

Utilidad de la Punción Lumbar en pacientes co-infectados con Sífilis y VIH?

**Juan C. Salazar, MD, MPH
División de Infectología Pediátrica
Universidad de Connecticut
Hospital Infantil de Connecticut**

Caso ilustrativo

- **Hombre homosexual de 19-años recientemente Dx con VIH**
- **Historia Clínica:**
 - Sin quejas específicas
 - Dificultades con su pareja
 - Historia de promiscuidad en los últimos meses

Información Adicional

- **Antecedentes sexuales:**
 - Sexo anal receptivo con protección
 - Sexo oral sin protección
- **Examen físico normal**
- **Laboratorio:** CD4: 380 (24%)

¿Cuáles pruebas están indicadas?

1. Orina para GC/CT y serología (RPR)
2. Orina para GC/CT, serología (HSV-2 y RPR)
3. Cultivo faríngeo para GC, rectal GC/CT, orina para GC/CT y serología (RPR)
4. Garganta GC/CT, Rectal GC/CT, Orina para GC/CT, serología (HSV-2 y RPR)

ITS Tamizaje en HSH

ITS	Muestra	Riesgo
VIH	sangre	oral, anal
Sífilis	sangre	oral, anal
GC/CT	uretral y orina	oral, anal
GC/CT	rectal	receptivo anal
GC	faríngeo	receptivo oral
HSV-2*	sangre	

* Algunos expertos recomiendan

Frecuencia: En la visita inicial y después anualmente o más frecuentemente según el riesgo.

Paciente (continuación)

- **RPR = 1:16**
- **FTA-ABS +**
- **Última serología se tomó hace 6 meses y fue reportada como negativa**
- **Examen físico normal.**

Resultados serológicos...

- 6/6/06 RPR: 1:16
- 6/20/06 RPR: 1:128 ←
- 9/01/06 RPR: 1:32

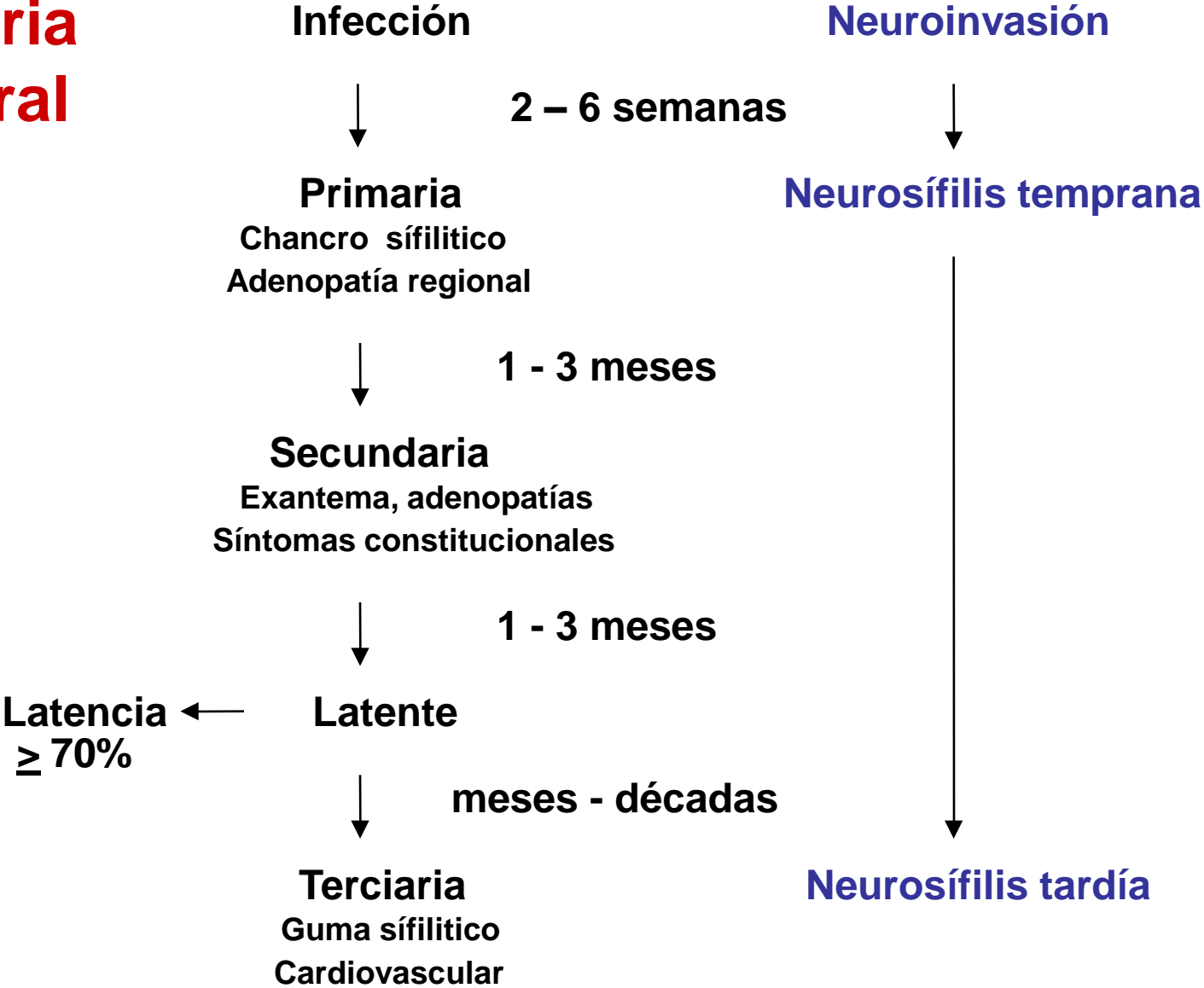
Día del tratamiento

Si no se toma la muestra el mismo día del inicio del tratamiento la serología de seguimiento podría ser interpretada como una falla terapéutica

¿En que momento estaría indicada la punción lumbar en este paciente?

El *T. pallidum* no es como otras bacterias que infectan el sistema nervioso central...

Historia Natural



Neuroinvasión en la era moderna

VDRL + en LCR

LCR : VDRL+				
	P	S	LTemp	LTardia
Lukehart, 1988	0/7	8/33 (24%)	2/3 (67%)	3/15 (20%)
Rolfs, 1997	14/144 (10%)			--
Marra, 2004	2/38 (5%)	52/327 (16%)	14/151 (9%)	74/397 (19%)

Courtesy of C Marra

Neuroinvasión en la era moderna

Leucocitos > en LCR

Aumento en GB (> 20) en LCR				
	P	S	LTemp	LTardia
Lukehart, 1988	3/7 (43%)	13/32 (41%)	3/3 (100%)	4/15 (27%)
Rofls, 1997	42/145 (29%)			--
Marra, 2004	11/38 (29%)	160/331 (48%)	67/152 (44%)	160/400 (40%)

Courtesy of C Marra

Neuroinvasión en la era moderna

PCR+ RIT +

<i>T. pallidum</i> en LCR (PCR, RT-PCR, RIT)				
	Primaria	Secund	Latente temprana	Latente tardía
Lukehart, 1988	2/7 (29%)	10/33 (30%)	0/3	0/15
Chung, 1994	4/16 (25%)		2/7 (29%)	2/3 (67%)
Rolfs, 1997	32/131 (25%)			--
Marra, 2004	1/23 (4%)	48/235 (20%)	12/98 (12%)	14/314 (4%)

Courtesy of C Marra

Neuroinvasión y VIH en sífilis temprana

LCR	HIV+	HIV-
↑G blancos	20/46 (43%)	22/99 (22%) *
VDRL+	7/45 (16%)	7/99 (7%)
Proteína ↑	17/47 (36%)	25/102 (25%)
<i>T. Pallidum</i> +	11/43 (26%)	21/88 (24%)

* P < 0.05

Está indicada si el paciente presenta...

CDC, STD Treatment Guidelines, 2006

- Síntomas y/o signos neurológicos u oftalmológicos.
- Cualquier evidencia de sífilis terciaria .
- Sífilis latente tardía (> 2 años) o latente de tiempo desconocido.
- Falla terapéutica (basada en serología)

-
- Algunos expertos la recomiendan en todo paciente VIH + con..
 - Sífilis latente y un RPR \geq 1:32
 - CD4 \leq 350

Sospecha Clínica de Neurosífilis

Cualquier signo o síntoma neurológico en un paciente co-infectado con VIH debe despertar sospecha de neurosífilis

- Cambios visuales, sordera, debilidad facial, ACV isquémico
- Neurosífilis temprana (meses - años)
 - Meningitis sifilítica (Pares VI, VII, VIII)
 - Compromiso Meningovascular (ACV isquémico)
- Sífilis Ocular
 - Compromiso neurológico concomitante

¿Por qué algunos expertos recomiendan punción lumbar en caso de RPR \geq 1:32 o CD4 \leq 350?

Neurosífilis y VIH

Marra et al, JID 2004; 189:369-76

- **326 pacientes con Dx de sífilis y referidos para PL (criterios del CDC -1993)**
- Regresión logística para evaluar la asociación entre neurosífilis y VIH (GB > 20 o VDRL+ en LCR)
 - Estadío (primaria, secundaria, latente)
 - Títulos del RPR
 - Antibióticos previos
 - Recuento de linfocitos CD4+

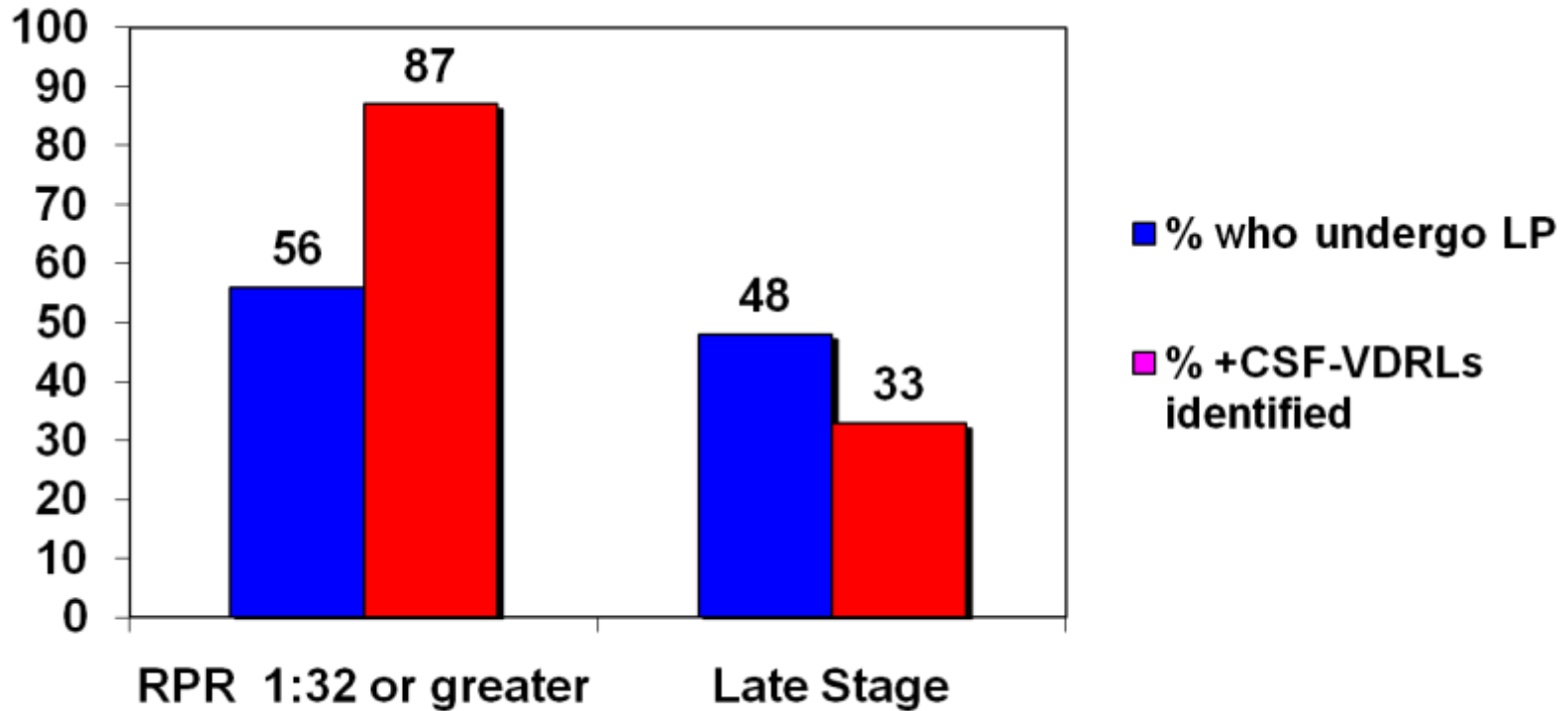
VDR L+ en LCR: 269 pacientes VIH +

	Adj OR	95% CI	P-value
Stage			
Early	0.8	0.4-1.8	0.62
Late	ref		
RPR \geq 1:32	6.2	2.3-16.4	<0.001
CD4 \leq 350	1.7	0.8-3.4	0.16
Syphilis Tx			0.70
0-14 d	ref		
15 d-1a.	0.8	0.2-2.8	0.68
> 1a.	0.7	0.3-1.8	0.42

GB > 20 o VDRL+ en LCR en 268 VIH+

N= 268/326 HIV+	OR ajustado	95% CI	P
Estadío			
Temprana	1.1	0.5-2.1	0.89
Tardía	ref		
RPR \geq 1:32	4.4	2.2-8.8	<0.001
CD4 \leq 350	1.8	1.0-3.3	0.047
Sífilis Tratamiento			0.18
0-14 d	ref		
15 d-1a.	0.3	0.08-1.1	0.07
> 1a.	0.8	0.4-1.6	0.53

Nivel de RPR vs criterios del CDC comparación de los resultados de la PL



Factores a considerar

- Beneficio clínico de manejar un paciente asintomático?
 - No se han estudiado de manera efectiva.
- Costo y consecuencias negativas de la recomendación
 - Hospitalización
 - Retraso en el inicio del tratamiento.
 - Favorece transmisión durante la espera.

¿Cuál es el manejo antibiótico en pacientes co-infectados con neurosífilis y VIH?

Sifilis Tratamiento en pacientes sin compromiso aparente de SNC

- **Sifilis primaria, secundaria y latente temprana**
 - Penicilina benzatínica 2.4 MU IM X 1
- **Latente tardía**
 - Penicilina benzatínica G 2.4 MU IM weekly X 3
- **Pen Benzatínica no conlleva a niveles de penicilina adecuados en LCR**
 - **Importa o no?**

Neurosífilis y VIH+ después de Rx penicilina benzatínica

- Musher (JID 1991;163;1201-6)
 - 42 casos de neurosífilis en pacientes co-infectados con VIH
 - Neurosífilis asintomática 5
 - Meningitis aguda 24
 - Compromiso meningovascular 11
 - Paresias 1

Neurosífilis y VIH+ después de Rx penicilina benzatínica

- Musher (JID 1991;163;1201-6)
 - De los 42 casos
 - 16 habían recibido terapia con penicilina benzatínica
 - 5 (31%) desarrollaron neurosífilis en un lapso de 6 meses posterior al Rx
 - Aumento en el riesgo de recidivas

Pen Benz vs Terapia intensificada para la sífilis temprana

- **Rolfs RT et al (NEJM 1997;337:307-314)**
 - 440 VIH- y 101 HIV+
 - Randomizados a PBZ vs PBZ + 2 g amoxicilina y 500 mg probenecid tid X 10 d (intensificada)
 - 102 VIH- Y 47 VIH+ PL al ingreso

Pen Benz vs Terapia intensificada para la sífilis temprana

- **Rolfs RT et al (NEJM 1997;337:307-314)**
 - Fallas terapéuticas no fueron más frecuentes en aquellos con *T. pallidum* en el LCR
 - Falla en el tratamiento no fué diferente entre grupos
 - No hubo casos de neurosífilis después de 1 año de seguimiento
 - **Concluyen que la PL en la sífilis temprana no es de mayor utilidad**

PBZ vs Terapia intensificada para sífilis temprana

- **Rolfs RT et al (NEJM 1997;337:307-314)**
 - **Datos insuficientes para determinar la influencia de la captación de T. pallidum en LCR y la respuesta al tratamiento en sujetos VIH+**
 - **80% poder para detectar una diferencia del 50% en la respuesta al tratamiento.**

Sífilis: Tratamiento en Infección Ocular y Neurosífilis

- De primera instancia:
 - ◆ Penicilina cristalina 18-24 mill U IV por 10-14 días (3-4 millones IV cada 4 hr)
- Régimen alternativo:
 - Penicilina procaínica 2.4 millones IM diarios + Probenecid 500 mg PO q d, x 10-14 días
- Pacientes alérgicos a la penicilina
 - Ceftriaxona 2 gm IM o IV x 10-14 d
- *Algunos expertos recomiendan tratamiento adicional con penicilina benzatínica (2.4 millones de unidades IM una vez por semana hasta por 3 semanas)después de completar la terapia por 10-14 días*

Respuesta al tratamiento

- **LCR WBC**
 - Disminuye a $< 20/\text{ul}$
- **VDRL en LCR**
 - Disminución de 4 concentraciones o seroreversión a no-reactivo.
- **Proteínas en LCR**
 - Disminución a menos de $< 50 \text{ mg/dl}$
- **RPR en sangre**
 - Disminución de $>$ diluciones en el RPR

¿Si o No? Usted decide...

No

- Anomalías en LCR son comunes en sífilis y VIH
- Importancia clínica y pronóstico asociado a los valores del LCR en pacientes co-infectados con VIH se desconocen.

Si

- Neurosífilis asintomática precede la aparición de síntomas mas complejos
- Neurosífilis asintomática puede ocurrir en cualquier estadio de la infección.
- El manejo adecuado puede prevenir la infección