintomáticas	26	100
	Formas asintomáticas	0	0

Fuente. Planilla de recolección de datos.

4.2.2 Manifestaciones clínicas más frecuentes.

Las manifestaciones clínicas presentadas por los pacientes fueron, en orden de frecuencia, la cefalea en 100% (n=26), los trastornos sensitivos en 53,8% (n=14), los trastornos de la conducta en 42,3% (n=11), la fiebre en 30,7% (n=8), las convulsiones en 30,7% (n=8) y los trastornos neuro-oculares en 23,1% (n=6).

Ver figura 3.



Fuente. Planilla de recolección de datos.

4.3 Evaluación de los resultados de laboratorio y TAC

4.3.1 Resultados serológicos en suero y LCR

Los resultados serológicos se aprecian en la **tabla 4**. El VDRL en plasma, fue reactivo en 24 (92,3%) casos y en LCR en 23 (88,5%), la moda se estimó en 1:1

en 7 pacientes, el valor mínimo fue de 0 o no reactivo y el máximo de 1:64. La mediana se ubicó en 1:4 diluciones. El RPR y el TPHA en LCR, fueron reactivos en 13 (50%) y 21 (80,9%) casos.

Al correlacionar las variables VCRL suero y VDRL LCR por test de Spearman encontramos una correlación entre las variables positiva ($Rho\ Spearman=0,596$) con una $p<0,05$. Quiere decir que el valor de LCR se incrementa cuando aumenta el valor de VDRL en suero.

En el análisis VRDL-LCR y RPR se observó que el comportamiento de estas fue dependiente. La relación VDRL-LCR y TPHA demostró que son dependientes entre sí.

Tabla 4. Resultados serológicos en suero y LCR.

Variable	Frecuencia (N)		%
		26	100
VDRL en suero	Reactivo	24	92,3
	No reactivo	2	7,7
VDRL en LCR	Reactivos	23	88,4
	1:1	7	26,9
	1:2	2	7,7
	1:4	4	15,4
	1:8	3	11,5
	1:16	4	15,4
	1:32	2	7,7
	1:64	3	3,8
	No reactivos	3	11,6
	Mediana ± 4		
RPR en LCR	Reactivos	13	50,0
	No reactivos	8	30,8
	No realizado	5	19,2
TPHA en LCR	Reactivos	21	80,8
	No reactivos	5	19,2

Fuente. Planilla de recolección de datos.

Pruebas estadísticas: Rho Spearman, Chi cuadrado Fisher

a Representa diferencias significativas ($p < 0,05$)

4.3.2 Resultados citoquímicos de LCR

Para el análisis del estudio citoquímico del LCR, **tabla 5**, se analizaron los resultados del estudio citoquímico en LCR.

En cuanto al valor de las proteínas el resultado más bajo fue de 11,1 y el máximo de 59,4. La mediana fue de 47,3. El valor de glucosa encontramos disminución de los valores estándar para LCR, se encontraron 24 resultados en total. el valor más bajo de glucosa en LCR es de 0,20 mmol/L, y el valor más elevado fue de 5,6 mmol/L considerado dentro de los normal. En cuanto al valor de leucocitos se tomó como valor de referencia 0-10x 10⁹ g/dl se encontró una media de 2,4 x 10⁹, el valor mínimo fue de 0,2 x10⁹ que fue considerado como normal, y el valor máximo de 47 x10⁹ . La moda es de 10 x10⁹ en 4 pacientes. El predominio celular es de linfocitos en 96,2% y polimorfo 3,8%.

Tabla 5. Resultados del estudio citoquímico del LCR.

	N	Frecuencia	
		26	100
Citoquímico del LCR*	Proteinorraquia	14	53,8
	Hipoglucorraquia	16	61,5
	Pleocitosis	13	50,0

*Fuente. Planilla de recolección de datos. *Un mismo paciente tenía más de un parámetro alterado.*

4. 3.3 Resultados imagenológicos

Para el estudio de esta variable se tuvo en cuenta resultados imagenológicos como TAC, RM, angiografía. Solo se encontraron resultados tomográficos.

La tomografía, **tabla 6**, mostró atrofia cerebral en 3 (11,5%) casos, infarto cerebral en 2 (7,7%), imagen nodular en 1 (3,9%) y resultó normal en 5 (19,1%), mientras que en otros 15 (57,7%) no se realizó.

Tabla 6. Resultados tomográficos.

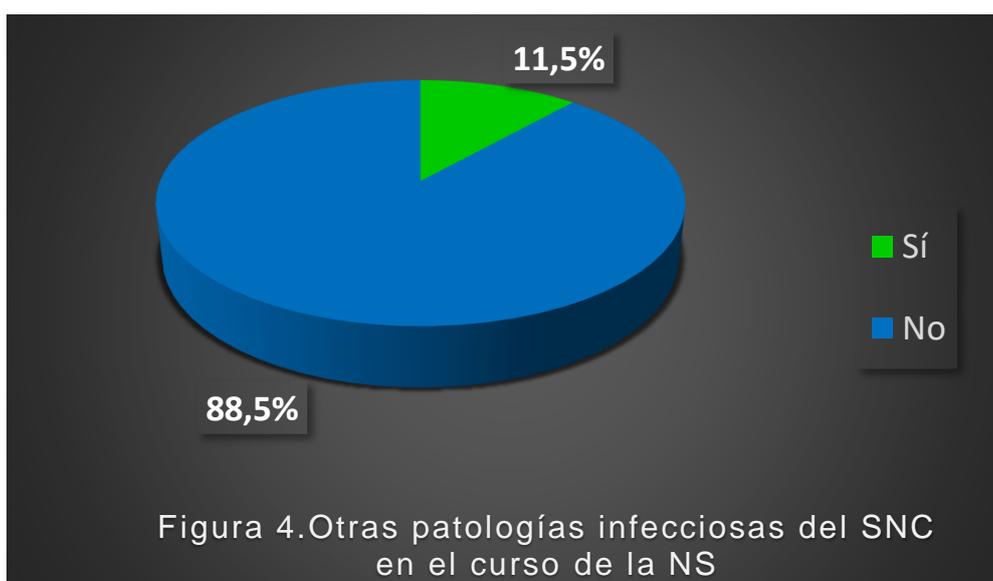
Variable	Frecuencia		%
	26	100	
Resultados de TAC	No realizada	15	57,7
	Normal	5	19,2
	Atrofia cerebral	3	11,5
	Infarto cerebral	2	7,7
	Imagen nodular	1	3,9
	Lesiones ocupantes (hematomas)	1	3,9

Fuente. Planilla de recolección de datos. *Un mismo paciente tenía más de un parámetro alterado.

4.4 Otras infecciones con afectación al SNC en el curso de la NS

Solo en 3 (11,5%) pacientes se observó afectación del SNC por otra enfermedad oportunista, en todos los casos el diagnóstico fue de neurotoxoplasmosis,

Figura 4.



Fuente. Planilla de recolección de datos

Discusión

En la presente investigación, casi todos los pacientes se encontraban en estadio sida, lo que concuerda con lo reportado en la literatura donde se plantea que los pacientes progresan a sida cuando se presentan enfermedades que se clasifican como indicadoras del deterioro inmunológico o progresión de la enfermedad, cuando el conteo de células TCD4 cae por debajo de 200 cel/mm³ o el porcentaje de estas células es menor del 14% del total de linfocitos en la presencia de infección por VIH (17).

La historia natural de la infección por el VIH se caracteriza por su variabilidad en la duración del período libre de síntomas. En ausencia de una terapia antirretroviral, la mayoría de los pacientes tarda entre 8 y 10 años en evolucionar hacia la fase sida. Según estudios epidemiológicos nacionales (16) e internacionales (19) el período de incubación, calculado a partir de la fecha probable de contagio, tiene una media de 9.2 años.

Lozano-Fernández y cols.(50) refiere en su estudio que 49 de los casos (54%) tenían diagnóstico de VIH establecido más de 6 meses previos al diagnóstico de sífilis ocular, mientras que 41 pacientes (46%) habían recibido el diagnóstico de VIH dentro de los 6 meses previos al diagnóstico de sífilis ocular. Estos resultados discrepan de lo encontrado en este estudio donde un muy bajo porcentaje de los pacientes presento un diagnostico menor a un año con referencia a la infección por sífilis.

Una discreta similitud presentó Bordon Ferreyra (82) en su estudio donde seis pacientes, la sífilis fue diagnosticada después del diagnóstico de la infección por

VIH. El intervalo de tiempo desde el diagnóstico de la infección por VIH al de la sífilis fue de 5 meses a 5 años. Uno de estos pacientes tenía serología negativa previa y el diagnóstico de sífilis se confirmó durante la investigación de una cefalea persistente.

Gregory N y cols. (28) refiere que estos hallazgos se pudieran explicar por la coexistencia de sífilis e infección por VIH, debido a que este virus tiene un impacto en el curso clínico de la sífilis afectándose la evolución natural de esta enfermedad, anotando que en esta coinfección se puede presentar el paso de una fase a la siguiente de forma rápida; además, en individuos inmunocomprometidos la sífilis sigue un curso fulminante, es más insidiosa con síntomas inespecíficos y de difícil diagnóstico.

La infección por VIH presenta una especial capacidad para infectar los linfocitos CD4. A diferencia de los macrófagos, en los linfocitos el VIH se replica de forma masiva, lo que provoca una profunda inmunosupresión celular conllevando así la destrucción de los linfocitos CD4 interfiriendo con los mecanismos de regeneración y activación linfocitaria (42).

La disminución del conteo de los TCD4 da una aproximación del curso de la infección por VIH y nos permite clasificar en sus diferentes etapas. Yace aquí la importancia de su monitorización.

Lasso y cols. (92) refieren en su estudio donde se relaciona la infección por *T pallium* en paciente seropositivos al VIH, que el promedio de linfocitos CD4 fue 177 céls/mm³ (rango: 0-650 cel/ mm³) similar a los resultados encontrados en nuestro estudio donde la mayor cantidad de pacientes se ubicaron en un rango

menor de 200 células que se según la clasificación de la CDC se clasifican en estadio sida.

En concordancia con lo encontrado en este estudio Musher D M y cols.(67) en su estudio acerca de la sífilis en pacientes VIH reflejan que el promedio de CD4 fue del 282 células/mL (intervalo 4-921 células/mL), el promedio de linfocitos CD4 fue de 14.91%. Ortega y Award (78) en su estudio acerca de la incidencia de la sífilis en pacientes portadores de VIH encontraron que en cuanto a los linfocitos CD4, un gran porcentaje de sus pacientes presentaron valores de TCD4 por debajo de 225.

Contrastando a lo anterior referido y a los resultados de este estudio Bordon-Ferreyra (82) describe su estudio que con excepción dos de pacientes, los restantes pacientes tenían un los contajes de linfocitos CD4+ mayor a 200cel /mL previo a recibir el primer tratamiento para sífilis.

Marra y cols.(59) hacen referencia a que las cifras de linfocitos CD4 menores de 350 x ml triplica la posibilidad de neurosífilis, sin embargo, es importante recalcar que existen neurosífilis con cuadros agresivos de dependientes de las cifras de linfocitos CD4.

Schofer H. y cols (73) refieren en su artículo que existe una ecuación que implica factor de riesgo para desarrollar neurosífilis y es un VDRL >a 1:32 y CD4< a 350 por mm³.

Existe un debate con respecto a cuándo se debe realizar una punción lumbar en individuos infectados por VIH y con el diagnóstico de sífilis obtenido en una muestra sanguínea, aunque no manifieste síntomas neurológicos. Sin embargo,

las guías europeas, canadienses y varios países de Latinoamérica han adoptado la recomendación de realizar una PL en el contexto de pacientes VIH con un recuento de CD4 menor a 350 células/ μ l o un título de RPR mayor a 1/32 .(20) Ghanem y cols. (84), refiere que en los pacientes asintomáticos infectados por el VIH o con síntomas neurológicos donde el conteo de CD4 es \leq 350 cel/mm³ o el título de RPR es \geq 32, tienen grandes probabilidades de presentar neurosífilis (sintomática o asintomática).

En un estudio realizado por Tomkins y cols. (95), encontraron en la mayoría de los pacientes con sífilis secundaria niveles de CD4 entre 201 y 500 cel/ml. En su estudio solo un caso con más de 500 cel/ml presentó sífilis primaria.

Yang y cols. (58), en Taiwan encontraron asociación entre sífilis secundaria y niveles de CD4 entre 200 y 350 cel/mm³.

La cuantificación de la carga viral de virus presente en plasma, suero e incluso en tejidos permite conocer la dinámica de la infección por VIH y la relación entre carga viral y progresión de la enfermedad proporciona una información crucial para el control de los pacientes infectados (60). La replicación desmedida de la carga viral en pacientes sin tratamiento, o con presencia de cepas virales resistentes a un grupo de fármacos, incide directamente en la disminución significativamente el conteo de linfocitos CD4, tornando al paciente más vulnerable a adquirir enfermedades oportunistas muchas veces en formas atípicas.

Esta investigación concuerda con lo citado por Lasso y colaboradores (92). En su estudio de neurosífilis en pacientes con infección VIH/sida reflejan que el

promedio de carga viral 572.503 copias ARN/mL , con un promedio de 43% de sus pacientes con resultados mayores a 50 000 cps/ml, ellos relacionan estos resultados al descenso del conteo de CD4, la falta de adherencia a la TARV y el escaso seguimiento que se da los pacientes con estas patologías.

De igual forma Lozano- Fernández y cols. (79) refieren que los pacientes que no estaban en control virológico la carga viral promedio fue de 241,641 copias/ml. En el análisis estratificado de acuerdo al conteo de linfocitos T CD4+ (>200 vs <200) se observó que 34 pacientes (39.9%) se encontraban en fase de sida con CD4 <200 3cel/mm, 17 pacientes (18.9%) se encontraban en control virológico con carga viral indetectable, mientras que 31 pacientes (34.4%) tenían cargas virales de VIH consideradas altas (>100,000 copias/ml).

De manera concluyente y similar al igual que los resultados encontrados por Binder RL y cols. (50) en su estudio, el análisis comparativo demostró que los pacientes que presentaban sífilis ocular y neurosífilis tenían menores conteos de linfocitos CD4 y mayores niveles de carga viral comparados con los que únicamente presentaron sífilis ocular, lo que nos indica que el riesgo de desarrollar neurosífilis asintomática está vinculada al estado inmunológico, siendo mayor el riesgo para pacientes más inmunosuprimidos.

En Cuba, el sistema nacional de salud garantiza el control y tratamiento a los pacientes seropositivos al VIH desde el momento en que son diagnosticados, esto evita la progresión de la enfermedad, brinda una mejor calidad de vida a los pacientes y evita la presencia de enfermedades oportunistas.

Aunque la mayoría de los pacientes en este estudio recibía tratamiento con TARV, la adherencia al mismo era muy baja, lo que puede haber condicionado el comportamiento aquí observado.

Kim J. y cols. (41) refiere que el 28,5% de los pacientes con infección por VIH se encontraba recibiendo terapia anti-retroviral al momento del diagnóstico de la neurosífilis. Este resultado difiere de lo encontrado en el presente estudio, pues gran parte de los pacientes tenía TARV, sin embargo la adherencia a la misma era deficiente. Si bien no es objetivo de este estudio la relación TARV/CV/CD4, es importante recalcar las diferencias significativas en la respuesta al tratamiento en relación al grado de inmunosupresión o la adherencia a TARV en pacientes que mantenían la terapia con los que no, esto fue similar a lo encontrado por otros autores donde se observa que ante la adherencia de la TARV hay una menor replicación viral y mayor conteo de TCD4, y a su vez resulta un impacto sobre la respuesta serológica.

Ortega y Awards (78) en su estudio realizan una comparación en cuanto a los resultados de CD4 y la relación de la presencia de terapia antiretroviral. En los pacientes con TARV tuvieron CD4 mayores de 300 en un 17,2% y los sin terapia tuvieron CD4 mayores de 300 en un 21,02 % . 37,58% de los pacientes sin terapia tuvieron CD4 menor de 300 y 24,2% de los pacientes con terapia presentaron CD4 menor de 300.

Lozano- Fernandez y cols.(79) 35 pacientes (39%) se encontraba recibiendo terapia antirretroviral al momento del internamiento en contraste con 45 pacientes (61%) que no recibía tratamiento antirretroviral. Sólo 10 pacientes de

los que recibían terapia antirretroviral se encontraba en control virológico con carga viral indetectable al momento del internamiento por sífilis ocular.

El diagnóstico de sífilis y su clasificación en los diferentes estadios clínicos es el resultado de la combinación de manifestaciones clínicas, antecedentes epidemiológicos y los resultados de exámenes de laboratorio.

La bibliografía consultada clasifica los síntomas para su mejor estudio en formas de presentación precoz y tardía. La primera corresponde a la NS asintomática, meníngea y meningovascular. En la etapa tardía se presenta la parálisis general y la tabes dorsal (59).

Uno de los cambios más interesantes que ha ocurrido en la presentación clínica de la sífilis es el intervalo entre la sífilis reciente y las manifestaciones neurológicas de la enfermedad. Tradicionalmente neurosífilis ocurría décadas después de la manifestación primaria pero en una investigación realizada por Drago et al. (48), el tiempo promedio de la sífilis latente en algunos pacientes, independientemente de su estado inmune, era notablemente más corto.

Mozún et al. (51), al estudiar varios episodios de sífilis en una institución de Buenos Aires, Argentina observaron que en los pacientes seropositivos al VIH no se alteró el curso de la infección con ausencia de manifestaciones clínicas atípicas ni tendencia hacia la rápida progresión a neurosífilis.

Cabe resaltar que las diferentes formas de neurosífilis se pueden sobreponer entre ellas o presentarse con manifestaciones atípicas, dificultando así su

clasificación e incluso su diagnóstico (61). Algunos autores han evidenciado en sus artículos un predominio de las formas tempranas de neurosífilis, como la afectación meníngea, resultados que coinciden con nuestro estudio.

Quintero-Moreno (44), en un estudio realizado en Colombia se observó que la forma clínica más prevalente fue la meningovascular, que se presentó en el 54,4% de los casos, esto respalda lo anterior descrito.

No es infrecuente que en las etapas tardías de la neurosífilis los síntomas más llamativos sean los déficits neurocognitivos, pudiendo corresponder incluso a la presentación del cuadro. La predominancia de las alteraciones de las funciones ejecutivas, en unión a la marcada disartria, las fallas en funciones visoespaciales y la lentitud en el procesamiento cognitivo le otorgan un perfil de demencia fronto-subcortical, convirtiendo la neurosífilis en diagnóstico diferencial de otras demencias infecciosas subagudas (como en el caso del sida, o la enfermedad de Creutzfeld-Jakob), cuadros degenerativos (parálisis supranuclear progresiva) o enfermedades desmielinizantes, como la esclerosis múltiple.(49)

De la Cruz y Castañeda (81) reflejan en su investigación con respecto a las NS sintomáticas, las formas tempranas (meningitis sifilítica, sífilis meningovascular y formas oculares); fueron más frecuentes que las tardías (PG y tabes dorsal). Las NS tempranas, en especial la meningitis, fueron identificadas con más frecuencia en los pacientes VIH-positivos. Estos resultados son similares a los encontrados en nuestra investigación.

Zheng D. y cols. (91), refiere según su experiencia que las formas tardías sólo se dieron en pacientes VIH-negativos y son menos frecuentes, esto hace debido

a los hallazgos de la era preantibiótica. Estos cambios probablemente se deban al uso indiscriminado de los antibióticos y a la coinfección por VIH, sin embargo, es preciso realizar mejores estudios para confirmar estos hallazgos. La autora considera que este comportamiento probablemente se deba al uso indiscriminado de los antibióticos y a la coinfección por VIH, sin embargo, es preciso realizar mejores estudios para confirmar estos hallazgos.

Al contrario de los hallazgos de esta investigación, Antezana A y cols. (89) reflejó en su estudio de cohorte que dentro de las manifestaciones clínicas de neurosífilis, en el grupo seronegativo para VIH predominaron el compromiso ocular (33%), accidente vascular encefálico (26,6%), compromiso vascular medular (13,3%) y fiebre (13,3%) mientras que en el grupo con infección por VIH predominaron la fiebre (42,8%), compromiso ocular (39,3%), cefalea (39,3%) y lesión vascular encefálica (17,8%). No hubo pacientes infectados por VIH con daño medular. Sólo la fiebre fue significativamente más frecuente en el grupo infectado con VIH respecto del grupo seronegativo para VIH.

El riesgo de transición de sífilis primaria a neurosífilis puede ser precoz en pacientes con VIH debido a la naturaleza de la infección y el estado inmunológico del paciente. Cabe recalcar que el pronto diagnóstico y tratamiento de la sífilis en pacientes VIH es vital. Estudios no treponémicos como el RPR y VDRL puede ser falsos positivos o negativos sin embargo en pacientes con VIH son establecidos como medios diagnósticos de primera línea (21).

Un comportamiento similar al de esta investigación en cuanto al valor de VDRL en sangre fue el reportado por Lozano-Fernández y cols. (79) quien refleja que

el hecho de que más de 50% de los pacientes tuvieron títulos altos de VDRL (1:128 ó más), sugiere que la mayoría de los pacientes se encontraban en las primeras etapas de la infección, concordante con la información que sugiere que la sífilis ocular en pacientes con VIH ocurre temporalmente cercana a las fases iniciales de la sífilis.

Similares resultados fueron encontrados en el estudio realizado por Brightbill T. y colaboradores (63) donde los pacientes coinfectados con VIH, la mediana del VDRL en sangre al momento del diagnóstico fue de 1:80; de estos el 17,8% de los pacientes, tenían un VDRL en plasma < 1:32 al momento del diagnóstico de neurosífilis. Tres de ellos tuvieron manifestaciones neurológicas claras; en un paciente sus manifestaciones clínicas no pudieron ser atribuidas directamente a la neurosífilis por tener otras infecciones concomitantes del SNC y un paciente fue asintomático. Johns D. y cols. (49) manifiesta que la probabilidad de diagnosticar neurosífilis en aquellos individuos con VDRL (+) en sangre fue significativamente mayor en los pacientes infectados por VIH que en pacientes seronegativos para este virus. Paralelamente, y en un período de 11 años (julio 1997 a junio 2008), existieron 1.562 pacientes con infección por VIH/SIDA en control en la Unidad de Infectología. De éstos, 127 pacientes presentaron un VDRL (+) durante su evolución, de los cuales 28 (22%) desarrollaron neurosífilis, dos pacientes tuvieron dos episodios recurrentes (en total 30 episodios de neurosífilis).

La guía elaborada por el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de Atlanta (CDC) recomienda estudiar el LCR a todo paciente infectado con VIH

con sífilis latente o tardía, sífilis de duración desconocida, sífilis con síntomas y signos neurológicos y las fallas de tratamiento (44).

De igual forma, Silva y cols. (57) reflejó en su estudio que el VDRL en sangre es reactivo en el 72% de los pacientes con una sífilis primaria, casi en el 100% de los enfermos con una sífilis secundaria, el 73% de los individuos con una sífilis latente y el 77% de los pacientes con una sífilis terciaria. Se estima que hasta un cuarto de los enfermos con NS tienen un VDRL sérico no reactivo.

En algunos casos, el VDRL falsamente no reactivo o reactivo es la consecuencia del fenómeno de prozona. Aquí, los altos títulos de anticuerpos impiden la formación del complejo antígeno anticuerpo que se necesita para visualizar una prueba de floculación reactiva (46).

En una investigación realizada por Esselink R y cols.(76) refleja en su estudio que de los siete pacientes de este estudio que tuvieron neurosífilis, en cinco el título de VDRL en sangre fue 1:128 diluciones.

Para realizar el diagnóstico de neurosífilis, en primera instancia, es fundamental realizar la confirmación serológica de la sífilis, es decir, un tamizaje inicial con una prueba no treponémica (VDRL o RPR) en suero, y la posterior confirmación con una prueba treponémica, generalmente FTA-ABS (54). Una vez se confirme el diagnóstico serológico de sífilis. En el contexto de un paciente que cursa con déficit neurológico, se debe realizar el estudio del LCR. Es indispensable procesar el VDRL en LCR, teniendo siempre en cuenta que un resultado negativo no descarta la enfermedad, ya que la sensibilidad de esta prueba es baja (30–70%),sin embargo, la especificidad es muy alta (99.8 %)(47).

Es conocido que existen importantes limitaciones fueron descritas en el diagnóstico de la neurosífilis previo de la era del VIH, estas se incrementaron con la aparición de la pandemia de la infección. Dentro de los estudios que se realizan en el LCR como la prueba estandarizada para confirmar la neurosífilis sabemos que esta prueba cuenta una sensibilidad que va desde 30% al 70% (38).

Pese a lo anterior descrito debido a las comorbilidades del sistema nervioso central y alteraciones por los cambios propios en la bioquímica y la citología del LCR que genera la infección por el virus, sin tener encuentra el estadio de la infección, dificultan el diagnóstico de la Neurosífilis (64).

Hasta el momento se encuentra con prueba estándar para el diagnóstico de neurosífilis el estudio de VDRL en LCR.

Similares a lo encontrado en este estudio, es lo obtenido por De la Cruz y Castañeda (81), donde la mayoría de pacientes su investigación tuvieron un VDRL reactivo en LCR. La mediana de los títulos del VDRL en LCR se encontró en el rango de los resultados obtenidos por estudios anteriores que reportan títulos de 1 a 8 diluciones.

Zetola NM, y Klausner JD. (45) de forma relevante y en concordancia a lo encontrado en este estudio describe que en una gran proporción de pacientes con sífilis ocular cursan simultáneamente con neurosífilis asintomática, evidenciada por la presencia de VDRL positivo en LCR.

Ghanem y cols. (84) encontraron en su estudio que, en contraste a lo reportado por otros investigadores, pese a mantener como variantes a pacientes con serologías positivas y negativas al VIH, no observando diferencias significativas entre estos. Refiere que los pacientes con infección por VIH, principalmente los pacientes con inmunodepresión grave, pueden presentar ausencia de reactividad en sus pruebas reagínicas, tanto en la sangre como en el LCR tal como lo señalan algunos autores.

Guerrero-Vega y cols. (87) en su estudio refiere que si bien existen casos de neurosífilis con VDRL no reactivo en el LCR, pero con un cuadro clínico compatible o casos con un FTA-abs sérico reactivo y un LCR con aumento de las células y proteínas. Ambos cuadros deben considerados como criterios diagnósticos de una neurosífilis probable y obligan a realizar tratamiento antibiótico.

Estos autores exponen en su artículo que la presencia de un VDRL sérico negativo en la primera evaluación de laboratorio, lo cual puede ser explicado por la alta frecuencia de falsos negativos en las pruebas no treponémicas debido a los fenómenos de prozona que refiere que un resultado negativo o positivo débil que se observa hasta en un 2% de los infectados, especialmente en la fase de sífilis secundaria, cuando las muestras son fuertemente reactivas, por se recomienda titularlas siempre. Sin embargo, dado la presencia del cuadro clínico compatible, se insistió en una segunda evaluación con VRDL sérico y la punción lumbar observándose el VDRL reactivo en LCR, que confirmó el diagnóstico de neurosífilis. (22,48,57)

En la investigación conducida por Quintero-Moreno y cols. (44) el VDRL en el LCR fue positiva en 11 (68,8%) pacientes, negativa en tres (18,8%) y no se realizó en dos (12,5%) pues no presentaban alteraciones neurológicas. Este análisis coincide con de esta investigación, con esto podemos afirmar que el VDRL en LCR es un estudio importante a realizar para el diagnóstico de neurosífilis.

Tanto el RPR como el VDRL son buenos marcadores de la infección en su fase aguda y útiles en el control de la respuesta al tratamiento en el paciente con inmunidad intacta, aunque son poco específicos (81). El RPR ha pasado a ser la prueba de cribado habitual para la selección de sueros en los laboratorios y en los bancos de sangre, puesto que se trata de una técnica más sencilla.

Si bien el RPR es útil en el diagnóstico y seguimiento de pacientes infectados por sífilis, debido a su sensibilidad no es recomendado como herramienta diagnóstica.

Marra y cols. (85) concluye en su estudio sobre el uso de RPR como poco fiable el uso del mismo, pudiendo ser positivo en pacientes con afecciones como *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* o *Streptococcus pneumoniae*. La mitad de pacientes de este estudio presento RPR positivo en pacientes que ya tenía resultados de VRDL y coincide con los resultados de Marra y cols.(59) siendo el RPR una herramienta útil para el diagnóstico de la neurosífilis mas no específica. En contraste a esto Antezana y cols. (60) recomiendan que debido a que el VDRL en LCR no está disponible en muchos países incluido Bolivia puede usarse RPR en LCR con igual validez como diagnóstico.

El TPHA es una técnica más económica y fácil de realizar, consiste en una hemaglutinación pasiva con hematíes de cordero sensibilizados con un extracto antigénico de *T. pallidum*.

Gatchel J y cols. (64) en su estudio donde utiliza el TPHA como herramienta para el diagnóstico de neurosífilis confirmó la presencia de esta en 6 muestras de LCR al mostrar títulos de anticuerpos desde débil reactivo hasta 8 por VDRL y de 640 a 20 480 por TPHA; mientras en otras 7 muestras solo se detectaron niveles de anticuerpos treponémicos con valores inferiores de 80 a 2 560, lo que sugiere una mayor sensibilidad de la TPHA en relación con el VDRL como ha sido reportado por otros autores o la presencia de marcadores de neurosífilis anterior tratada.

Tomberlin y cols. (68) realizan en su estudio la evaluación del índice TPHA en muestras de LCR en pacientes con infección por VIH. De un total de 58 pacientes con infección por VIH y sífilis latente sin tratamiento reciente, cinco pacientes (9%) presentaron alteraciones del número de leucocitos, proteínas y/o inmunoglobulinas en LCR sugestivos de neurosífilis. Cinco (12,5%) de estos 40 pacientes presentaban índices del TPHA positivos (> 100) en muestras de LCR, implicando una producción intratecal de anticuerpos en LCR.

Sin embargo, en dos de los cinco pacientes con VDRL positivos presentaron proteínas, inmunoglobulinas e índices del TPHA en LCR normales. Libois A. y cols. (69) consideran que falta de correlación entre la VDRL y el índice del TPHA contrasta con los resultados de estudios en pacientes sin infección por VIH, lo cual podría deberse a la diferente población de pacientes así como a la presencia

de neurosífilis sintomática. Lo anterior descrito es contradictorio a los resultados del presente estudio donde el TPHA mostro gran sensibilidad coincidiendo con los resultados de VDRL. Apoyando este resultado fue lo descrito por Dowell M. y cols.(74) quien refiere que si bien el índice de TPHA no presenta una significativa correlación con la VDRL similar a la observada en los pacientes sin infección por VIH, en pacientes con infección por VIH con serología positiva para sífilis y alteración de las proteínas y leucocitos en LCR, el índice del TPHA podría ser útil en el diagnostico presuntivo de la neurosífilis si consideramos la baja sensibilidad de la VDRL.

Múltiples autores (44,58,63) alegan que en caso de obtener un resultado negativo de VDRL en LCR, hay que tomar encuentra los estudios citoquímicos donde se debe evaluar la celularidad y la proteinorraquia, niveles $> 5 \times 10^6/L$ y/o $> 45 \text{ gr/L}$ respectivamente, pueden hacer el diagnóstico de la enfermedad.

Gordon y cols.(51), refiere en su investigación la importancia de identificar los casos de neurosífilis asintomáticas con aumento del número de leucocitos y proteínas en LCR como marcadores de riesgos para el desarrollo de neurosífilis. La presencia de pleocitosis es considerada como marcador de actividad de la neurosífilis y su descenso a la normalidad como marcador de buena respuesta al tratamiento.

Al igual que se observó en este y otros estudios, el estudio citoquímico del LCR fue fundamental para complementar el diagnostico de neurosífilis, esto coincidiendo con el resultado de Smith A. y cols (70).

Lasso y colaboradores (63) encontró que 57% de los análisis citoquímicos de

LCR se encontraron alterados, principalmente a incremento de células y proteínas en LCR en pacientes con infección por VIH y neurosífilis durante su estudio.

Zetola N. y cols. (46) indica que el estudio citoquímico del LCR se ve más afectado en la forma sintomática que en la forma asintomática de neuroinfección, con recuentos de linfocitos entre 200 y 400/uL, concentración de proteínas entre 100 y 200 mg/dL y VDRL casi siempre reactivo, esto similar a los resultados de esta investigación.

Fugate J. y cols. (71) reportó una serie retrospectiva de 116 pacientes donde se observó que el examen del LCR presentó resultados normales y otros con una ligera pleocitosis linfocitaria y aumento de proteínas (45-75 mg/dl). En un 25% de los casos, el VRDL es fue reactivo. Todos tenía pruebas treponémicas y no treponémicas reactivas en suero, el 48% tenía linfocitos en el LCR (el punto de corte no se reunió), y el 86% tenía pruebas no treponémicas reactivas en LCR.

Guerrero Vega y cols. (87) comenta en su estudio que hay que tener en cuenta que los pacientes con coinfección por VIH requieren un punto de corte más alto de pleocitosis ($> 20 \times 10^6/L$), ya que los valores menores pueden ser explicados por la misma infección por el virus. Por este motivo se sugiere realizar serología para VIH a todo paciente con sífilis meningovascular.

Los hallazgos del artículo realizado por Gatchel J y cols.(93) coincidiendo con lo encontrado en el presente estudio, pues reveló que todos los pacientes estudiados presentaron análisis citoquímicos del LCR en los pacientes con

neurosífilis incluyeron pleocitosis, con celularidad promedio de 25 células (0-1000), el promedio de proteínas en LCR 44.34 (0-157).

Ghanem y cols. (84) reflejan en que el incremento de células y proteínas en LCR en pacientes con infección por VIH y neurosífilis, se encuentra en 38 a 69% de los casos según la serie comunicada.

Lasso y cols.(63) en su estudio mostró que sólo 57% de los análisis citoquímicos de LCR se encontraron alterados, principalmente a. expensas de un incremento de la celularidad.

Hutto B. (90) refiere que la pleocitosis puede ser causada por diferentes etiologías incluyendo el propio VIH. Los pacientes con infección por VIH con serología positiva para sífilis y pleocitosis debe ser considerada como neurosífilis y ser tratadas como tal, como también descrita por otros de autores. En su estudio la pleocitosis fue documentada en 7 pacientes además de los pacientes diagnosticados de neurosífilis con similares resultados en el estudio citoquímico del LCR. En estos 7 pacientes, la media de leucocitos en LCR fue 11/mm³ + 6. Los síntomas de afectación del SNC en la sífilis son diversos y se presenta en cualquiera de las etapas de la enfermedad.

Al igual que en otras patologías con afectación al SNC los estudios de imagen son una gran herramienta para el diagnóstico y valoración del compromiso neurológico.

Los hallazgos imagenológicos encontrados en los pacientes con neurosífilis no son específicos, y comprenden vasculitis sifilítica, gomas y atrofia cerebral. Los cambios vasculares son comunes en el territorio de la arteria cerebral media,

afectando lóbulos temporales y frontales, ganglios basales y cápsula interna, aunque el tallo cerebral y el cerebelo pueden también estar afectados (42).

La sífilis meningovascular ocasiona arteritis y meningitis que pueden ser detectadas en imágenes cerebrales como realce meníngeo e infartos cerebrales pequeños y profundos (69). Los pares craneales también se pueden ver comprometidos, en especial el II, III, VI, VII y VIII; se pueden observar edematizados y realzan con el contraste, como consecuencia de la infiltración linfocítica perivascular del nervio. Los pacientes con sífilis meningovascular pueden presentar múltiples hiperintensidades en T2 de la RM, poco visibles en la tomografía y que corresponden a áreas de isquemia (46).

Rivera y cols.(70) En una serie de 35 pacientes con neurosífilis confirmada, un tercio tuvieron TAC y RM normales, mientras que un 37% presentaron atrofia cerebral y un 25% infartos cerebrales.

Esto es similar a lo encontrado en este estudio donde predomino los resultados de atrofia cerebral sobre las lesiones que simulaban infartos cerebrales.

Hobbs y cols.(65) Reflejan en su estudio que los estudios imagenológicos pueden ser útiles en el diagnóstico y monitorización de la neurosífilis. Sin embargo, muchos de los resultados que arrojan estos estudios pueden no ser bien interpretados o tener resultados normales. Alega que tanto la inflamación meningovascular puede llegar a ser desde discreta a muy evidente en los ventrículos, y las lesiones que impresionan infarto cerebral son igual de comunes (59). También que la afección tanto de la región cerebral media y basilar pueden incluir lesiones de atrofia. Jeong Y. y cols. en su artículo la mayor cantidad de

estudios imagenológicos arrojaron resultados que impresionan lesión vascular, resultado que contrasta con lo hallado en este estudio. Insiste que la resonancia magnética siempre será de preferencia ante la TAC (72). Fugate J. y cols. Igual que en este estudio encontró que un gran porcentaje de los resultados imagenológicos eran normales, esto se presentó en los pacientes con neurosífilis sintomáticas en fases tempranas (73).

Es importante recalcar que el diagnóstico de esta patología debe ser apoyada tanto con exámenes de laboratorio e imagen y no descartarla si existe sintomatología que nos lleve a sospechar acerca de su existencia.

Los pacientes seropositivos al VIH pueden desarrollar varias infecciones al mismo tiempo, es por esto que al diagnosticar enfermedades concomitantes al VIH no se puede ser unisista.

Quintero-Moreno(43) se refiere a la neurosífilis como la gran simuladora en cuanto a las infecciones que afectan al SNC. Bordon Ferreyra (82) en su estudio encontró que menos del 1.5 % de los pacientes poseía otros diagnósticos además de la neurosífilis. Este resultado fue similar al encontrado en este estudio.

Conclusiones

- El conteo de CD4 bajo, con carga viral activa puede estar dado por el uso irregular en la TARV en los pacientes del presente estudio, lo que repercute en el estadio de la enfermedad.
- Aunque la forma sintomática de la NS se presenta en pacientes seropositivos al VIH, no se descarta la presentación asintomática de la enfermedad, por lo que se debe tener presente en los pacientes con diagnóstico de sífilis, debido a su aparición precoz en este grupo.
- Los estudios serológicos y citoquímicos del LCR así como los imagenológicos, apoyan el diagnóstico de NS, sin embargo resultados negativos no descartan la enfermedad.
- A pesar de la baja incidencia de otras infecciones con afectación del SNC en pacientes con NS, las características de la infección por VIH, no permiten ser unisista en el diagnóstico.

Recomendaciones

- Exponer los resultados de este estudio con el fin de dar a conocer la incidencia de la patología en pacientes seropositivos en el colectivo del IPK y de otras instituciones que atienden enfermedades infecciosas.
- Extender el estudio a pacientes seropositivos al VIH en instituciones de salud de todo el país, para ver el comportamiento de la enfermedad a nivel nacional.

Bibliografía

1. Conde-Sendín MA, Hernández-Fleta JL, Cárdenes-Santana MA, Amela-Peris R. Neurosífilis: formas de presentación y manejo clínico. *Rev Neurol* 2012; 35: 380-86.
2. Grillová L, Ptrošová H, Mikalová L, Strnadel R, Dastychová E, Kuklová I, et al. Molecular typing of *Treponema pallidum* in the Czech Republic during 2011 to 2013: increased prevalence of identified genotypes and of isolates with macrolide resistance. *J Clin Microbiol.* 2014; 52: 3693–3700.
3. Taylor M M, Newman D R, Schillinger J A, Lewis F M T, Furness B, Braunstein S, et al. Viral loads among HIV-infected persons diagnosed with primary and secondary syphilis in 4 US cities: New York City, Philadelphia, PA, Washington, DC, and Phoenix, AZ. *JAIDS-J Acquir Immun Def Syndr* 2015; 70 (2): 179-85. doi: 10.1097/QAI.0000000000000730.
4. Senties-Madrid H, Estañol-Vidal B. Demencias reversibles y demencias tratables. *Rev de Neurología.* 2016; 43 (2) 101-112.
5. Marra CM, Sahi SK, Tantalo LC, Godornes C, Reid R, Behets F, et al. Enhanced molecular typing of *Treponema pallidum*: geographical distribution of strain types and association with neurosyphilis. *J Infect Dis.* 2010;202:1380–8.

6. Aggarwal P, Bhattar S, Sahani SK, Bhalla P, Garg VK. Sexually transmitted infections and HIV in self reporting men who have sex with men: A two-year study from India. *J Infect Public Health*. 2016.
7. Gerbase AC, Rowley JT, Mertens TE. Global epidemiology of sexually transmitted diseases. *Lancet*. 2008; 351(Suppl 3): S2-4.
8. Jantzen A, Late-stage neurosyphilis presenting with severe neuropsychiatric deficits: diagnosis, therapy and course of three patients. *J Neurol*. 2014; 259: 720-8.
9. Hernando S. Epidemiología y diagnóstico microbiológico de la sífilis. Volume 7. Programa de formación continuada a distancia 2013. Publisher, FC AEFA, 2013.
10. Peeling RW, Mabey DC. Focus: Syphilis. *Nat Rev Microbiol*. 2017; 2(6): 448-49.
11. Mikalova L, Strouhal M, Cejkava R, Zbanikova R, Pospisilova R, Norris S. Genome analysis of *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* and subsp. *pertenue* strain most of the genetic difference and localized in six regions. *Institute the Pharmacologie et de Biologie Structurale Francie*. 2016; 5(12): 157-13.
12. Rivera E, Codjambassis L, Cabello F. Neurosífilis: estudio de 19 casos en Valparaíso, Chile. *Rev Chil Neuro-Psiquiat*. 2002; 40(3):253-57.
13. Ministerio de Salud, República de Chile, 2008. Normas de manejo y tratamiento de infecciones de transmisión sexual (ITS). <http://www.minsal.gob.cl/portal/url/item/85381414c56411a9e04001011e0897415920.pdf>.

14. Gonzalez-Lopez JJ, Fernandez Guerrero ML, Luján R, Fernandez Tostado S, de Górgolas M, Requena L. Factors determining serologic response to treatment in patients with syphilis. *Clin Infect Dis.* 2009; 49: 1505-11.
15. Rodríguez I, Álvarez E, Fernández C. Aplicación de la hemaglutinación de *Treponema pallidum* en el diagnóstico de la sífilis venérea. *Rev Cubana Hig Epidemiol* 2002;40(2):108-11.
16. MINSAP. Anuario estadístico 2015. Version electrónica. 2016.
17. Fauci A, Clifford H. Cap 189: Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: Sida y trastornos relacionados. En: Longo DL, Fauci AS, et al, editors. *Harrison: Principios de Medicina Interna, Vol I.* 18ª Edición. México: McGraw-Hill Interamericana; 2016. p. 1506- 1585..
18. Gallet JM, Miró Meda JM, Pumarola T. Cap.300: Infecciones causadas por los virus de la inmunodeficiencia humana tipos 1 y 2. En: Farreras V, Rozman C: *Medicina Interna, Vol II.* 17ª Edición. España: Ediciones Elsevier; 2015. p. 2298-2309.
19. Lamotte Castillo JA. Proceso de la infección por VIH/sida. Uso e importancia de las terapias antirretrovirales de alta eficacia (TARVAE). En: Ferrer Savigne Y, Valdés Triguero JR, Fernández Mora K, Arias Deroncerés I, Lamotte Castillo JA, Vélez Cardero S, et al. *Temas de consultas sobre ITS-VIH/sida.* La Habana. Editorial Lazo Adentro 2013; 17-29.

20. Ahmad RS, Siliciano R. Immunology of HIV -1 infection. En: AIDS and other manifestation of HIV infection. 6th Madrid: Elsevier Science 2015; 259-78.
21. Rogowska-Szadkowska D, Chlabicz S. Primary HIV infection. HIV and AIDS Review. 2012;7(2):10-4.
22. Habib, TP. Habib: Acquired Immunodeficiency Syndrome. En: Clinical Dermatology. 5.ª ed. EE.UU.: Elsevier Mosby; 2010. p. 444-6.
23. Pathela P BS, Blank S, Shepard C, Schillinger JA. The high risk of an HIV diagnosis following a diagnosis of syphilis: a population-level analysis of New York City men. Clin Infect Dis. 2015; 61 (2): 281–7.
24. Ferri FF. Human immunodeficiency virus. En: Ferri's Clinical Advisor 2013. Orlando, FL: Elsevier Mosby; 2016. p. 521-6.
25. Tindall B, Barker S, Donovan B, Barnes T, Roberts J, Kronenberg C, et al. Characterization of the acute clinical illness associated with human immunodeficiency virus infection. Arch Intern Med 2012; 148: 945-9
26. Soto L. Mecanismos patogénicos de la infección por VIH. Rev Invest Clin 2016;56:143-152.
27. Janier M, Hegy V, Dupin N, Unemo M, Triplicca GS, Potocnik M. European Guideline of the Management of Syphilis. JEADV. 2014; 28: 1581-93.
28. Gregory N, Sánchez M, Buchness MR. The spectrum of syphilis in patients with human immunodeficiency virus infection. J Am Acad Dermatol. 2016; 22: 1061-67.

29. Jurado RL, Campbell J, Martín PD. Prozone phenomenon in secondary syphilis. Has its time arrived? *Arch Intern Med.* 2015; 153(21): 2496-98.
30. Ghanem K, Erbelding E, Wiener Z, Rompalo A. Serological response to syphilis treatment in HIV-positive and HIV-negative patients attending sexually transmitted diseases clinics. *Sex Transm Infect.* 2013; 83: 97-101.
31. French P, Gomberg M, Janier M, Schmidt B, van Voorst Vader P, Young H. IUSTI: 2008 European Guidelines on the management of syphilis. *Int J STD AIDS.* 2009; 20: 300-9.
32. Castro AR. Novel point-of-care test for simultaneous detection of non-treponemal and treponemal antibodies in patients with syphilis. *J Clin Microbiol.* 2012; 48(12): 4615-19.
33. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbelding EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients. *AIDS.* 2015; 22(10): 1145-51.
34. Mitchell HK, Harry H. HIV infection. En: Laurence MT, Stephen JM, Maxine AP. *Current medical diagnosis treatment.* Washington, DC: Mc Graw-Hill Medical Publishing Division 2015; 1323-53.
35. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potocnik M. European Guideline on the Management of Syphilis. *European Academy of Dermatology and Venereology.* 2017
36. Barrientos N. Aspectos actuales de la neurosífilis. Estudio de 15 pacientes. *Rev Chil Neuro- Psiquiatr* 2017; 21: 54-60.

37. Farhi D, Benhaddou N, Grange P, Zizi N, Deleuze J, Morini JP, et al. Clinical and serologic baseline and follow-up features of syphilis according to HIV status in the post-HAART era. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 88: 331-40.
38. Davis LE, Oyer R, Beckham JD, Tyler KL. Elevated CSF cytokines in the Jarisch-Herxheimer reaction of general paresis. *JAMA Neurol*. 2013; 70: 1060-4.
39. Chilver-Stainer L, Fischer U, Hauf M, Fux CA, Sturzenegger M. Syphilitic myelitis: rare, nonspecific, but treatable. *Neurology*. 2016; 72:673-5
40. Feng MX, Sun FJ, Wang F, Wang KL, Liu M. Analysis for serological diagnostic results of syphilis among entry personnel in Beijing port during 2012-2014. *Beijing Da Xue Xue Bao*. 2015; 48(3):491-5.
41. Kim JH, Pseudos G Jr, Suh J, Sharp V. Factors influencing syphilis treatment failure and/or re-infection in HIV co-infected patients: immunosuppression or behaviors. *Chin Med J* 2016; 124(14):2123-6.
42. Gomez E, Jespersen DJ, Harring JA, Binnicker MJ. Evaluation of the Bio-Rad BioPlex 2200 syphilis multiplex flow immunoassay for the detection of IgM- and IgG-class antitreponemal antibodies. *Clin Vaccine Immunol*. 2016; 17: 966-8.
43. Centers for Disease Control and Prevention. Discordant results from reverse sequence syphilis screening--five laboratories, United States, 2006-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016; 60:133-7.

44. Quintero-Moreno JF, Valencia-Vasquez A, Aguirre-Castaneda C, Clinical and socio-demographic profile of neurosyphilis: a retrospective study in a reference centre in Colombia. *Revista Colombiana de Neurología* 2018;23:73-9
45. Zetola NM, Klausner JD. Syphilis and HIV Infection: an update. *Clin Infect Diseases* 2016; 44(9):1222-8.
46. Scott TF, Frohman EM, De Seze J, Gronseth GS, Weinshenker BG. Evidence-based guideline: clinical evaluation and treatment of transverse myelitis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016;77:2128-34.
47. Fentom KA, Breban R, Vardavas JT et al. Infectious syphilis in high-income setting in the 21st century. *Lancet Infect Dis* 2016; 8:244-253.
48. Berry CD, Hooton TM, Collier AC et al. Neurologic relapse after benzathine penicillin therapy for secondary syphilis in a patient with HIV infection. *N Eng J Med* 2017;316:1587-1589.
49. Johns DR, Tierney M, Felsenstein D. Alteration in the natural history of neurosyphilis by concurrent infection with human immunodeficiency virus. *N Eng J Med* 2015;316:1569-1572.
50. Binder RL, Dickman WA. Psychiatric manifestations in neurosyphilis in middle-aged patients. *Am J Psychiatry* 2010; 137: 6: 741-742.
51. Vatz KA, Scheibel R, Keiffer S, Ansari K. Neurosyphilis and diffuse cerebral angiopathy: a case report. *Neurology* 2007; 24: 472-476.

52. Harrigan EP, Mclaughlin TJ, Feldman R. Transverse myelitis due to meningovascular syphilis. *Arch Neurol* 2014; 41: 337-338.
53. Punt J. Multiple cerebral gummata. *J Neurosurg* 2013; 58: 959-961.
54. Newman PE, Simon DB, Law RK, Earnest MP. Unusual cases of stroke in a young adult. *Arch Intern Med* 2010; 140: 1502-1503.
55. Goodhart GL. Use and interpretation of serologic tests for the diagnosis of syphilis. *South Med J* 2014; 76: 373-379.
56. French P. Syphilis. *BMJ* 2012;334:143-7.
57. Saloojee H, Velaphi S, Goga Y, Afadapa N, Steen R, Lincetto O. The prevention and management of congenital syphilis: an overview and recommendations. *Bull World Health Organ* 2016;82:424-30.
58. Yang CJ, Chang SY, Wu BR, Yang SP, Liu WC, Wu PY, et al. Unexpectedly high prevalence of *Treponema pallidum* infection in the oral cavity of human immunodeficiency virus-infected patients with early syphilis who had engaged in unprotected sex practices. *Clin Microbiol Infect.* 2016;21(8):787.
59. Tomberlin MG, Holtom PD, Owens JL, Larsen RA. Evaluation of neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals. *CID* 2014; 18: 288-94
60. Libois A, De Wit S, Poll B, Garcia F, Florence E, Del Rio A, et al. HIV and syphilis: when to perform a lumbar puncture. *Sex Transm Dis.* 2017;34:141-4.

61. Smith AB, Smirniotopoulos JG, Rushing EJ. Central nervous system infections associated with human immunodeficiency virus infection: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics*. 2018;28:2033–58.
62. Prange HW, Moskophidis M, Schipper HI, Muller F. Relationship between neurological synthesis of IgG antibodies to *T pallidum* in untreated and treated human neurosyphilis. *J Neurol* 2013; 241-252
63. Jeong YM, Hwang HY, Kim HS. MRI of neurosyphilis presenting as mesiotemporal abnormalities: a case report. *Korean J Radiol*. 2015;10:310–2.
64. Brightbill TC, Ihmeidan IH, Donovan Post MJ, Berger JR, Katz DA. Neurosyphilis in HIV positive and HIV negative patients: neuroimaging findings. *Am J Neuroradiol* 2014;16:703-11.
65. Holland BA, Perrett LV, Mills CM. Meningovascular syphilis: CT and MR findings. *Radiology* 2016; 158:439-42
66. Corral I, Quereda C, Navas E, Martín-Dávila P, Pérez-Elías M J, Casado J L, et al. Adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid of HIV infected patients: limited value for diagnosis of tuberculous meningitis. *Microbiol Infect Dis* 2014; 23: 471-6.
67. Musher D M, Hamill R J, Baugho R E. Effect of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the course of syphilis and on the response to treatment. *Ann Intern Med* 2010; 113: 872-81.
68. Tramont E C. *Treponema pallidum* (Syphilis) En Mandell, Douglas & Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases Mandell G, Bennett J, Dolin R, eds. 6th ed. 2015. Elsevier. Philadelphia. pp 2768-85.

69. Barrientos N. Aspectos actuales de la neurolúes. Estudio de 15 pacientes. Rev Chil Neuro- Psiquiatr 2015; 21: 54-60.
70. Rivera E, Codjambassis L, Cabello F. Neurosífilis: estudio de 19 casos en Valparaíso, Chile. Rev Chil Neuro-Psiquiatr 2012; 40: 253-7.
71. Sempere A P, Berenguer-Ruiz L, Lezcano- Rodas M, Mira-Berenquer F, Waez M. Punción lumbar: sus indicaciones, contraindicaciones, complicaciones y técnica. Rev Neurol 2010; 45 (7): 433-6.
72. Wiesel J, Rose D N, Silver A L, Sacks H S, Bernstein R H. Lumbar puncture in asymptomatic late syphilis. An analysis of the benefits and risks. Arch Intern Med 2015; 145 (3): 465-8.
73. Schofer H, Imhof M, Thoma-Greber E, Rockmeyer N H, Hartmann M, Gerken G, et al. Active syphilis in HIV infection: a multi-centre retrospective survey. The German AIDS Study Group (GASG). Genitourin Med 2016;72: 176-81.
74. Dowell ME, Ross PG, Musher DM, Cate TR, Baughn RE. Response of latent syphilis or neurosyphilis to ceftriaxone therapy in persons infected with the human immunodeficiency virus. Am J Med 2002; 93:481-8.
75. Fugate JE, Lyons JL, Thakur KT, Smith BR, Hedley-Whyte ET, Mateen FJ. Infectious causes of stroke. Lancet Infect Dis. 2014;14(9):869-80.
76. Esselink R, Enting R, Portegies P. Low frequency of neurosyphilis in HIV-infected individuals. Lancet 2016; 341: 571.
77. Drago F, Ciccarese G, Cogorno L, Tomasini CF, Cozzani EC, Riva SF et al. Primary syphilis of the oropharynx: an unusual location of a chancre. Int J STD AIDS. 2015 Aug; 26(9): 679-81.

78. Ortega R., Awad P. Sífilis en Pacientes Portadores de VIH o con SIDA en un Servicio de Enfermedades de Transmisión Sexual. *Rev. Chilena Dermatol.* 2016; 25(1):32-36.
79. Lozano-Fernández V, Peralta-Prado A, et al. Sífilis ocular en población con VIH en México, una presentación emergente. *Polis* 2015; 42: 143-65. <http://mx.doi.org/10.4067/S071820150003034800008>.
80. Gordon M, Eaton M, George R, Larsen S, Lukehart SA, Kuypers J, et al. The response of symptomatic neurosyphilis to high-dose intravenous penicillin G in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 2014; 331(22):1469-73.
81. De la Cruz W, Castañeda M. Características clínicas y tratamiento de la neurosífilis en un hospital público, Callao 1997-2007. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública* 2008; 25: 369-73.
82. Bordon Ferreyra J. Neurosífilis en pacientes con infección por VIH. Evaluación de la respuesta al tratamiento mediante la detección del ADN que codifica la proteína de membrana de 47 kDa del *T pallidum* en LCR por la reacción en cadena de la polimerasa. *Int J Infect Dis* 2013; 17 (2). doi:10.1016/j.ijid.2012.07.021
83. Zellan J, Augenbraun M. Syphilis in the HIV-infected patient: an update on epidemiology, diagnosis, and management. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2014;1(3):142–7.
84. Ghanem KG. Neurosyphilis: a historical perspective and review. *CNS Neurosci Ther.* 2016;16:e157–68.

85. Marra CM, Tantaló LC, Sahi SK, Maxwell CL, Lukehart SA. CXCL13 as a cerebrospinal fluid marker for neurosyphilis in HIV-infected patients with syphilis. *Sex Transm Dis.* 2015;37:283–7.
86. Silva C, Abudinén A, et al. Neurosífilis e infección por el virus de inmunodeficiencia humana. Una puesta al día. *Clin Infect Dis.* 2013; 32(4): 611-22.
87. Guerrero-Vega J, y cols. Enfoque práctico de la neurosífilis meningovascular: a propósito de un caso presuntivo. *J Infect Dis.* 2016; 165(2): 251-55.
88. Marra CM, Castro CD, Kuller L, Dukes A, Centurion-Lara A, Morton W, et al. Mechanisms of clearance of *Treponema pallidum* from the CSF in a nonhuman primate model. *Neurology.* 2014;51:957–61.
89. Antezana A, Teran C, Holman R, Current clinical spectrum of neurosyphilis in immunocompetent patients. *Eur Neurol.* 2014;52:29–35.
90. Hutto B. Syphilis in clinical psychiatry: a review. *Psychosomatics.* 2016;42:453–60.
91. Zheng D, Zhou D, Zhao Z, Liu ZM, Ziao Z, Xing Y, et al. The clinical presentation and imaging manifestation of psychosis and dementia in general paresis: a retrospective study of 116 cases. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2016;23:300–7.
92. Lasso M, Balcells E, Fernández A, Gaete P, Serri M, Pérez J, et al. Neurosífilis en pacientes portadores y no portadores de VIH: Descripción y comparación de dos cohortes históricas. *Rev Chilena Infectol* 2009; 26: 540-7.

93. Gatchel J, Legesse B, Tayeb S, Murray E, Price B. Neurosyphilis in psychiatric practice: a case-based discussion of clinical evaluation and diagnosis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2016;37:459–63.
94. Hobbs E, Vera JH, Marks M, Barritt AW, Ridha BH et al. Neurosyphilis in Patients with HIV. *Pract Neurol* 2018;18:211-14
95. Tomkins A, Ahmad S, Cousins DE, Thng CM, Vilar FJ, Higgins SP. Screening for asymptomatic neurosyphilis in HIV patients after treatment of early syphilis: an observational study. *Sex Transm Infect*. 2016; 0:1-3.

Anexos

Anexo 1. Clasificación de la neurosífilis (80).

I. Asintomática
II. Meníngea <ul style="list-style-type: none"> a. Meningitis aguda (cefalea, fiebre, fotofobia, rigidez de nuca, confusión) <ul style="list-style-type: none"> 1. Con hidrocefalia (cefalea grave, nauseas, vómitos, edema de papila) 2. Con compromiso del vértice (convulsiones, afasia, hemiplejía) 3. Con compromiso basilar (tinnitus, sordera, parálisis de Bell) b. Parenquimeningitis espinal (dolor cervical, atrofia muscular, pérdida sensitiva, paraplejías espástica)
III. Meningovascular <ul style="list-style-type: none"> a. Cerebral (síntomas prodrómicos, hemiparesia, hemiplejía, afasia, convulsiones) b. Espinal <ul style="list-style-type: none"> 1. Meningomielitis (parestesia, debilidad espástica de piernas, pérdida sensitiva, trastornos esfinterianos) 2. Meningiis transversa aguda (paraplejía flácida súbita, hemiparesia, pérdida sensitiva, retención urinaria)
IV. Parenquimatosa <ul style="list-style-type: none"> a. Paresia general (juicio alterado, irritabilidad, delirios, disartria, temblores, incontinencia) b. Tabes dorsal (parestesia, dolores lancinantes, ataxia, incontinencia, impotencia, alteraciones pupilares)
V. Gomatosa <ul style="list-style-type: none"> a. Cerebral b. Espinal

Anexo 2. Principales síndromes clínicos que pueden aparecer en la neurosífilis (80).

<p><i>Formas precoces</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Asintomática 2. Meningitis 3. Meningovascular 	<p><i>Formas tardías</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Parálisis general 2. Tabes dorsal
<p><i>Otras formas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Goma 2. Oculares 3. Amiotrófica 4. Lesión del VIII par craneal 	

Anexo 3. Algoritmo de enfoque diagnóstico, tratamiento y seguimiento sugerido para neurosífilis (75).

