

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

PREGRADO DE MEDICINA GENERAL

**PREVALENCIA DE SÍFILIS DETERMINADA
MEDIANTE DOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS,
DILUCIÓN DE VDRL Y CONTEO DE
ANTICUERPOS SÉRICOS PARA SÍFILIS, EN
PACIENTES VIH POSITIVOS DEL HOSPITAL
GENERAL ENRIQUE GARCÉS QUITO-ECUADOR
PERIODO OCTUBRE 2015 - AGOSTO 2016**

**TESIS DE GRADO PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO GENERAL**

AUTOR: CRISTINA VANESSA ARROYO LASLUIZA

DIRECTOR: DR. NELSON CEVALLOS

QUITO, NOVIEMBRE 2016

DEDICATORIA

A DIOS, por haberme dado la fuerza y tenacidad que necesitaba para luchar esta gran batalla.

A mi PADRE, quien no me pudo acompañar en todo este largo camino, pero estará siempre en mi mente y corazón.

A mi MADRE; ABUELA Y HERMANA, quienes nunca permitieron que me rindiera y siempre me brindaron su amor, ayuda y apoyo incondicional.

A toda mi FAMILIA, por creer en mí y brindarme su ayuda en los momentos que necesité.

A TODOS esos amigos y hermanos del alma, de quienes siempre recibí aliento y empuje.

A todos y cada una de las personas que formaron parte de este logro desde el inicio, les estaré eternamente agradecida, porque la gloria es de Dios y el triunfo es de los que estamos en la Tierra.

Cristina Arroyo Lasluisa

AGRADECIMIENTO

Quiero dar un sincero agradecimiento a mi gran maestro de cátedra y de vida, el Dr. Nelson Cevallos, por enseñarme que el verdadero médico es el más humano, sensible y humilde, que el poder no se maneja con el ego, sino con la razón y justicia, y que la sabiduría no se consigue si uno no lucha incansablemente por ser mejor cada día.

Agradezco también, a mi Familia por creer en mí ciegamente, y brindarme su ayuda y apoyo incondicionales en los momentos más difíciles y sobre todo por nunca dejarme caer.

Cristina Arroyo Lasluisa

INDICE DE CONTENIDOS

PORTADA	Pág. 1
DEDICATORIA	Pág. 2
AGRADECIMIENTO	Pág. 3
INDICE DE CONTENIDOS	Pág. 4
INDICE DE TABLAS	Pág. 6
RESUMEN	Pág. 7
INTRODUCCIÓN	Pág. 8
CAPITULO I	Pág. 12
PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	Pág. 12
1.2. JUSTIFICACIÓN	Pág. 13
1.3. HIPÓTESIS	Pág. 15
1.4. OBJETIVO GENERAL	Pág. 15
1.5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	Pág. 15
CAPITULO II	Pág. 17
MARCO TEÓRICO	
2.1. GENERALIDADES	Pág. 17
2.2. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA	Pág. 18
2.2.1. ASPECTOS HISTÓRICOS DE LA SÍFILIS	Pág. 18
2.2.2. PATOGENIA	Pág. 22
2.2.3. CUADRO CLÍNICO	Pág. 23
2.3. DIAGNÓSTICO	Pág. 24
2.3.1. INDICACIONES PARA DIAGNÓSTICO	Pág. 27
2.3.2. VALIDEZ DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	Pág. 27
2.4. TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO	Pág. 28
2.4.1. VDRL	Pág. 28
2.4.2. ELECTROQUIMIOLUMINISCENCIA	Pág. 29
2.5. TRATAMIENTO Y MONITORIZACIÓN	Pág. 31
2.5.1. TRATAMIENTO DE SÍFILIS TEMPRANA	Pág. 32
2.5.2. TRATAMIENTO DE SÍFILIS TARDÍA	Pág. 32
2.5.3. TRATAMIENTO DE NEUROSÍFILIS	Pág. 33

CAPÍTULO III	Pág. 35
METODOLOGÍA	
DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	Pág. 35
CRITERIOS DE ELECCIÓN DE DATOS	Pág. 35
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	Pág. 35
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	Pág. 35
POBLACIÓN Y MUESTRA	Pág. 35
PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN	Pág. 36
PROCEDIMIENTOS DE INTERVENCIÓN	Pág. 36
PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS	Pág. 37
ASPECTOS BIOÉTICOS	Pág. 37
IDENTIFICACIÓN DE VARIABLES	Pág. 38
VARIABLES DEPENDIENTES	Pág. 38
VARIABLES INDEPENDIENTES	Pág. 38
PARÁMETROS ESTADÍSTICOS	Pág. 38
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	Pág. 38
CAPÍTULO IV	Pág. 41
4.1. ANÁLISIS DE DATOS ESTADÍSTICOS	Pág. 41
4.1.1. PREVALENCIA	Pág. 41
4.1.2. ESTUDIO DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	Pág. 41
4.1.3. EQUIVALENCIA ENTRE PRUEBAS	Pág. 43
4.1.4. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE VARIABLES	Pág. 44
4.1.5. ASOCIACIÓN DE VARIABLES	Pág. 45
4.2. DISCUSIÓN	Pág. 46
4.3. CONCLUSIONES	Pág. 48
4.4. RECOMENDACIONES	Pág. 49
CAPÍTULO V	Pág. 50
ASPECTOS ADMINISTRATIVOS	
5.1. RECURSOS NECESARIOS	Pág. 50
5.1.1. LIMITACIONES	Pág. 50
5.1.2. DELIMITACIONES	Pág. 50
5.2. CRONOGRAMA	Pág. 51

CAPÍTULO VI	Pág. 50
ANEXOS	
Figura 1. Gráfico de la prevalencia de sífilis mediante VDRL	Pág. 52
Figura 2. Gráfico de la prevalencia de sífilis por ECLIA	Pág. 52
Figura 3. Porcentaje de pacientes incluidos en el estudio	Pág. 53
Figura 4. Distribución de valores de VDRL y ECLIA	Pág. 54
Figura 5. Representación gráfica de las equivalencias	Pág. 54
Figura 6. Histograma de la variable edad	Pág. 55
Figura 7. Histograma de la variable anticuerpos séricos	Pág. 55
Figura 8. Histograma de la variable carga viral	Pág. 56
Figura 9. Histograma de la variable conteo de CD4	Pág. 56
Figura 10. Porcentaje de casos por reactividad del VDRL	Pág. 57
Figura 11. Porcentaje de casos por dilución del VDRL	Pág. 57
Figura 12. Porcentaje de casos por grupo de edad	Pág. 58
Figura 13. Porcentaje de casos por orientación sexual	Pág. 58
Figura 14. Porcentaje de casos por carga viral	Pág. 59
Figura 15. Porcentaje de casos por rangos de CD4	Pág. 59
BIBLIOGRAFÍA	Pág. 60

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Pruebas cruzadas de ambos métodos diagnósticos	Pág. 41
Tabla 2. Análisis descriptivo de resultados de las pruebas diagnósticas	Pág. 43
Tabla 3. Análisis descriptivo de variables en estudio	Pág. 44

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

PREGRADO DE MEDICINA GENERAL

**PREVALENCIA DE SÍFILIS DETERMINADA MEDIANTE DOS MÉTODOS
DIAGNÓSTICOS, DILUCIÓN DE VDRL Y CONTEO DE ANTICUERPOS SÉRICOS
PARA SÍFILIS, EN PACIENTES VIH POSITIVOS DEL HOSPITAL GENERAL
ENRIQUE GARCÉS QUITO-ECUADOR, PERIODO OCTUBRE 2015 - AGOSTO 2016.**

AUTORA: CRISTINA VANESSA ARROYO LASLUIZA

DIRECTOR: DR. NELSON CEVALLOS

RESUMEN

Cuando existen enfermedades que, a pesar del tiempo y esfuerzo de los gobiernos, no han podido ser erradicadas, se pone en manifiesto la necesidad de encontrar mejoras en su prevención, diagnóstico y tratamiento para, de este modo, ofrecer a la población afectada una buena calidad de vida. En el Ecuador la tasa de sífilis se mantiene en 10,7% hasta el año 2012, y prevalencias mucho más elevadas en pacientes inmunocomprometidos, llegando al 40% aproximadamente en la región, lo cual mantiene la necesidad de continuar con el proceso de investigación de nuevos métodos de detección de la misma para obtener mejor prevención y manejo temprano. Es un hecho que para las naciones, en general, el uso de materiales de laboratorio y equipos para la determinación de ciertas enfermedades, representan un gran gasto, tanto en tiempo, como en recursos, por lo cual, en la presente investigación, se determina la necesidad de elaborar la comparación de dos pruebas diagnósticas utilizadas en el Servicio de Laboratorio del Hospital General Enrique Garcés para la detección de sífilis en pacientes VIH positivos, dilución de VDRL y conteo de anticuerpos séricos para sífilis, los cuales se han realizado de manera simultánea en dicho servicio durante aproximadamente un año, de tal manera que, con un Estudio de Pruebas Diagnósticas, se evidenciará la sensibilidad y especificidad de la prueba de anticuerpos séricos para sífilis con el objetivo de implementarla como la única fuente confirmatoria de dicha enfermedad debido a que cuenta con varios beneficios extras, como menor empleo de tiempo y menor cantidad de errores del operador, contrario al examen de VDRL.

INTRODUCCIÓN

La sífilis ha sido determinada como una infección sistémica de evolución crónica que pasa por varios estadios y presentaciones clínicas, puede ser desde asintomática, hasta deterioro completo de las capacidades cognitivas y muerte. Conocida desde hace siglos por ser una enfermedad con manifestaciones clínicas más inespecíficas según la fase que cruce y por su gran cantidad de brotes en diferentes épocas y poblaciones a nivel mundial y a lo largo de la historia. Sin embargo, en la actualidad, es una enfermedad prevenible, de fácil diagnóstico y completamente curable desde el descubrimiento de la penicilina. Lamentablemente sigue siendo un problema grave de salud para las naciones en general, especialmente para poblaciones de riesgo como mujeres embarazadas y pacientes VIH positivos.

Se conoce como una infección de transmisión sexual de aparición cada vez más frecuente, cuya prevalencia ha aumentado de manera alarmante en el mundo y en nuestro medio, a pesar de ser una enfermedad totalmente prevenible y tratable. Datos globales para el año 2007 proporcionados por la Organización Mundial de la Salud, determinan un aproximado de 12 millones de nuevos casos anuales, de los cuales 90% se dan en países en desarrollo (Galban, E., and Benzaken, 2007).

En el año 2008 se refirieron 100,4 millones de adultos afectados con alguna ITS, de los cuales 36,4 millones correspondieron a Sífilis, y se estima que cada año existen aproximadamente 10,6 millones de casos nuevos. Así mismo, en todo el continente Americano se estimó una incidencia de 1,3% en mujeres y 1,5% en hombres, con una prevalencia de 3,1% en mujeres y 3,7% en hombres (World Health Organization, 2012). Desde el 2004 al 2012, se han registrado las mayores incidencias de casos de sífilis en Mongolia y Fiji, donde se demostró que después de haberla creído erradicada, ha surgido un nuevo brote en el 2013 (Charles B Hicks & Meredith Clement, 2016a).

En Estados Unidos, se conoce un brote de sífilis primaria y secundaria en el 2001, con tendencia creciente que se mantiene hasta el 2014, lo cual es alarmante, ya que, al contrario de disminuir las tasas, se ha demostrado que no se logran controlar. Se ha determinado que los más afectados son los HSH, VIH positivos, usuarios de drogas intravenosas, personas con prácticas sexuales inusuales y afroamericanos a nivel global (Anne Rompalo, 2016a).

Más específicamente, en Latinoamérica, donde la incidencia anual es de 2 a 3 millones de casos, se evidencian muchas consecuencias económicas, sociales y sanitarias debidas a esta enfermedad, y suele ser más prevalente en mujeres en edad reproductiva, por ende, la Sífilis congénita es más frecuente debido a la alta probabilidad de infección fetal, cercana al 70%; De todos modos existen escasos datos no actualizados de la cantidad de enfermos adultos en general.

En Ecuador, para el 2006, se encontraron 1.885 casos de Sífilis en la población general, de los cuales 110 casos fueron de Sífilis Congénita y 2.073 casos de Úlceras genitales, para un total de 4.068 casos, llegando a la conclusión de que existe un control estable, el cual se espera haber mantenido o mejorado en los últimos años, lamentablemente no se cuentan con datos exactos actualizados. (Galban, E., and Benzaken, 2007). En el Ecuador se aborda la sífilis de manera sindrómica (úlceras) y etiológica, teniendo la primera una prevalencia de 0,7% y corresponde a la fase primaria. (MSP Ecuador, 2010).

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha afectado a más de 60 millones de personas en el mundo, predisponiéndolas a otras infecciones que aumentan la morbimortalidad, como la sífilis. (Motta, Marín, & Merlo, 2013). En nuestro país, se ha determinado una prevalencia de VIH de 0,24% en la población general, según la Subsecretaria Nacional de Vigilancia de la Salud Pública, en su informe de Estrategia Nacional de VIH/Sida-ITS del 2012, en donde se evidencia que la mayor prevalencia está en la costa ecuatoriana con 1,13% y es mayor al 5% en poblaciones específicas. Además se identifica la prevalencia por género de la enfermedad teniendo mayor prevalencia en pacientes transexuales con 31,9%, posteriormente los Hombres que tienen Sexo con Hombres (HSH) con un 11%, trabajadoras sexuales con 3,2% y población privada de libertad con 1.3%, poniendo como grupos vulnerables a adquirirla a

mujeres, adolescentes y en pobreza y sin escolaridad. (MSP, 2016). Para el 2015 la prevalencia ha aumentado al 0,3% en adultos entre 15 y 49 años, es decir aproximadamente 29.000 personas viven con VIH en el Ecuador. (ONUSIDA, 2015).

Teniendo su importante relación, se ha estudiado su comorbilidad en varios países y, actualmente, se conoce bien que la prevalencia e incidencia de ambas enfermedades, es mucho mayor en personas inmunocomprometidas. Según estudios realizados por el Centro de Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta, los resultados serológicos para sífilis en poblaciones heterosexuales indican que las personas seropositivas al VIH son 2 veces más probables a tener pruebas serológicas reactivas para sífilis que las personas seronegativas. (CDC, 2015).

Tras analizar datos estadísticos a nivel mundial se observó que en Etiopía (África) se encuentra la mayor prevalencia de ambas enfermedades, siendo ésta de 7,3% en un estudio con muestra significativamente grande y hasta 9,8% en estudios más pequeños (Shimelis, Lemma, Ambachew, & Tadesse, 2015). Los datos más cercanos que se obtuvieron de esta coinfección en Latinoamérica fueron de un estudio en Bogotá, Colombia, con una seroprevalencia de 43,2 %, demostrando un alto porcentaje de infectados con ambas enfermedades (Motta et al., 2013).

Existe poca o nula información acerca de la prevalencia de la coinfección de estas dos enfermedades en nuestro país debido a la falta de datos y estudios con dicho objetivo. Sin embargo, los datos más cercanos de esta coinfección se obtuvieron en estudios realizados en países próximos como Argentina y Colombia. En un estudio realizado en 4 hospitales de Buenos Aires se observó una prevalencia de la coinfección de 59,7%, determinada con método de VDRL y confirmada con MHA-TP y FTA-ABS, siendo la población masculina la más afectada (Griemberg et al., 2006). Otro estudio, realizado en Bogotá, mostró una seroprevalencia de 43,2 % mediante cribado con pruebas no treponémicas (RPR), y conformado con FTA-ABS (Motta et al., 2013). Esto demuestra un alto porcentaje de infectados con ambas enfermedades en regiones cercanas, realidad que no está lejana a la de nuestro territorio.

De todos modos, en el Ministerio de Salud Pública del Ecuador, así como en otras instituciones de renombre en salud, se cuenta con los exámenes diagnósticos básicos para la detección de la enfermedad, tanto en pacientes inmunocompetentes, como en pacientes inmunocomprometidos, en quienes el cribado diagnóstico es esencial para evitar complicaciones en su enfermedad.

La Unidad de Atención Integral de Personas que Viven con VIH (PVV), del Hospital General Enrique Garcés cuenta con recursos básicos para la detección eficiente y prevención de enfermedades infecciosas, como el método de dilución de VDRL y el conteo de anticuerpos séricos para sífilis, los cuales evidencian la presencia de la enfermedad con métodos diferentes para su identificación, los cuales serán explicados a continuación para mayor comprensión del tema y su análisis posterior.

CAPÍTULO I

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Es importante conocer que la sífilis es una enfermedad de alta prevalencia en pacientes con VIH debido a la predisposición por el estado inmunológico del paciente, determinado con la carga viral y conteo de CD4, y a la práctica de relaciones sexuales de riesgo en dicha población, para lo cual se necesita buscar la prevalencia de sífilis en pacientes VIH positivos mediante dos métodos, la dilución de VDRL y la presencia de anticuerpos séricos para sífilis y posteriormente compararlos para evidenciar su eficacia.

Históricamente se ha conocido como una enfermedad que consume al paciente lentamente y causa un deterioro progresivo que, en muchas ocasiones simula otras enfermedades, por lo cual es importante enfocarse en poblaciones de riesgo, como la estudiada a continuación, para determinar la utilidad del uso de un método diagnóstico que brinde la validez que los pacientes necesitan para el control preciso de dicha enfermedad. Se analizará, de este modo, el método de conteo de anticuerpos séricos para Sífilis en los pacientes VIH positivos, con el fin de evidenciar su eficacia en el diagnóstico de la enfermedad.

Asimismo, se busca comprobar la proporción de los valores resultantes y fijar su relación o, en su defecto, su discordancia, con el objeto de implementar una sola prueba diagnóstica en el servicio, de tal manera que se llegue a economizar recursos que podrían servir para otro tipo de fines.

1.2 JUSTIFICACIÓN

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) se encuentran entre las principales causas de morbilidad en el mundo, con consecuencias económicas, sociales y sanitarias de gran repercusión en muchos países, por tanto, son un importante problema de salud a nivel mundial, ya que, a lo largo del tiempo se han visto brotes de diversas ITS que, en su momento, han significado un gran gasto para la nación que la sufre. Es el caso de Estados Unidos, donde se estima un aproximado de \$ 16 mil millones en gastos médicos ya que se ha determinado la existencia en promedio de 20 millones de nuevas infecciones de transmisión sexual anualmente (Adekeye et al., 2016).

En Europa, para el año 2016, se han descrito recientemente numerosos brotes de Sífilis, especialmente en pacientes VIH positivos, causados por el aumento de la prevalencia de prácticas sexuales de riesgo, lo cual es un grave peligro para la transmisión de, no solamente VIH, sino de todas las enfermedades de transmisión sexual que se conocen (Tsachouridou et al., 2016).

Por otro lado en el continente asiático, específicamente en China, se determina un incremento en la prevalencia de Sífilis de acuerdo al tipo de prácticas sexuales, siendo alarmante, en esta población el aumento de relaciones sexuales sin el uso de preservativo, lo cual predispone a mayor facilidad de contagio (Huang et al., 2015). Por lo cual Tsachouridou, y colaboradores determinan la necesidad de evaluar la salud sexual y detección temprana de Sífilis como rutina en pacientes con factores de riesgo, para el control de la propagación de dichas enfermedades (Tsachouridou et al., 2016).

Sin embargo, tras un meta-análisis, Amy G. Cantor y colaboradores, no encontraron eficacia en el cribado de pacientes con factores de riesgo, pero sí debe ser tomado en cuenta especialmente en pacientes que han tenido, en el último año, una infección previa, parejas sexuales infectadas o más de 4 parejas sexuales. Incluso se demostró que sería recomendable realizarlo cada 3 meses para detectar Sífilis en pacientes VIH positivos y hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres (HSH), a pesar de que las pruebas no seropónicas

y treponémicas utilizadas necesitan un examen confirmatorio en la mayoría de los casos (Cantor, Pappas, Daeges, & Nelson, 2016).

En Latinoamérica se han observado prevalencias de sífilis en pacientes con VIH bastante elevadas, aproximadamente del 50%, dato alarmante que brinda gran importancia a su cribado. Tomando en cuenta que el VIH tiene mayor riesgo de transmisión si se acompaña de otras ITS, su diagnóstico debe ser rutina en personas con cualquier otra ITS (Adekeye et al., 2016). Existe una fuerte correlación entre el VIH y sífilis y ambas deben ser estudiadas simultáneamente (Osbak, Rowley, Kassebaum, & Kenyon, 2016), debido a que la úlcera genital, facilita la entrada del VIH e induce la activación del sistema inmune, lo cual acelera su replicación y transmisibilidad (Shimelis et al., 2015).

En los últimos años, la dinámica de las poblaciones, ha hecho necesario mejorar la vigilancia sanitaria individual y general, mediante avances en los servicios de Salud, implementación de pruebas diagnósticas, educación y control de enfermedades, brindando a los hospitales de salud públicos nuevos equipos para determinación de diferentes enfermedades, sobretodo en pacientes con factores de riesgo para determinadas complicaciones que significarían un gran costo para la nación en general.

Es por ello que en el presente trabajo se tomó en cuenta la población VIH positiva para determinar la presencia de sífilis mediante dos métodos diagnósticos implementados en el Hospital General Enrique Garcés, con el objetivo de determinar los beneficios de ambos en el cribado de dicha infección, de modo que se efectúe un diagnóstico eficaz mediante un solo método no treponémico, los anticuerpos séricos para sífilis determinados mediante electroquimioluminiscencia, que cuenta con mayores ventajas como mejor sensibilidad (98%) y especificidad (99%), títulos exactos y el hecho de no ser operador dependiente, comparado con la técnica de VDRL, Gold estándar del cribado hasta el momento, cuya sensibilidad (78%) y especificidad (98%) son menores y su técnica depende del operador, sin embargo su uso sigue siendo de rutina a nivel mundial.

El conteo de la carga viral y CD4 de los pacientes VIH positivos determina la clínica de la enfermedad y su predisposición a coinfecciones que pueden deteriorar el estado del paciente, ya que son un reflejo de su estado inmunológico, por lo cual es importante determinar la relación entre estos valores con los títulos obtenidos de los anticuerpos séricos para sífilis y las diluciones de VDRL, con el objetivo de observar la existencia de una relación significativa que influya en el diagnóstico de la enfermedad clínicamente expresada, es decir la sífilis sintomática, en cuyo caso un diagnóstico sérico sería la confirmación de su presencia.

1.3 HIPÓTESIS

- ✓ El método diagnóstico de electroquimioluminiscencia que evidencia la presencia de anticuerpos séricos para Sífilis es más sensible y específico para diagnosticar la enfermedad en pacientes VIH positivos, comparado con el método de VDRL.
- ✓ El estado inmunológico del paciente, determinado con la carga viral y conteo de CD4, se relaciona proporcionalmente al valor de anticuerpos séricos identificados y a la dilución de VDRL alcanzada.
- ✓ La presencia de sífilis difiere según, sexo, orientación sexual y edad de los paciente que viven con VIH.

1.4 OBJETIVO GENERAL

Identificar el número de casos positivos de sífilis en pacientes portadores de VIH mediante dos métodos diagnósticos, VDRL y la presencia de anticuerpos séricos para sífilis por electroquimioluminiscencia (ECLIA), estableciendo la comparación y correlación entre ambas pruebas.

1.5 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Detectar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y razón de verosimilitud de ambos métodos empleados para el diagnóstico de Sífilis en pacientes con VIH durante el periodo establecido.

- Analizar la equivalencia entre los valores positivos de la Dilución de VDRL y el conteo de anticuerpos séricos para sífilis mediante electroquimioluminiscencia, determinando su correlación.
- Determinar la correlación entre los valores de anticuerpos séricos y dilución de VDRL con el estado inmunológico del paciente, determinado por los valores de CD4 y carga viral.
- Observar la asociación entre los valores positivos de Dilución de VDRL y el conteo de anticuerpos séricos para sífilis mediante electroquimioluminiscencia, con la orientación sexual y edad de los pacientes.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 GENERALIDADES

A nivel mundial, las infecciones de transmisión sexual (ITSs), son una de las primeras causas de enfermedad, involucrando, no solo la vida del paciente, sino repercusiones económicas, sociales y sanitarias de gran importancia para el funcionamiento adecuado de una sociedad. A lo largo del tiempo, han sido consideradas como epidemias, y, en la actualidad, ha logrado una diseminación alarmante que involucra un gran gasto para las naciones del mundo, puesto que involucra enfermedad, infertilidad, largos periodos de ausencia laboral y muertes en pacientes adultos y niños de todas las edades y clases sociales.

Existen más de 30 patógenos, entre bacterias, virus y parásitos, que pueden ser transmitidos de manera sexual, por lo que identificarlos y prevenirlos será siempre un reto y una necesidad para las diferentes comunidades. Entre las infecciones de transmisión sexual más comunes, prevenibles y curables están *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, sífilis y *Trichomonas vaginalis*, con especial impacto en la población joven entre 15 y 49 años de edad, con más de 500 millones de casos a nivel mundial en el año 2008, y se estima que ha ido en aumento desde entonces. (World Health Organization, 2012).

Otras enfermedades como hepatitis B, VIH/SIDA y virus del papiloma humano, también han mantenido un alarmante aumento en prevalencia, especialmente en pacientes con factores de riesgo. Las enfermedades mencionadas se han catalogado como las primeras causas de morbilidad en varios países en vías de desarrollo. Según la Organización mundial de la Salud, aproximadamente 135 millones de personas adquieren alguna ITS cada año en todo el mundo, a pesar de que los gobiernos han reforzado la educación sexual en las poblaciones, viéndose un incremento paradójico de la incidencia y prevalencia de este tipo de enfermedades. (Berdasquera, Lazo, Galindo, & Gonzáles, 2004)

Especialmente hablando de la sífilis, ésta puede transmitirse por contacto directo a cualquier edad, afectando a todo tipo de poblaciones desde la sífilis congénita, de una madre enferma a su hijo, hasta pacientes adultos mayores, especialmente en poblaciones de pacientes que tienen la inmunidad comprometida, como los enfermos de VIH, donde prácticamente la sífilis es una enfermedad oportunista y puede acabar con la vida del paciente en menos tiempo y con mayores complicaciones. Existe escaso control de este tipo de poblaciones, sin embargo se busca mejorar la atención y prevención de la sífilis, sobretodo en estas poblaciones. (N. et al., 2009).

La sífilis es una infección adquirida sexualmente, caracterizada por episodios de enfermedad clínica activa interrumpidos por períodos de infección latente, al no ser tratada. Los estudios sugieren que la infección por el VIH modula la presentación clínica de la sífilis con atipia y progresión rápida. Los resultados de las pruebas serológicas para la sífilis también pueden modificarse en pacientes infectados por el VIH. Además, los datos sugieren que la sífilis puede tener un impacto negativo sobre la carga viral del VIH. La presentación clínica, diagnóstico y tratamiento de la sífilis en el paciente infectado por el VIH se analizará a continuación. (Anne Rompalo, 2016a).

2.2 FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

2.2.1 Aspectos históricos de la Sífilis.

Bautizada como enfermedad francesa, o morbus gallicus, fue causante de la muerte de personalidades de todos los tiempos. Si bien en la actualidad es curable, las autoridades sanitarias advierten sobre el aumento de casos en determinadas regiones del mundo, debido a comportamientos sexuales de riesgo y sin protección.

La historia de la sífilis es controversial hasta la actualidad, durante siglos se ha dicho que apareció en Europa en el siglo XV siendo importada de América por los colonizadores, sin embargo posteriores investigaciones determinaron su presencia en el viejo continente desde mucho antes, caracterizándose por ser la causa de epidemias de rápida difusión, de transmisión sexual y con

sintomatología simuladora de otras enfermedades. Se dice, de este modo, que existen dos teorías la del Viejo y la del Nuevo Mundo.

La teoría unitaria o del viejo mundo está basada en las similitudes morfológicas y estructurales, y en las características antigénica de los distintos treponemas, así como en los rasgos semejantes de sus cuadros clínicos. Ésta teoría es defendida por Hudson que postula el hecho de que se podría tratar de un único microorganismo originado en Africa, hace miles de años, donde producía una enfermedad denominada “yaws” que se extendió hacia el este y norte del continente a través del tráfico de esclavos, incluso desde el tercer milenio antes de Cristo. Con el paso del tiempo, la enfermedad se extendió a la península arábica y Mesopotamia, donde se denominó “bejel”. Probablemente, llegó a Europa por las Cruzadas, en los siglos XIII y XIV. En el oeste del continente europeo, pudieron ser los viajes de los marinos portugueses y españoles por la costa africana desde los siglos XII y XIII, quienes, junto con esclavos negros, importaron los treponemas. (Morton, 2001).

Estas enfermedades eran el resultado de un contacto directo, más frecuente en la infancia, pero que afectaban a todas las edades, y cuya propagación se realizaba con frecuencia en el seno de la familia. En su conjunto, a estos cuadros se les denominó sífilis endémica. Sus manifestaciones clínicas se fueron modificando en los distintos países debido a las condiciones climáticas, costumbres, higiene o pobreza de sus habitantes, las cuales fueron mejorando con el invento del jabón en el siglo XIV, por lo cual, los treponemas tuvieron que adaptarse para sobrevivir en la nueva situación, emigraron a áreas húmedas del cuerpo transmitiéndose por vía sexual únicamente, a la vez que sufrieron mutaciones tornándose más infecciosos y virulentos, dando lugar a la sífilis epidémica tal como la conocemos actualmente. Otros, se mantuvieron en áreas deprimidas, manteniendo los cuadros de sífilis endémica hasta el siglo XX, en regiones como Rusia o los Balcanes, de donde sale el término “treponematosis”. (Leitner, Körte, Edo, & Braga, 2007).

La teoría del nuevo mundo o de Colón, hace responsable al colonizador de su diseminación en Europa, tras haber descubierto el nuevo continente por la pandemia que se extendió a final del siglo XV, otros lo tomaron como un castigo

divino por las blasfemias comeditas. El primer documento que afirma un origen americano fue escrito por un profesor de farmacología austriaco en 1518, donde afirmaba que si la corteza de guayaco importado de las Indias, curaba la enfermedad, ésta debía venir de dicha zona. Rodrigo Ruiz de Isla escribió un libro "Tratado del mal serpentino que vino de la Isla Española en 1535" y otros historiadores como Gonzalo Hernández de Oviedo, apoyaron esta teoría hasta 40 años después del regreso de Colón. Así se creó un cuerpo de doctrina que afirma que Colón y su tripulación importaron la enfermedad. Posteriormente, estos marineros se unieron al ejército de Carlos VIII de Francia y participaron en la conquista de Nápoles en 1495. Múltiples soldados se infectaron y expandieron la sífilis debido a las grandes orgías que se realizaban.

En los más de 500 años desde la gran pandemia de sífilis, han existido científicos, antropólogos, paleopatólogos e historiadores que han defendido una u otra teoría, aduciendo datos a favor o en contra. En 1994, se descubrió un cementerio con 240 esqueletos pertenecientes a un convento de frailes agustinos, en Hull (Gran Bretaña), habitado desde 1316 a 1539, donde un 60% presentaban cambios en los huesos largos de la pierna compatibles con de sífilis epidémica. Los partidarios de la teoría del Nuevo Mundo aducen que son lesiones correspondientes a sífilis endémica ya que se creía que se transmite en comunidades cerradas, por contacto directo o a través de utensilios como los látigos que utilizaban para flagelarse, se da en marcos de pobreza, hacinamiento y mala nutrición, no produce lesiones óseas en un porcentaje tan elevado, además se necesitaban cambios óseos en niños de la época para confirmarlo. (Morton, 2001).

Ha recibido a través de la historia, diferentes nombres "pudendagra" o el venéreo, otorgado por Gaspar de Torella, historiador, matemático, que describió la enfermedad en 1497; otros lo llamaron "mal gálico", "mal francés", "mal napolitano", "enfermedad de las bubas" (España), "púa de los indios", "frenk pocken" (Alemania e Inglaterra), "grande vérole" (Francia). El término sífilis fue introducido por un médico veronés, profesor de filosofía y lógica, geógrafo, astrónomo, matemático Girolamo Fracastoro, quien publicó un extenso poema "Syphilis sive morbos gallicus" en 1530, describiendo la enfermedad y dándole el nombre en honor a un pastor llamado Syphilo, quien fue castigado por el Dios

Apolo a sufrir la enfermedad, por haber llevado una vida inmoral y llena de vicios. El nombre de sífilis fue adoptado definitivamente en el siglo XIX, proviene de las raíces griegas siph: cerdo y philus: amor; de allí el nombre del héroe de su libro. La medicina, por su parte, la llamó Lúes o epidemia. (Fra- & Verona, 2005).(Berdasquera et al., 2004).

En la Edad Media el origen fue muy controversial, donde ayudaron los paleopatólogos con gran influencia. Luego de la Revolución Francesa y el inicio de la Edad Contemporánea, el porcentaje de enfermos fue creciendo y se acentuó la discriminación de los mismos por la sociedad. Desde el año 1500 hasta principios del siglo XX el tratamiento de la sífilis dependía del mercurio únicamente, ya no del guayaco, con gran variedad de formas de aplicación, ungüento gris, tabletas, inyecciones, fricciones y fumigaciones. A comienzos del siglo XX, el tratamiento se realizaba con inyecciones y vapores de mercurio, y múltiples tratamientos se intentaron en los siglos precedentes. El médico militar berlinés Erich Hoffmann y del zoólogo Fritz Schaudinn descubrieron definitivamente la causa de la sífilis en la Clínica La Charité, de Berlín en 1905, cuando aún no estaba derrotada. En 1909, el médico y serólogo alemán Paul Ehrlich desarrolló la sustancia salvarsan, compuesto químico con arsénico, que fue la primera quimioterapia, para el tratamiento de la sífilis. Pero el avance terapéutico más importante ocurrió en 1943, año en que se comenzó a utilizar la penicilina por Mahoney y sus colaboradores. Luego se confirmó la eficacia de la tetraciclina para los alérgicos a la penicilina y por último de la azitromicina. Actualmente ya no es temida como una enfermedad mortal, pero su incidencia continua en aumento. (Leitner et al., 2007).

Después de 500 años, la sífilis mostró un aumento de 30 a 85% por año en países occidentales desde 1955, sin embargo entre 1958 y 1960 hubo un descenso en su incidencia que volvió a aumentar en la década de los años 70, desde entonces, se considera la existencia de millones de pacientes infectados repartidos desigualmente entre todas las naciones del mundo, lo cual explica la diseminación de la enfermedad y su reaparición esporádico, la mezcla cada de poblaciones distintas y se toma a los puertos como grandes reservorios de dicha infección. (Berdasquera et al., 2004).

2.2.2 Patogenia.

El agente causal es una bacteria gram negativa, Spirochaetale, *Treponema pallidum* (Charles B Hicks & Meredith Clement, 2016a), de movilidad rotatoria y ondulatoria, imposible de ser observada en microscopía convencional debido a su tamaño y forma. Su sobrevivencia es proporcionada por el calor y humedad del cuerpo humano, siendo éste, su único hospedador natural. Se transmite por contacto sexual directo a partir de una lesión en un portador o por transmisión vertical y, en menor frecuencia, por tactos vaginales, transfusiones sanguíneas, entre otros (Kasper, 2013).

Penetra a través de las mucosas intactas como vulva, vagina, cuello del útero o piel con erosiones y en 10 a 90 días aparece una lesión primaria llamada chancro que persiste durante 1 a 5 semanas, posteriormente se cicatriza de manera espontánea, pero puede persistir con signos de enfermedad secundaria. Las lesiones cutáneas pueden cicatrizar hasta en 6 semanas y las pruebas serológicas resultan positivas durante la fase secundaria. (Kasper, 2013).

Al ingresar la bacteria, lo primero que provoca es una respuesta celular innata y adquirida en la piel y sangre, se infiltran, posteriormente, los PMN que son reemplazados por linfocitos T CD4 y CD8, cuyos receptores son similares a los del VIH. Se da luego la síntesis de anticuerpos IgM en la fase precoz y aproximadamente en las siguientes 2 semanas la síntesis de Anticuerpos IgG, mediadores principales de la inmunidad. (Kasper, 2013) (Charles B Hicks & Meredith Clement, 2016a).

Al parecer la respuesta primaria soluciona la lesión inicial, al mismo tiempo que se da la diseminación generalizada de la espiroqueta. La inmunidad celular contribuye a la fase tardía que, con el envejecimiento, facilita la proliferación de la bacteria que había sido secuestrada en diversos sitios del cuerpo y, del mismo modo, se crea una respuesta inflamatoria crónica en todos los órganos causando daño en el huésped, provocando mayor infiltraciones de la bacteria, por tanto, presentaciones clínicas más severas.

Todo este proceso fisiopatológico se ve acrecentado en pacientes con VIH, en quienes las manifestaciones clínicas se presentan de una manera más agresiva y atípica(Charles B Hicks & Meredith Clement, 2016a).

2.2.3 Cuadro clínico.

La enfermedad presenta 3 estadios con diferencias notables en la sintomatología, por lo cual es necesario conocerlos para determinar la etapa de la enfermedad.

- **Sífilis Primaria:** Se presenta con una lesión ulcerativa que inicia con una pápula que erosiona y endurece, es firme y de bordes elevados, puede ser única o múltiples (pacientes con VIH), en el sitio de inoculación, ya sea genitales, nariz, mamas, periné o cualquier otra mucosa de contacto, dura 4 a 6 semanas y se acompaña de adenopatías regionales indoloras bilaterales.
- **Sífilis Secundaria:** Se presenta en las siguientes 2 a 12 semanas, con síntomas sistémicos inespecíficos que evidencian la diseminación hematógena, como odinofagia, pérdida de peso, astenia, anorexia, cefaleas y meningismo. Posteriormente aparecen adenopatías generalizadas y lesiones en piel y mucosas ya sean máculas, pápulas o pústulas llamadas “sífilides”, en tronco y proximidad de miembros, las cuales pueden tornarse necróticas y extenderse a palmas de manos y plantas de pies, cara y cuero cabelludo.

Aparecen además condilomas planos en zonas calientes, húmedas e intertriginosas, de características más extensas, húmedas, eritematosas o grisáceas y muy contagiosas; y otras como las placas mucosas superficiales grises con halo rojo. Puede complicarse con lesiones meníngeas, hepáticas, nefróticas, en articulaciones y digestivas, incluso cardíacas (miocarditis) que duran hasta 6 meses.

- **Sífilis Latente:** Se divide en precoz, correspondiente al primer año, y tardía, con inmunidad relativa a la recidiva, donde se disemina por el torrente sanguíneo, durante meses o toda la vida, incluso sin ser contagioso.
- **Sífilis Tardía o Terciaria:** Se observa en los siguientes 20 a 40 años. Existe invasión del SNC, sistema cardiovascular, piel y otros órganos internos, con manifestaciones clínicas severas según su afectación. Se observan gomas en la piel, huesos y vísceras y es, en muchos casos, mortal.(Kasper, 2013)(Charles B Hicks & Meredith Clement, 2016a).
- **Neurosífilis:** En el sistema nervioso central existe una vulnerabilidad especial a la bacteria, el cual se infecta con mayor frecuencia durante la sífilis latente. Se puede detectar el compromiso neurológico en los ojos y oídos. Se recomienda enfatizar el diagnóstico en complicaciones como parálisis de nervios craneales y signos meníngeos durante la exploración física de pacientes que han tenido sífilis previamente o un mal control de la enfermedad. (Christina M Marra, 2016).

2.3 DIAGNÓSTICO

A pesar de ser una enfermedad poco reconocible, sobretodo en etapas asintomáticas, existen opciones para su detección y tratamiento que son sencillas, relativamente baratas y muy efectivas, por lo cual el MSP del Ecuador tiene a disponibilidad pruebas serológicas para detectar sífilis, incluso en la primera consulta de pacientes con factores de riesgo, especialmente portadores de VIH y embarazadas; al igual que la mayor parte de los países de América Latina y el Caribe, los cuales cuentan con una normativa de tamizaje de sífilis ya establecida. (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2012)(Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2011).

El diagnóstico de esta enfermedad, debido a la incapacidad de hacer crecer la espiroqueta en un medio de cultivo, se realiza, generalmente, mediante pruebas serológicas, por lo cual, es mandatorio, de manera sistémica, la clínica sugestiva de un contagio y el análisis sanguíneo de la presencia de la bacteria. Sin embargo con una sola prueba serológica el diagnóstico no es definitivo (Charles B Hicks & Meredith Clement, 2016b). De otro modo, se puede realizar estudios en la lesión inicial con microscopía en contraste de fase y la mácula del anticuerpo fluorescente.

Se cuenta con varios tipos de pruebas serológicas directas e indirectas:

- **No Treponémicas:** No determinan anticuerpos específicos frente a *Treponema Pallidum*, se basan en antígenos compuestos de soluciones alcohólicas con cantidades determinadas de cardiolipina, colesterol y lecitina. Miden anticuerpos frente a estas sustancias que son producidas por los tejidos dañados por el *T. pallidum*. Son usadas para detección inicial. Tienen una sensibilidad que va desde el 78 al 80% y una especificidad del 93 al 99%. En ellas se evalúa semi-cuantitativamente la cantidad de anticuerpos presentes y refleja la actividad de los mismos. Tienen como desventaja un alto número de falsos positivos por ser bastante inespecíficas. Pueden ser:
 - Rapid Plasma Reagin (RPR)
 - Venereal Disease Research Laboratory (VDRL)
 - Tolidine Red Unheated Serum Test (TRUST)
 - Unheated Serum Reagin (USR)
 - ELISA

Dentro de estas se encuentra la detección de neurosífilis, realizado con un VDRL en líquido cefalorraquídeo que generalmente es suficiente para su diagnóstico (Charles B Hicks & Meredith Clement, 2016b)(Cantor et al., 2016)(Christina M Marra, 2016).

- **Treponémicas:** Usadas para su confirmación cuando las pruebas No Treponémicas resultan reactivas. Detectan específicamente los anticuerpos de la bacteria. Tienen una sensibilidad que va desde el 64 al 100% y especificidad del 84 al 100%. La ventaja es que tienen un bajo índice de falsos positivos y negativos, mas siguen siendo positivas toda la vida en un 85 a 90%, por lo que carecen de utilidad para monitorear el tratamiento.
 - Fluorescent treponemal antibody absorption (FTA-ABS)
 - Microhemagglutination test for antibodies to T. pallidum (MHA-TP)
 - Pallidum particle agglutination assay (TPPA)
 - Western Blot
 - PCR
 - T. Pallidum enzymes (TP)
 - Enzyme immunoassay (EIA)
 - Chemiluminescenceimmunoassay (ECLIA)
 - Inmunicromatography

- **Pruebas Rápidas:** Generalmente son pruebas treponémicas específicas que duran minutos y se realizan mediante punción digital. Usadas en puntos de salud con niveles resolutivos inferiores.

- **Métodos Directos:** Dan un diagnóstico definitivo, se basa en la observación directa de la espiroqueta. Antiguamente se utilizaba microscopía de campo oscuro o inmunfluorescencia directa, actualmente se busca la presencia del ADN de Sífilis en la muestra. Se utiliza:
 - Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR)
 - Clásica
 - Anidada
 - Transcripción inversa
 - Cuantitativa

2.3.1 Indicaciones para pruebas no Treponémicas.

- Pacientes con lesiones cutáneas en genitales, rash cutáneo generalizado o erupciones en palmas de manos y plantas de pies.
- Pacientes con otras enfermedades de transmisión sexual
- Contacto con pacientes sospechosos o asociados a sífilis de reciente diagnóstico.
- Seguimiento serológico a pacientes previamente diagnosticados y tratados de sífilis.
- Consulta preconcepcional y planificación familiar.
- Mujeres embarazadas en el primer o tercer trimestre de gestación.

2.3.2 Validez de las pruebas diagnósticas

Según análisis de datos actuales, se ha estudiado, a nivel mundial la sensibilidad y especificidad de cada prueba diagnóstica, sin variantes significativas entre cada una, el problema radica en el método de realización de los exámenes ya que unos representan menor costo y mayores facilidades pero baja sensibilidad y otros mayor costo y dificultades pero mejores resultados. La tabla siguiente determina la validez de las pruebas serológicas descritas previamente:

EXAMEN	SENSIBILIDAD				ESPECIFICIDAD
	Sífilis Primaria	Sífilis Secundaria	Sífilis Latente	Sífilis Terciaria	Todos los estadios
VDRL	78%	100%	96%	71%	98% (96-99)
RPR	86%	100%	98%	73%	98% (93-99)
TRUST	85%	100%	98%	---	99% (98-99)
USR	80%	100%	95%	---	99%
TREPONÉMICAS					
FTA-ABS	84%	100%	100%	96%	97% (84-100)
TPPA	88%	100%	97%	94%	96% (95-100)
TP-EIA	77-100%	85-100%	64-100%	---	99-100%
CIA	98%	100%	100%	100%	99%
MHA-TP	98,5%	---	---	---	98%

(Cantor et al., 2016).

Dentro de los pacientes con VIH, las pruebas treponémicas y no treponémicas, pueden ser utilizadas del mismo modo para determinar la presencia o ausencia de la infección, pero se debe tomar en cuenta que dichos pacientes pueden mostrar títulos serológicos más elevados, falsos negativos o aparición tardía de la reactividad (Anne Rompalo, 2016a). Por ende se necesita tomar en cuenta varias pruebas diagnósticas como la dilución de VDRL, conteo de anticuerpos séricos de sífilis, FTA-ABS, entre las más comunes, con las que se cuenta en los servicios de Salud Pública del Ecuador, de las cuales dependerá el tratamiento que se administre al paciente y su control posterior.

2.4 TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO EMPLEADAS EN EL ESTUDIO

2.4.1 VDRL

Método no treponémico, utilizado para la detección de reaginas que reaccionan con antígenos de cardiolipina, lecitina y colesterol, sustancias que aparecen en el suero del paciente enfermo de sífilis desde el comienzo de la infección. Se detectan por la reacción de un antígeno cardiolipínico purificado y estabilizado que, al unirse, produce una floculación visible al microscopio.

Consta de reactivos provistos, como la suspensión acuosa de antígeno de cardiolipina y lecitina purificados en buffer fosfatos con cloruro de colina y EDTA, y reactivos no provistos, como la solución fisiológica (prueba semicuantitativa) y solución de cloruro de sodio 10g/dl (detección de neurosífilis en LCR).

El dispositivo requiere la obtención de una muestra de suero, plasma o LCR de manera usual, con aditivos para la primera o sin ellos para las dos siguientes, teniendo en cuenta riesgos de resultados falsos por hemólisis o hiperlipidemia, manteniéndolas a temperatura ambiente antes de realizar la prueba. Para la prueba cualitativa (REACTIVO/NO REACTIVO) se coloca en los sectores delimitados de la placa 50ul de muestra y, con un gotero, se adiciona 1 gota de reactivo, se agita horizontalmente la placa a 180rpm por 4 minutos y se observa inmediatamente al microscopio con aumento de 60 a 100X.

Para pruebas semicuantitativas (DILUCIONES) se preparan las diluciones de la muestra a 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32 y 1:64 con solución fisiológica y se sigue el mismo procedimiento anterior. Para exámenes de LCR se debe diluir el reactivo a 1:2 con solución de cloruro de sodio 10g/dl, agitando la placa a la misma velocidad por 8 minutos.

Se considera reactivo si existe la presencia de floculación (REACTIVIDAD) en la técnica cualitativa, y según el título dado por la inversa de la última dilución, el cual se considera positivo para sífilis cuando la dilución es mayor o igual a 1:8, ya que los falsos positivos no superan por lo general los títulos de 1:4 y pueden ser transitorios o permanentes durante aproximadamente 6 meses. Se debe tomar en cuenta que puede resultar reactivo, especialmente para diluciones bajas, en enfermedades como hepatitis, influenza, brucelosis, lepra, malaria, asma, tuberculosis, cáncer, diabetes y enfermedades autoinmunes.

Es considerado el estándar de oro para detección de sífilis y, a pesar de tener varias ventajas como rapidez, alta sensibilidad y especificidad, costos menores, es adecuado para monitoreo de terapia y de fácil uso, sus desventajas son ser operador dependiente y que su uso constituye un dato auxiliar para el diagnóstico que debe ser corroborado con los datos clínicos del paciente y confirmado con un método de detección treponémico. (Colina & Manriquez, 2015) (Wiener lab, 2000).

2.4.2 ELECTROQUIMIOLUMINISCENCIA PARA DETECCIÓN DE LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS SÉRICOS DE SÍFILIS

Método treponémico de detección de anticuerpos IgG e IgM anti *Treponema pallidum*, que cuantifica la reacción inmunológica antígeno-anticuerpo mediante una intervención de partículas quimioluminiscentes, micropartículas paramagnéticas recubiertas por antígeno recombinante de *Treponema pallidum* con antígeno anti-IgM y anti-IgG. Es un método de lectura que se basa en el principio de emisión luminosa a través de una reacción (enzima-sustrato).

El método para la determinación de anticuerpos específicos totales anti-Treponema pallidum se realiza con una incubación basada en el principio de la quimioluminiscencia (ECLIA). Antígenos recombinantes específicos de Treponema pallidum se emplean para recubrir las partículas magnéticas (fase sólida) y están enlazados a un derivado del isoluminol (conjugado antígeno-isoluminol).

Durante la incubación, los anticuerpos anti-Treponema pallidum presentes en los calibradores, en las muestras o en los controles enlazan la fase sólida y el antígeno conjugado. Después de la incubación, se elimina el material no enlazado mediante un ciclo de lavado. A continuación, se añaden los reactivos que inducen una reacción de quimioluminiscencia. La señal luminosa, y por lo tanto la cantidad de conjugado antígeno-isoluminol, se mide con un fotomultiplicador en unidades relativas de luz (RLU, relative light units) e indica la concentración de anticuerpos totales anti-Treponema pallidum presente en los calibradores, en las muestras o en los controles. Dentro del Hospital General Enrique Garcés se utiliza el analizador COBAS e 411 para este método.

En la recolección de la muestra se debe tomar en cuenta que deben ser suero o plasma de humano, en las cuales se pueden utilizar anticoagulantes. Se recoge por punción venosa, se deja coagular, se centrifuga y se obtiene el suero inmediatamente dejando todo residuo. No se deben utilizar muestras fuertemente hemolizadas o lipémicas, con material suspendido o evidente contaminación, se debe eliminar las burbujas. Se puede mantener hasta 7 días a temperaturas de 2 a 8°C y se necesita un mínimo de 230 ul de volumen.

Para el efecto se utiliza un Kit de varios reactivos, utilizados en orden listo para su uso, que son:

- Partículas magnéticas recubiertas con antígenos de T. pallidum, albúmina sérica bovina, tampón PBS, < 0,1% azida sódica.
- Calibrador 1, en suero o plasma humano que contiene niveles bajos de anticuerpos anti-Treponema pallidum, albúmina sérica bovina, tampón fosfato, 0,2% ProClin® 300 y un colorante amarillo inactivo.

- Calibrador 2, en suero o plasma humano que contiene niveles altos de anticuerpo anti-Treponema pallidum, albúmina sérica bovina, tampón fosfato, 0,2% ProClin® 300 y un colorante azul inactivo.
- Diluyente de la muestra, que pueden ser proteínas, EDTA, tampón fosfato, 0,2% ProClin® 300 y un colorante azul inactivo.
- Conjugado de antígenos recombinantes de Treponema pallidum, conjugados con un derivado del isoluminol, albúmina sérica bovina, tampón PBS, 0,2% ProClin® 300, conservantes.

Se consideran negativas cuando su resultado, evidenciado en la pantalla del equipo, es menor a 0,9, entre 0,9 y 1,1 son muestras dudosas que deben ser repetidas, y mayores a 1,1 son consideradas positivas. Un resultado negativo no excluye una infección aguda en fase precoz ya que el paciente puede no haber sintetizado anticuerpos específicos al momento, por lo cual debe ser sospechoso si se conoce una exposición a la bacteria.

Son exámenes confirmatorios automatizados, de alta sensibilidad y especificidad más baja que otros métodos treponémicos, no emplea radiactividad, no genera riesgos contaminantes ni ruido, es rápida y de fácil manejo, bajo error del operador. Lamentablemente permaneces reactivos de por vida por lo cual no son eficaces para determinar reinfección, no sirven para monitoreo de terapia y tampoco para diagnóstico de Neurosífilis. (Roche, 2010) (DiaSorin, 2012).

2.5 TRATAMIENTO Y MONITORIZACIÓN

El enfoque del tratamiento para pacientes adultos no gestantes infectados y no infectados por VIH deben tomar en cuenta la fase de la enfermedad y los títulos de las pruebas serológicas. El principal tratamiento es la Penicilina benzatínica G para todas las etapas de la sífilis. Sin embargo la eficacia del tratamiento es bien conocida tomando en cuenta que la bacteria se regenera en 18 a 24 horas si los niveles de penicilina están por debajo de la concentración mínima inhibitoria, por lo cual se necesita $>0,018$ mcg/ml de medicamento para asegurar el efecto bactericida mantenida durante 7 días para erradicar la sífilis precoz y se necesitan niveles continuos prolongados del medicamento para el efecto, pero

hay que tomar en cuenta que las dosis, vía de administración y duración dependen del estadio de la enfermedad debido a la penetración en los tejidos afectados. Para los pacientes alérgicos a la penicilina hay opciones como las tetraciclinas, cefalosporinas o incluso macrólidos a pesar de sus fallas en el tratamiento. (Charles B Hicks & Meredith Clement, 2016c).

2.5.1 Tratamiento de sífilis temprana

El objetivo es prevenir las complicaciones y reducir la transmisión de la enfermedad, se refiere a las etapas primaria, secundaria y latente temprana, con un periodo de aproximadamente un año de evolución. El régimen es:

- Penicilina benzatínica G de 2,4 millones de UI por vía intramuscular una sola dosis.
- Doxiciclina 100 mg vía oral 2 veces al día por 14 días.
- Ceftriaxona 1 a 2 gr al día por vía intramuscular o intravenosa por 10 a 14 días.
- Tetraciclina 500 mg por vía oral 4 veces al día por 14 días.
- Azitromicina 2 gr por vía oral en una sola dosis.
- Amoxicilina 3 gr más Probenecid 500 mg por vía oral dos veces al día por 14 días.

Con un monitoreo de pruebas serológicas no treponémicas después de 6 y 12 meses y en cualquier momento si se repiten los síntomas.

2.5.2 Tratamiento de sífilis tardía

Incluye a la sífilis terciaria y latente tardía que requieren un tratamiento más prolongado. Su objetivo es eliminar la probabilidad de complicaciones neurológicas y la muerte. El régimen es:

- Penicilina benzatínica G 2,4 millones de UI por vía intramuscular una vez por semana durante 3 semanas.
- Doxiciclina 100 mg por vía oral 2 veces al día por 4 semanas (28 días).
- Ceftriaxona 2 gr por vía intramuscular o intravenosa por 10 a 14 días.

Con un monitoreo de exámen clínico y pruebas serológicas con pruebas no treponémicas de seguimiento a los 6, 12 y 24 meses.

2.5.3 Tratamiento de Neurosífilis

Independientemente del estadio de la Neurosífilis, el objetivo del tratamiento es erradicar las complicaciones permanentes de la enfermedad. Su vía de administración es la intravenosa preferiblemente para su penetración adecuada al SNC. El régimen es:

- Dilución de Penicilina cristalina de 3 a 4 millones de UI por vía intravenosa cada 4 horas por 10 a 14 días.
- Dilución de Penicilina cristalina de 18 a 24 millones de UI en infusión continua intravenosa por 10 a 14 días.
- Penicilina procaína 2,4 millones de UI al día por vía intramuscular más Probenecid 500 mg por vía oral 4 veces al día, durante 10 a 14 días.
- Ceftriaxona 2 gr al día por vía intravenosa durante 10 a 14 días.

Con vigilancia clínica y pruebas serológicas con pruebas treponémicas. Incluso se recomienda estudios de VDRL en líquido cefalorraquídeo posteriores al tratamiento.

Se determina una adecuada respuesta al tratamiento cuando existe una disminución de 4 títulos en pruebas no treponémicas de diluciones. Cuando un paciente ha cumplido adecuadamente su tratamiento, se logra una seroversión completa con pérdida de anticuerpos de sífilis y curación clínica completa, una vez que se logra, ya no es necesario realizar pruebas adicionales. Sin embargo existen pacientes en los que los títulos treponémicos se mantienen detectables luego del tratamiento, para ello se debe seguir el monitoreo con pruebas no treponémicas cada 6 meses hasta lograr la seroversión (aproximadamente durante 1 a 2 años más), lo cual sucede especialmente en portadores de VIH, en quienes es más probable un fracaso del tratamiento, resistencia al mismo o reinfección. (Fallis, 2013)(Charles B Hicks & Meredith Clement, 2016c).

En un 50 a 75% de pacientes se desarrolla la reacción de Jarish –Herxheimer, muy común y benigna, cuya característica principal es un síndrome febril en las 24 primeras horas del tratamiento con penicilinas, es de causa incierta, mas se cree que es dado por una liberación de productos treponémicos tóxicos debido a la lisis de las bacterias.

En los pacientes con VIH, los regímenes son similares en todas las etapas del tratamiento, se toma en cuenta que la terapia antirretroviral es de gran importancia debido a que tienen mejor respuesta. La diferencia radica en el monitoreo que debe ser cada 3 meses durante 1 año posterior al tratamiento en pacientes con sífilis temprana, cada 6 meses durante 2 años posteriores al tratamiento en sífilis latente y se debe repetir el examen de LCR si hubo pleocitosis antes del tratamiento. Siempre es importante tomar en cuenta el control y seguimiento a las parejas sexuales de los pacientes debido a las prácticas sexuales de riesgo que pueden estar presentes. Parte importante del tratamiento y monitoreo es asegurar las prácticas sexuales seguras en los pacientes para evitar reinfecciones y propagación de la enfermedad. (Anne Rompalo, 2016b).

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA

3.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Diseño de tipo Prevalencia / Estudio de pruebas diagnósticas, observacional por excelencia y retrospectivo, en donde se analiza la validez del conteo de anticuerpos séricos para sífilis, comparado con el método de Dilución de VDRL como estándar de oro, para evidenciar su utilidad como prueba diagnóstica.

3.2 CRITERIOS DE ELECCIÓN DE DATOS

3.2.1 Criterios de Inclusión:

- Resultados de exámenes de pacientes portadores de VIH en quienes los valores de conteo de anticuerpos séricos (>1) y dilución de VDRL ($\geq 1:8$) sean considerados como positivos.
- Resultados de exámenes de pacientes VDRL $<1:8$ y NO REACTIVOS, y/o con anticuerpos séricos para Sífilis < 1 , considerados como negativos.

3.2.2 Criterios de Exclusión:

- Resultados de exámenes de pacientes VIH negativos.
- Resultados de los exámenes de seguimiento de pacientes en quienes se han realizado, en más de una ocasión, ambos métodos.

3.3 POBLACIÓN Y MUESTRA

Se reconoce un universo limitado al realizar un estudio en una población conocida como los pacientes VIH positivos del Hospital General Enrique Garcés, en quienes se han realizado dos métodos diagnósticos, VDRL y anticuerpos séricos para Sífilis por electroquimioluminiscencia, en un periodo determinado, de Octubre del 2015 a Agosto del 2016, a partir del cual se debe realiza el cálculo de la muestra. En el caso de este estudio, con el fin de obtener mayor exactitud en los resultados, se trabajará con el total del universo, que representa una muestra de **107 resultados** de pacientes que cumplen con los criterios de

inclusión y exclusión, en los cuales se determinará la prevalencia de la enfermedad mediante ambos métodos diagnósticos en el periodo señalado.

De los cuales se trabajará con **57 resultados**, correspondientes a los pacientes en los cuales se han obtenido resultados de diluciones de VDRL desde 1:2 a >1:64 y valores de anticuerpos séricos para el estudio de pruebas diagnósticas y asociación de variables.

3.4 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Durante el tiempo de recolección de datos se contará con la base de datos del servicio de laboratorio del Hospital General Enrique Garcés, donde se han registrado datos de los resultados obtenidos de pacientes con diagnóstico de VIH y un cribado de reactividad de VDRL con diluciones y determinación de la presencia de anticuerpos séricos para sífilis, en pacientes a los que se les realizó ambas pruebas diagnósticas, durante aproximadamente un año. Se procederá a realizar una tabla comparativa entre dichos resultados, su conteo, determinación de sensibilidad y especificidad del examen, la correlación entre ambos métodos y su equivalencia. Proceso que se llevara a cabo mediante el uso de tabulaciones recolectando los datos obtenidos de dicha base de datos.

Adicionalmente se contará con la información de las historias clínicas de los pacientes estudiados para obtener el conteo de Linfocitos CD4 de cada uno y, de ese modo, poder relacionarlos de manera clínica con los resultados obtenidos en ambas pruebas diagnósticas y las demás variables.

3.5 PROCEDIMIENTOS DE DIAGNÓSTICO E INTERVENCIÓN

Se realizó un estudio de pruebas diagnósticas donde se busca verificar la eficacia de la determinación de anticuerpos séricos para sífilis mediante electroquimioluminiscencia, utilizando como prueba de oro el método de VDRL, en una población y tiempo determinado. Se analizó la eficacia de la prueba de conteo de anticuerpos séricos para sífilis, midiendo su sensibilidad, especificidad, valores predictivos, eficacia y razones de verosimilitud, de tal manera que se evidenció su utilidad en el Servicio de Laboratorio del Hospital Enrique Garcés.

Dicho proceso se basa en el análisis de la prevalencia de dicha enfermedad en pacientes VIH positivos con ambos métodos por separado, con el objetivo de llegar a la utilización de una sola prueba diagnóstica para determinación de sífilis.

Posteriormente se generó una base de datos en un software de análisis estadístico para la segunda fase del estudio, cuyo objetivo es el análisis descriptivo de las variables, la asociación con el estado inmunológico y los datos sociodemográficos de los pacientes con los valores obtenidos de ambas pruebas diagnósticas. Dicha base de datos buscó, del mismo modo, correlacionar valores de resultados de ambos métodos para encontrar su equivalencia en rangos de distribución equitativa.

3.6 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

- ✓ Obtención de autorización de acceso a la base de datos
- ✓ Recolección de la información
- ✓ Aplicación criterios de inclusión y exclusión
- ✓ Realización de análisis de los datos y validación de la prueba diagnóstica
- ✓ Realización de una nueva base de datos con las proporciones de ambas pruebas

3.7 ASPECTOS BIOÉTICOS

Se realizará un análisis retrospectivo de datos de fuentes secundarias de información pertenecientes al Hospital General Enrique Garcés con fines exclusivamente de análisis epidemiológico, es decir, resultados de exámenes previamente realizados en sangre periférica e información de historias clínicas de pacientes cuyas identidades se mantienen anónimas y en total confidencialidad, por lo cual no se pone en riesgo el bienestar ni la vida del paciente, así como no se establece contacto con los mismas, por lo cual no se considera necesario el uso de consentimiento informado. Se analizarán dichos datos previo aprobación de las autoridades del hospital, quienes permiten el acceso a la información necesaria para los fines pertinentes.

3.8 IDENTIFICACIÓN DE VARIABLES

3.8.1 Variables dependientes

- Conteo de anticuerpos séricos para sífilis
- Dilución de VDRL

3.8.2 Variables independientes

- Edad
- Orientación sexual
- Prevalencia
- Conteo de Linfocitos CD4
- Carga viral

3.8.3 Parámetros estadísticos

- Sensibilidad diagnóstica
- Especificidad diagnóstica
- Valor predictivo positivo
- Valor predictivo negativo
- Razones de verosimilitud

3.9 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTES	DEFINICIÓN	INDICADOR	CRITERIOS DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE	NIVEL DE MEDICIÓN
CONTEO DE ANTICUERPOS PARA SÍFILIS	Técnica de electroquimioluminiscencia para determinar la presencia de anticuerpos séricos en sangre periférica.	Atígeno / Anticuerpo	Cantidad contabilizada	Cuantitativa	Escala de razón
DILUCIÓN DE VDRL	“VenerealDiseaseResearchLaboratory” prueba serológica no treponémica sugestiva de infección de sífilis (Charles B Hicks & Meredith Clement, 2016b).	Aglutinación	> 1:8 < 1:7	Cuantitativa	Escala de razón

VARIABLES INDEPENDIENTES	DEFINICIÓN	INDICADOR	CRITERIOS DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE	NIVEL DE MEDICIÓN
EDAD	Tiempo que ha vivido una persona, animales o vegetales (RALE, 2016)	Edad en años	18-25 años 26-35 >36 años	Cualitativa	Escala de Intervalos
SEXO	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas (RALE, 2016)	Fenotipo	Masculino Femenino	Cualitativa	Escala Nominal
ORIENTACIÓN SEXUAL	Grupo sociocultural no biológico al que pertenecen los seres humanos de cada sexo, con el cual se sienten identificados. (RALE, 2016)	Proporción	Heterosexual Homosexual Bisexual Travesti Transexual	Cualitativa	Escala Nominal
PREVALENCIA	Número de pacientes enfermos con determinada enfermedad en un grupo y periodo determinados. (Ruiz & Morillo, 2004)	Porcentaje	Con VDRL Con ECLIA	Cuantitativa	Ninguna
LINFOCITOS T CD4	Células de defensa maduras en el Timo que expresan moléculas de superficie CD4, glucoproteína transmembrana cuya función es adhesión y señalización. Al ser presentados a un Ag. crean memoria. Tienen receptores para VIH. (Kasper, 2013)	Contaje por citometría de flujo	<200 >200	Cuantitativa	Escala de Intervalos
CARGA VIRAL	Cantidad de virus de inmunodeficiencia adquirida en una gota de sangre. (Múnera-Jaramillo, Ramírez-Puerta, Carrillo-Ávila, & Rojas-Ríos, 2012)	Contaje por PCR-TR	Detectable Indetectable	Cualitativa	Escala nominal

PARÁMETROS ESTADÍSTICO Y EVALUACIÓN DE PRUEBAS	DEFINICIÓN	INDICADOR	CRITERIOS DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE	NIVEL DE MEDICIÓN
SENTIBILIDAD DIAGNÓSTICA	Capacidad de una prueba para clasificar correctamente al enfermo como enfermo o la probabilidad de que salga positiva en presencia de la enfermedad (Ruiz & Morillo, 2004)	Porcentaje	VP/VP+FN	Cuantitativa	Ninguna
ESPECIFICIDAD DIAGNÓSTICA	Capacidad de una prueba para clasificar al sujeto sano como sano, o al negativo como negativo (Ruiz & Morillo, 2004)	Porcentaje	VN/VN+FP	Cuantitativa	Ninguna
VALOR PREDICTIVO POSITIVO	Probabilidad de que los enfermos con resultados positivos estén realmente enfermos. (Ruiz & Morillo, 2004)	Porcentaje	Con VDRL Con ECLIA	Cuantitativa	Ninguna
VALOR PREDICTIVO NEGATIVO	Probabilidad de que los sanos con resultados negativos estén realmente sanos. (Ruiz & Morillo, 2004)	Porcentaje	Con VDRL Con ECLIA	Cuantitativa	Ninguna
RAZONES DE VEROSIMILITUD	Impacto clínico de la prueba en estudio, independiente de la prevalencia. . (Ruiz & Morillo, 2004)	Valor numérico	RV+ RV-	Cuantitativa	Ninguna

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

4.1 ANÁLISIS DE DATOS ESTADÍSTICOS

4.1.1 PREVALENCIA

La prevalencia encontrada difiere según el método diagnóstico implementado por separado, siendo ésta de 43% con el método de VDRL tomando como positivos a los pacientes cuyos resultados fueron mayores o iguales a 1:8, y de 54,2% según el método de detección de anticuerpos séricos por ECLIA.

Al analizar ambas pruebas diagnósticas en conjunto, se tomó en cuenta la dilución de VDRL como estándar de oro, de los 107 pacientes incluidos, se encontraron 45 pacientes verdaderos positivos con dilución mayor o igual a 1:8, correspondientes al 42,06% del total de casos, 48 pacientes verdaderos negativos, correspondientes al 44,86%, 1 falso negativo, correspondiente al 0,93% y 13 falsos positivos, correspondientes al 12,15%.

Loa falsos positivos fueron determinados como pacientes con resultados negativos en el estándar de oro, es decir, diluciones de VDRL menores a 1:8, en quienes se cuantificaron altos títulos de anticuerpos séricos para sífilis.

El resultado final determina un alto porcentaje de pacientes infectados, casi similar al porcentaje de pacientes sanos, esto concuerda con la alta prevalencia encontrada en ambos métodos diagnósticos de manera independiente.

4.1.2 ESTUDIO DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Tabla 1. Pruebas cruzadas de ambos métodos diagnósticos.

		VDRL		TOTAL
		Positivo	Negativo	
ANTICUERPOS SÉRICOS	Positivo	45	13	58
	Negativo	1	48	49
TOTAL		46	61	107

RESULTADOS DE VALIDEZ

- **SENSIBILIDAD:** 97,83%
- **ESPECIFICIDAD:** 78,69%
- **ÍNDICE DE YAUDEN:** 0,77
- **EFICACIA O EXACTITUD:** 86,91%

Al comparar el resultado de la presencia de anticuerpos séricos para sífilis contra el estándar de oro VDRL en diluciones, se obtuvo una sensibilidad, de la primera, del 97,83%, es decir un alta capacidad para diagnosticar como positivos a los pacientes realmente enfermos, y una especificidad de 78,69%, es decir que no es muy confiable como prueba de descarte de la enfermedad en un paciente realmente sano. El índice de Youden fue de 0,77, valor cercano a un diagnóstico ideal, y se encontró una eficacia moderada del 86,91%.

RESULTADOS DE SEGURIDAD

- **VALOR PREDICTIVO POSITIVO:** 77,59%
- **VALOR PREDICTIVO NEGATIVO:** 97,96%

En lo que respecta a la seguridad de la prueba diagnóstica, se encontraron valores predictivos positivo del 77,59% y negativo de 97,96%. Determinantes de la capacidad de la prueba para diferenciar enfermos de sanos.

RAZÓN DE PROBABILIDAD

- **RAZÓN DE VEROSIMILITUD POSITIVA:** 4,59
- **RAZÓN DE VEROSIMILITUD NEGATIVA:** 0,03

Al comparar ambos métodos diagnósticos, se identificó un LR+ de 4,59, indicativo de ser una prueba diagnóstica regular para determinar la enfermedad. Por otro lado, se obtuvo un LR- de 0,03, indicativo de ser una prueba excelente para descartar la enfermedad.

4.1.3 EQUIVALENCIA ENTRE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Tabla 2. Análisis descriptivo de los resultados de ambas pruebas diagnósticas.

DILUCIÓN	ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS								
	Media	Error típico	Mediana	Desviación estándar	Varianza	Rango	Mínimo	Máximo	n
1:02	119855,71	48139,90	73180	127366,21	16222152095	335290	4810	340100	7
1:04	188880	31034,54	157700	69395,33	4815712000	167800	135900	303700	5
1:08	221573,33	57449,52	226750	140722,02	19802685867	369760	26540	396300	6
1:16	262000	100100	262000	141562,78	20040020000	200200	161900	362100	2
1:32	212133,33	49354,07	207600	148062,22	21922419600	392600	25400	418000	9
≥ 1:64	191120,36	19702,59	199950	104256,29	10869374129	407660	1840	409500	28
TOTAL	191182,456	15426,915	199000	116470,6544	13565413326	416160	1840	418000	57

Dentro del análisis estadístico descriptivo de los valores en estudio, se encontró que no existe una asociación entre los resultados de anticuerpos séricos con las diluciones de VDRL al no evidenciarse una equivalencia regular entre dichos valores. En las figuras 4 y 5 se demuestra la falta de concordancia entre los resultados de ambas pruebas, donde se nota una distribución no equitativa entre los valores estudiados.

Al realizar una prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes no paramétrica, se evidencia que la distribución de anticuerpos séricos para sífilis es la misma entre las categorías de las diluciones de VDRL, por lo cual no se puede asociar por rangos.

4.1.4 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE VARIABLES

Tabla 3. Análisis descriptivo de variables de pacientes VIH positivos en quienes se realizaron ambas pruebas diagnósticas.

	EDAD	ANTICUERPOS SÉRICOS	CARGA VIRAL VIH	CONTEO DE CD4
Media	35,39	191182,46	1,6100	346,49
Mediana	35,00	199000,00	0,0000	325,00
Varianza	83,848	13565413326,003	4,525	46124,790
Rango	39	416160	5,44	851
Mínimo	20	1840	0,00	9
Máximo	59	418000	5,44	860

Se encontraron rangos bastante amplios entre los valores descritos de anticuerpos séricos para sífilis, con un valor mínimo de 1840 y máximo de 428000, los cuales, como ya se describió anteriormente, no concuerdan con los valores de las diluciones del VDRL. Por otro lado se hallaron resultados de pacientes con carga viral desde indetectable hasta un logaritmo de 5,44, conteo de CD4 con un mínimo de 9 y máximo de 860 células y se encontraron pacientes de edades comprendidas entre los 20 y 59 años.

Para este segmento del estudio se trabajó con la población de 57 casos correspondientes a los pacientes en los cuales se disponía de los resultados de ambos métodos diagnósticos debido a que los restantes se descartaron por los criterios de exclusión.

Para el análisis descriptivo se tomaron en cuenta diluciones menores a 1:8 como reactivas, sin embargo no fueron consideradas positivas, con lo cual se lograron resultados que describen que la mayoría de ellos tuvieron diluciones mayores de 1:64. En su mayoría, se encontraban en el grupo de edad de mayores a 36 años, son pacientes homosexuales y heterosexuales, con porcentajes similares de

33,3%, de igual manera la mayoría de pacientes infectados presentaron cargas virales indetectables y conteo de CD4 entre 201 a 499. No se tomó en cuenta la variable “sexo” debido a que se contó únicamente con 2 pacientes de sexo femenino y el resto eran biológicamente masculinos, por lo cual los resultados podrían tener un sesgo notable.

4.1.5 ASOCIACIÓN DE VARIABLES

Se asociaron las variables orientación sexual, grupos etarios, rangos de CD4, carga viral de VIH, reactividad del VDRL y anticuerpos séricos, en el total de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión para asociación de variables, de los cuales se obtuvieron los siguientes resultados:

En el 37,8% de pacientes, cuya orientación sexual es la homosexualidad, existió la mayor proporción de VDRL positivos o una dilución mayor o igual a 1:8, seguidos de pacientes heterosexuales, con el 28,9% y bisexuales con 24,4%. No se considera la cantidad de pacientes Travestis y Transgénero para un análisis comparativo, debido a que sólo se encontraron 2 casos por cada orientación sexual con dilución de VDRL mayor o igual a 1:8, equivalentes a un porcentaje de 4,4% de los casos estudiados, se necesita un estudio con mayor cantidad de pacientes con esta característica para ser significativo.

Se evidencia mayor proporción de sífilis reactiva por VDRL con dilución mayor o igual a 1:8 (positivo), en pacientes mayores de 36 años con un porcentaje de 44,4% del total de casos estudiados.

De los pacientes estudiados, el 44,4%, que son portadores de VIH con coinfección de sífilis confirmada por dilución de VDRL mayor o igual a 1:8, tienen conteos de CD4 entre 201 y 499 células. La carga viral es indetectable en el 62,2% de los casos.

Al asociar las variables de dilución de VDRL con la presencia de anticuerpos séricos por ECLIA, se obtuvo un total de 45 pacientes positivos y 12 negativos, correspondientes a los 57 pacientes que fueron analizados, sin obtener correlación significativa para crear proporciones o equivalencias, ya que sus valores se superponen y los rangos no son definidos.

Ninguna variable tiene una asociación estadísticamente significativa con la presencia de sífilis determinada por VDRL en pacientes VIH positivos dentro del estudio realizado.

4.2 DISCUSIÓN

A nivel mundial, se conoce con certeza la importancia de la coinfección de VIH con otras enfermedades de transmisión sexual, entre ellas la sífilis ha demostrado ser una de las principales causas de deterioro y complicaciones en este grupo vulnerable de pacientes, llegando a prevalencias significativamente altas en todo el mundo. Los porcentajes encontrados del 42,06% sobre esta coinfección en el presente estudio, se asemejan a los encontrados en otros países y afirma la elevada prevalencia de sífilis que existe en pacientes VIH positivos.

Dentro del estudio se analizó el universo completo de 107 pacientes en quienes se realizaron dos métodos diagnósticos diferentes de manera simultánea, dilución de VDRL y presencia de anticuerpos séricos para sífilis, de los cuales, 45 pacientes fueron verdaderos positivos, 48 pacientes verdaderos negativos, 1 falso negativo y 13 falsos positivos, datos que determinan el alto porcentaje de pacientes VIH positivos infectados con sífilis, razón que concuerda con la alta prevalencia encontrada en ambos métodos diagnósticos, 43% y 54,2% para VDRL y conteo de anticuerpos séricos para sífilis respectivamente, y evidencia la gran comorbilidad existente en los pacientes de la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital General Enrique Garcés que fueron evaluados durante el tiempo establecido.

La alta sensibilidad encontrada en el método diagnóstico de presencia de anticuerpos séricos para sífilis con ECLIA, certifica la eficacia del método para diagnosticar la enfermedad, sin embargo, se encontró una especificidad poco adecuada para establecer el método como válido si resulta negativo en pacientes sanos, lo cual se justifica por el alto número de falsos positivos resultantes de este método en pacientes con bajas diluciones de VDRL (<1:8), consideradas como negativas, en los que los recuentos de anticuerpos fueron elevados, probablemente debido a que dichos pacientes pudieron haber tenido una infección previa, no activa en la actualidad, pero que dejó inmunidad en el paciente la cual es reconocida por el método de electroquimioluminiscencia sin

diferenciar el estadio de la enfermedad o su eliminación posterior a un tratamiento.

Del mismo modo, los valores predictivos, tanto positivos como negativos, obtenidos en el estudio, concuerdan con los resultados de sensibilidad y especificidad de dicha la prueba y confirman que se trata de un método con buenos resultados al ser adecuadamente utilizado.

La prueba diagnóstica de presencia de anticuerpos séricos para sífilis mediante ECLIA obtuvo un LR+ cuyo resultado determinó que es 4 veces más probable que diagnostique como positivo a un paciente enfermo, que a uno sano y un LR- indicativo de la existencia de 0,03 veces más probabilidad de diagnosticar como negativo a un paciente enfermo, que a uno sano, valores obtenidos independientemente de la prevalencia de la coinfección y que denotan, de igual manera, una eficacia adecuada para el método. Sin embargo, después de su análisis, el método en estudio se estima como una técnica “moderada” de cribado según su eficacia, la cual puede mejorar al implementarlo junto con otros métodos confirmatorios.

Del análisis estadístico descriptivo de los valores en estudio, no se encontró una asociación entre los resultados de ambos métodos diagnósticos, lo cual determina la imposibilidad de realizar las equivalencias esperadas, por ende se concluye que no es factible elaborar una tabla de proporciones con rangos definidos entre ambos métodos diagnósticos, ya que los valores se sobrepone entre las diferentes diluciones, por las razones explicadas anteriormente cuya base es la falta de certeza en el método de detección de anticuerpos séricos al diagnosticar una infección actual.

Para el análisis de variables, se tomaron en cuenta únicamente a los pacientes que contaban con resultados de diluciones de VDRL y conteo de anticuerpos séricos para sífilis realizados simultáneamente, es decir una población de 57 casos, en los cuales se consiguieron rangos bastante amplios entre los valores de anticuerpos séricos. Por otro lado, las cargas virales, en su mayoría, fueron relativamente bajas y el conteo de CD4 se mantiene en rangos adecuados para mantener una inmunidad capaz de vencer infecciones y edades muy variadas.

La mayoría de pacientes VIH positivos con sífilis tuvieron diluciones mayores a 1:64, eran mayores de 36 años, en cuanto a su orientación sexual, eran tanto homosexuales como heterosexuales y representaban el grupo mayoritario de infectados, por lo cual es válido dar importancia a poblaciones con factores de riesgo, mas no se encontró una asociación significativa adecuada para establecer conclusiones del diagnóstico o pronóstico de la infección.

Si se toma en cuenta al método diagnóstico de conteo de anticuerpos séricos por ECLIA como única fuente diagnóstica de sífilis, es probable que existan ciertos errores que pueden perjudicar al paciente, tanto en la determinación de la presencia de la enfermedad como en el tratamiento de la misma, sin embargo, como método complementario y confirmatorio, cumple un buen propósito.

4.3 CONCLUSIONES

- ✓ Existe prevalencia de 43% con VDRL y de 54,2% por conteo de anticuerpos para sífilis en pacientes VIH positivos del Hospital General Enrique Garcés, lo cual evidencia la importancia de su coinfección.
- ✓ La sensibilidad del 97,83%, especificidad del 78,69%, valores predictivos positivo del 77,59% y negativo del 97,96%, la eficacia del 86,91% y razones de verosimilitud positiva y negativa del 4,59 y 0,03, determinan que el método de conteo de anticuerpos séricos para sífilis es adecuado como una prueba válida en el diagnóstico de la enfermedad, no obstante, no consigue ni supera la eficacia del estándar de oro que es el método de VDRL.
- ✓ Se debe utilizar el examen de ECLIA para detectar anticuerpos séricos de sífilis como prueba complementaria o confirmatoria de otros métodos diagnósticos.
- ✓ No existe una equivalencia equitativa, ni correlación, entre los valores resultantes de la dilución de VDRL y anticuerpos séricos para sífilis.
- ✓ Los valores de los resultados de dilución de VDRL y anticuerpos séricos para sífilis no se relacionan con la carga viral de VIH en los pacientes estudiados.
- ✓ La presencia de sífilis no se asocia a la orientación sexual ni edad del paciente.

4.4 RECOMENDACIONES

- ✓ Mantener el método de VDRL y su dilución como prueba de cribado principal en el servicio de laboratorio del Hospital General Enrique Garcés.
- ✓ No se recomienda utilizar el método de contaje de anticuerpos séricos para sífilis como única fuente de detección de sífilis en pacientes VIH positivos.
- ✓ Se deben realizar ambos métodos diagnósticos simultáneamente si se desea confirmar la presencia de la infección en los pacientes, ya sea previa o actual.
- ✓ No se debe utilizar el método de contaje de anticuerpos séricos para sífilis como prueba de monitoreo de la infección o para confirmar eficacia del tratamiento.
- ✓ Se recomienda complementar el estudio con resultados en pacientes en quienes se conozca el estadio de la sífilis para establecer posibles nuevas asociaciones entre la clínica y el conteo de anticuerpos séricos para sífilis.
- ✓ Se sugiere realizar un estudio prospectivo con un análisis de muestras tomadas bajo ciertos parámetros a estudiarse, debido a que, en este estudio, varias muestras fueron tomadas con días o meses de separación, limitación que no fue tomada en cuenta para los resultados.

CAPÍTULO V

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

5.1 RECURSOS NECESARIOS

5.1.1 LIMITACIONES:

- Disponibilidad de la información
- Cantidad adecuada de la muestra para que el estudio sea significativo y útil para la comunidad
- Correcto conteo de resultados positivos y negativos

5.1.2 DELIMITACIONES

- Se realiza un estudio para la validación de un examen diagnóstico, por ende se toman en cuenta los pacientes que se realizaron ambas pruebas en un periodo determinado y guardados en la base de datos del servicio de laboratorio del Hospital Enrique Garcés.

Tabla 12. Recursos empleados en el estudio

RECURSOS HUMANOS	RECURSOS MATERIALES
DIRECTOR DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: Dr. Nelson Cevallos DISERTANTE: Cristina Arroyo L.	Conocimiento /Experiencia Proceso de Investigación
Médicos, residentes y tratantes del Servicio de Medicina Interna / Infectología	Conocimientos / Experiencia Computadora impresora
Médicos, residentes, Laboratoristas del Servicio de Laboratorio	Base de datos con resultados exámenes Computadora Impresora

5.2 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Mes	Septiembre 2016				Octubre 2016				Noviembre 2016			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Evaluación de protocolo de tesis			X	X	X							
Recolección de datos						X	X					
Procesamiento y análisis de Datos								X	X			
Presentación del Primer borrador de Tesis										X		
Elaboración del reporte final											X	

CAPÍTULO VI

ANEXOS

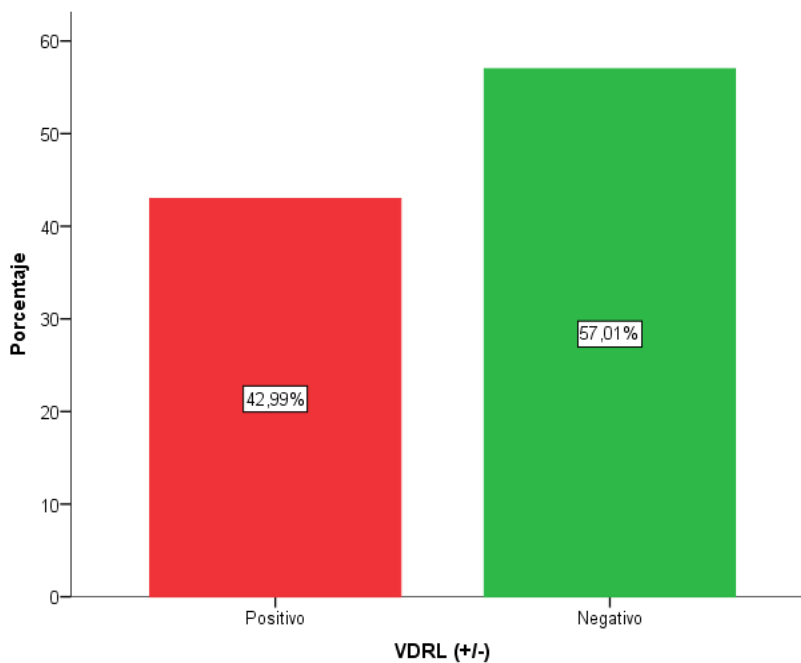


Figura 1. Gráfico de la prevalencia de sífilis mediante VDRL en pacientes VIH positivos.

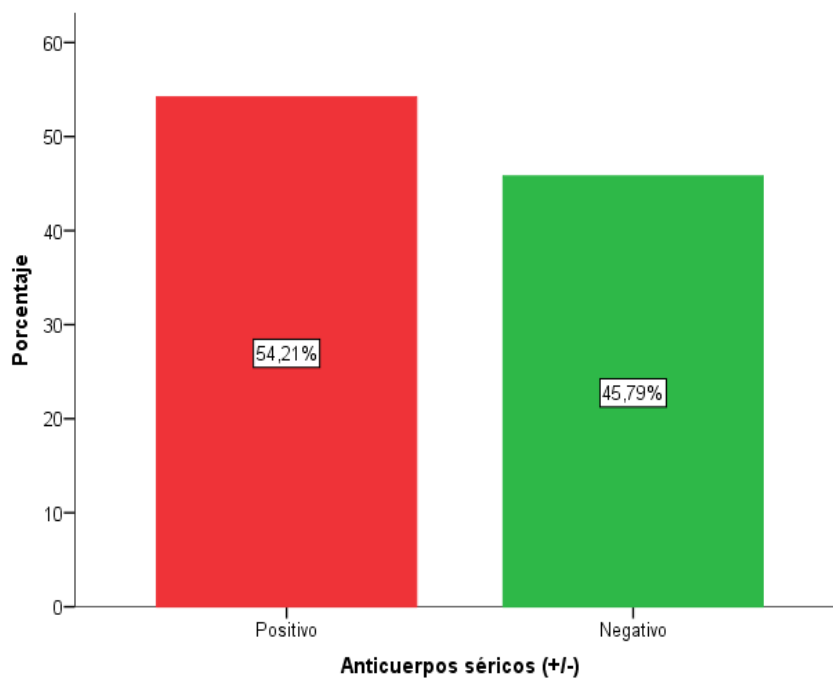


Figura 2. Gráfico de la prevalencia de sífilis por determinación de Anticuerpos séricos con ECLIA en pacientes VIH positivos.

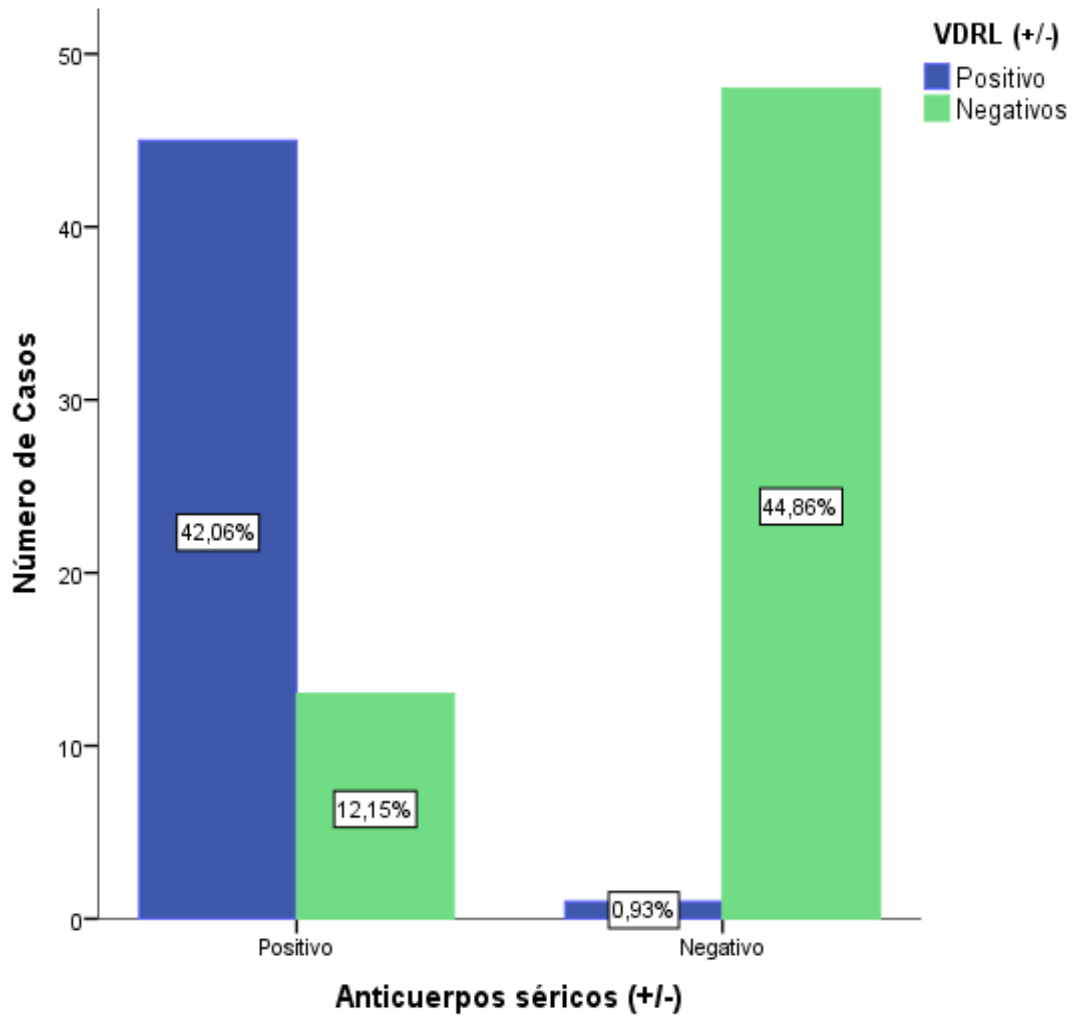


Figura 3. *Porcentaje de pacientes positivos, negativos, falsos positivos y falsos negativos incluidos en el estudio con ambas pruebas diagnósticas en conjunto.*

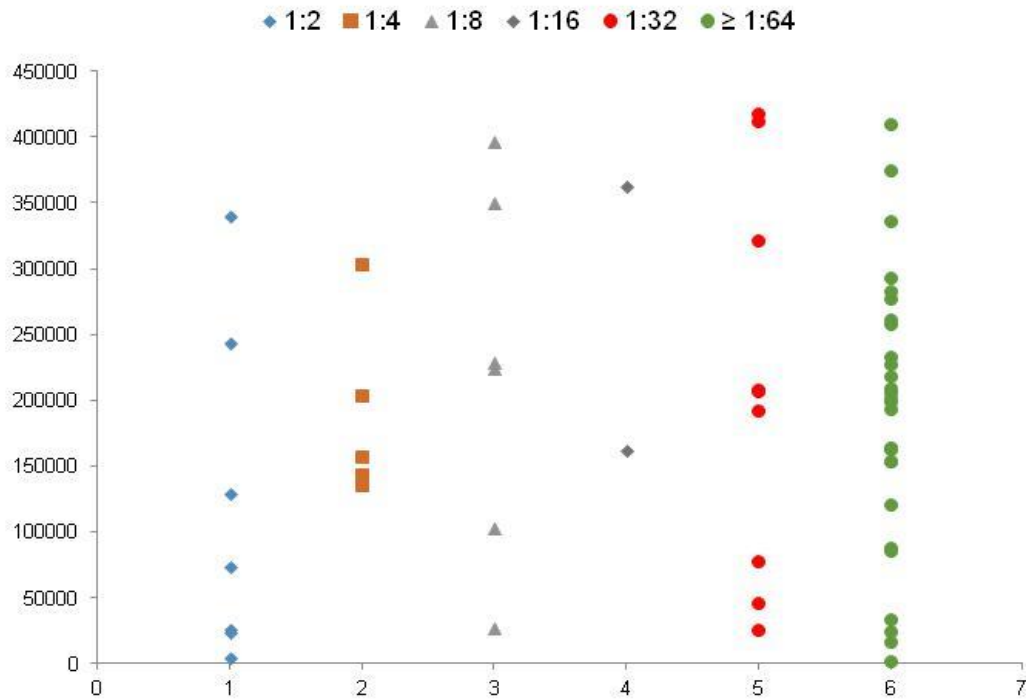


Figura 4. Distribución de los valores de anticuerpos séricos con sus respectivas diluciones de VDRL.

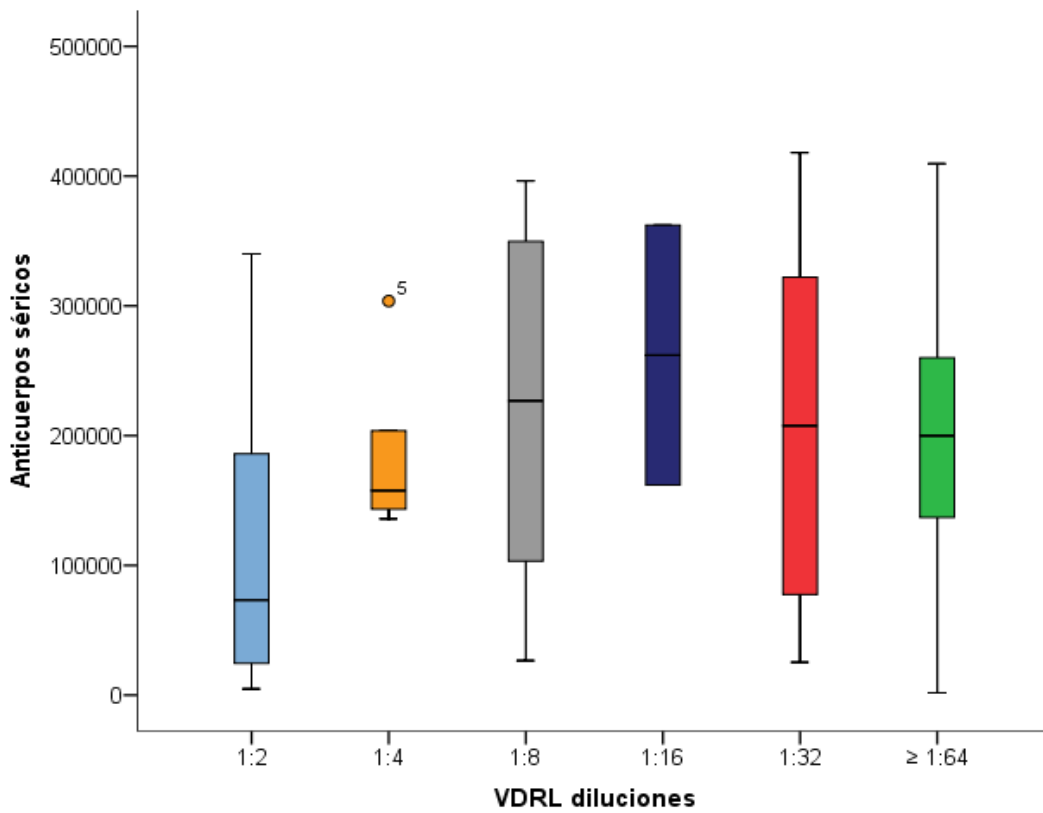


Figura 5. Representación gráfica de las equivalencias del valor de anticuerpos séricos con las diluciones de VDRL.

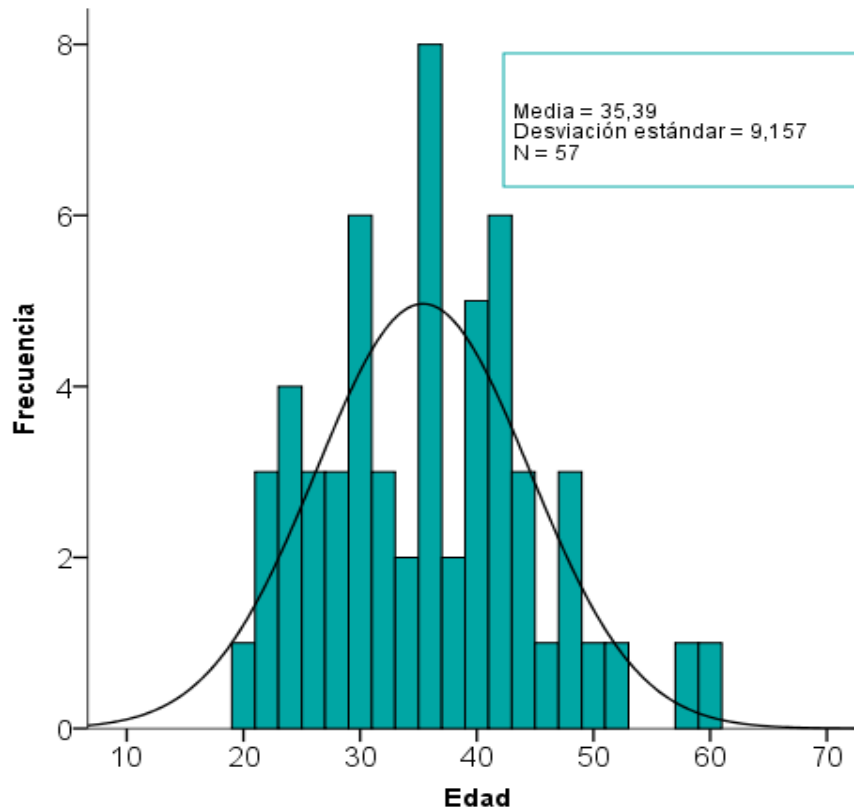


Figura 6. *Histograma de la variable edad en pacientes VIH positivos con ambas pruebas diagnósticas*

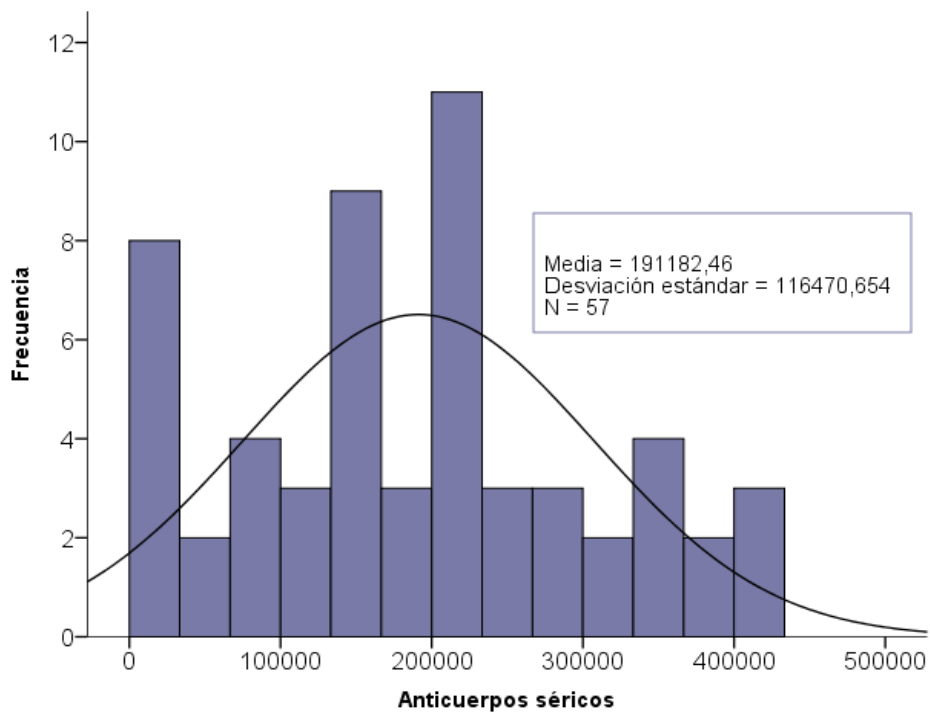


Figura 7. *Histograma de la variable anticuerpos séricos en pacientes VIH positivos con ambas pruebas diagnósticas.*

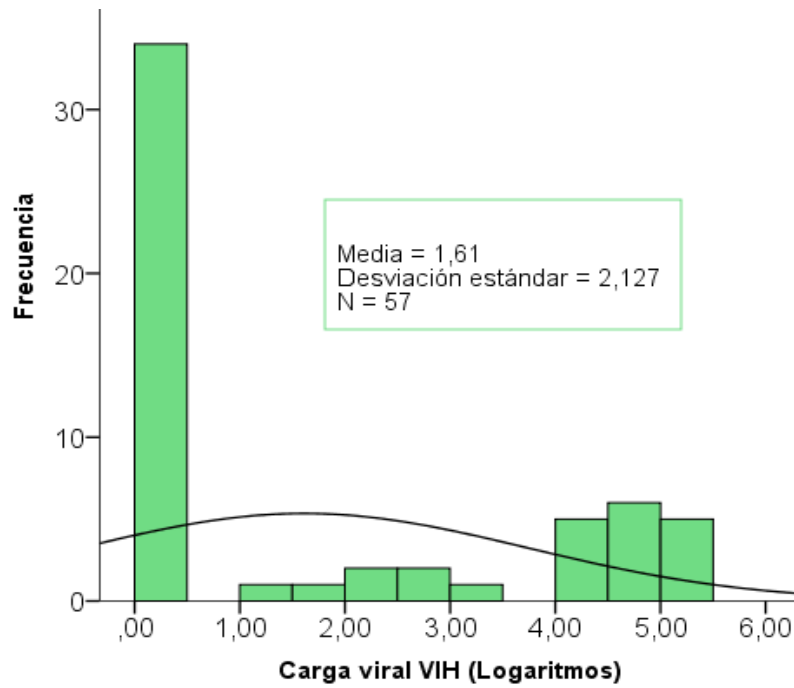


Figura 8. Histograma de la variable carga viral en pacientes VIH positivos con ambas pruebas diagnósticas.

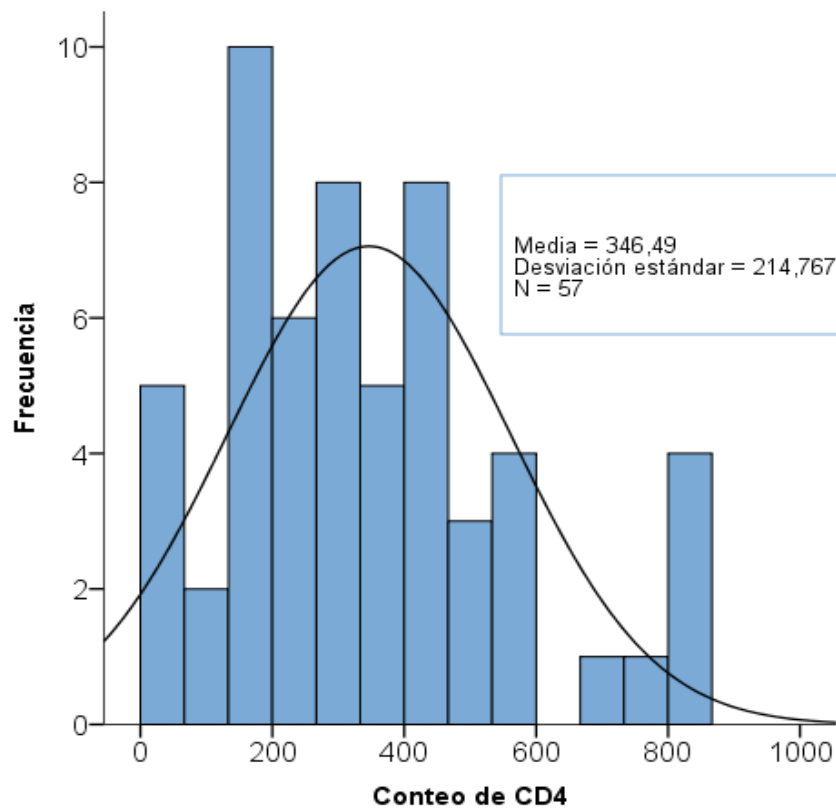


Figura 9. Histograma de la variable conteo de CD4 en pacientes VIH positivos con ambas pruebas diagnósticas.

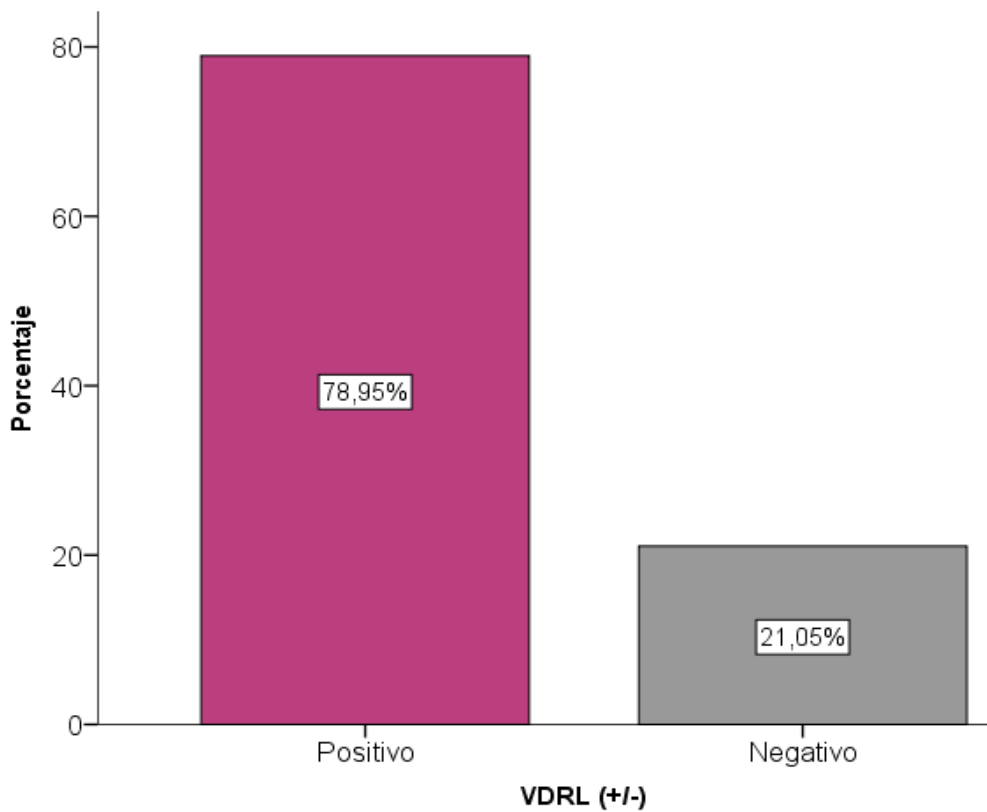


Figura 10. *Porcentaje de casos según reactividad del VDRL.*

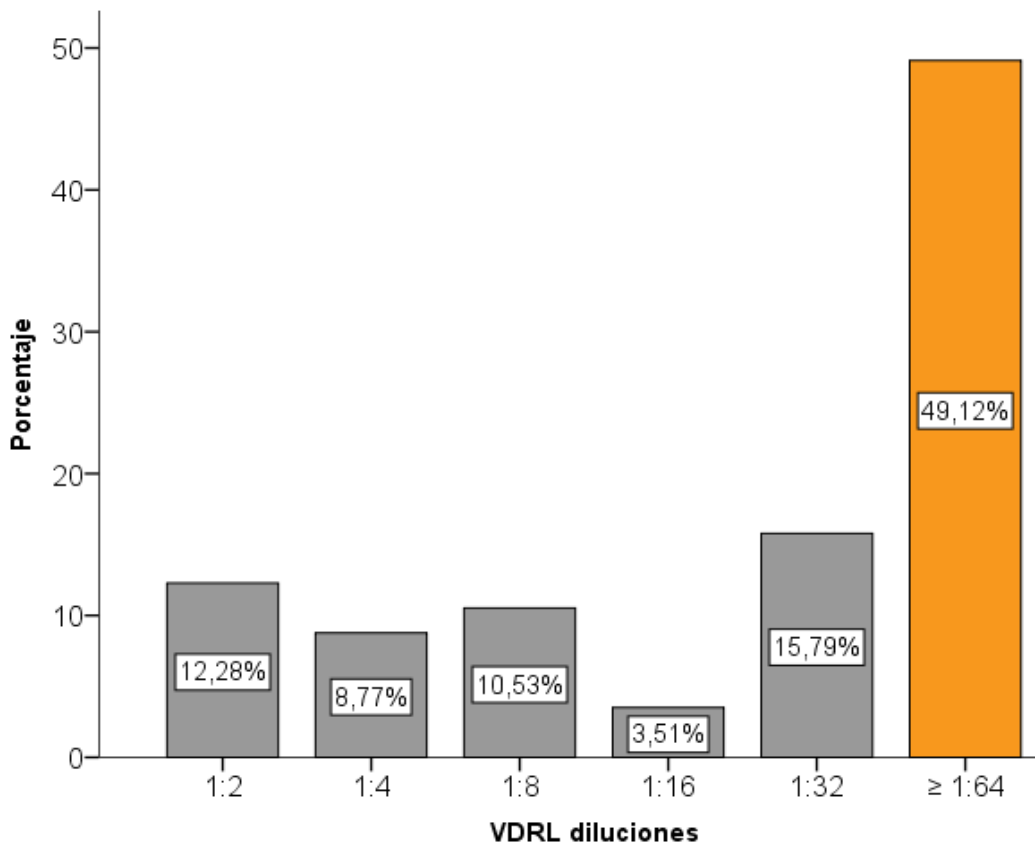


Figura 11. *Porcentaje de pacientes según la dilución de VDRL.*

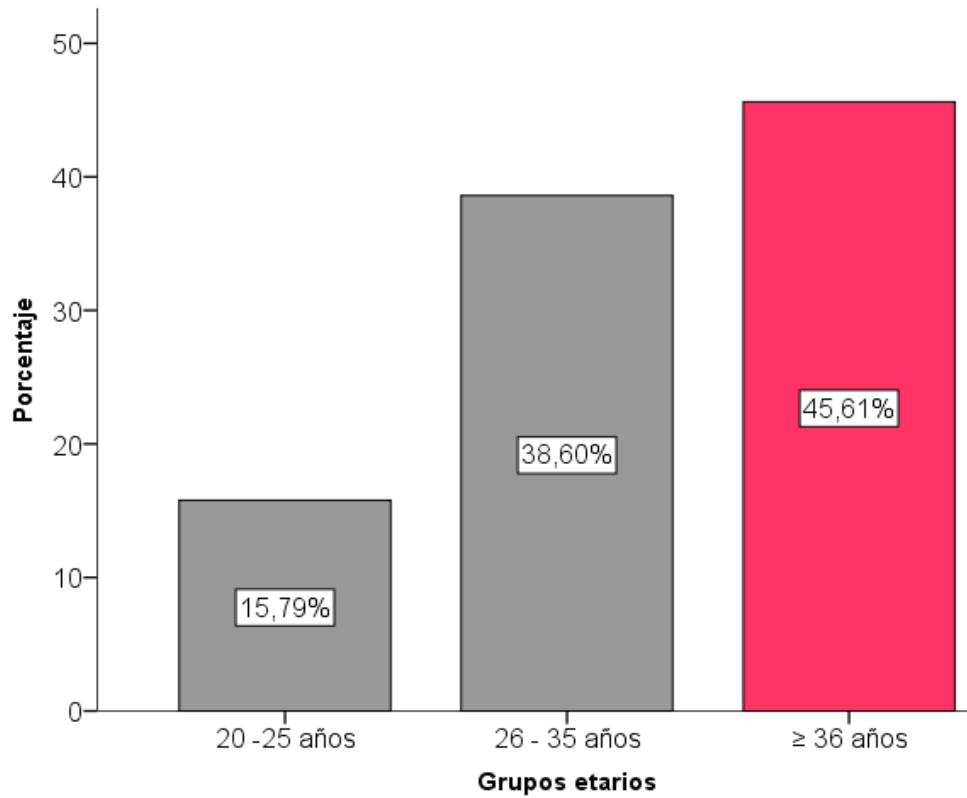


Figura 12. *Porcentaje de pacientes según grupo de edad.*

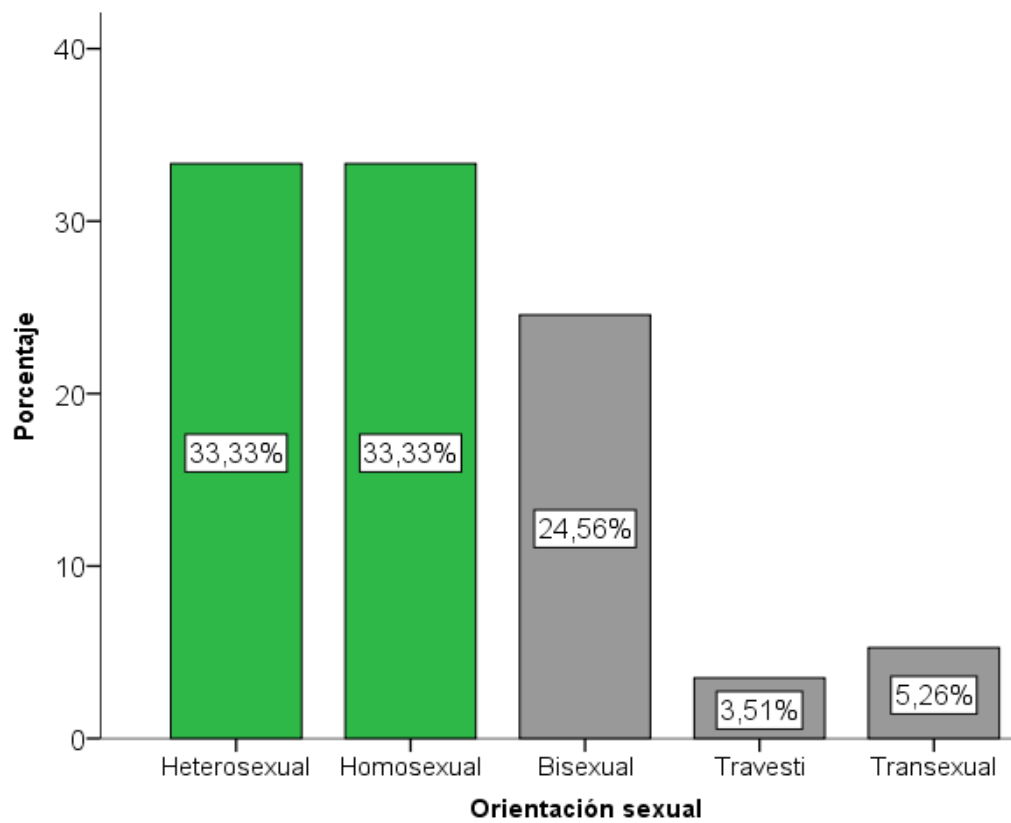


Figura 13. *Porcentaje de pacientes según orientación sexual*

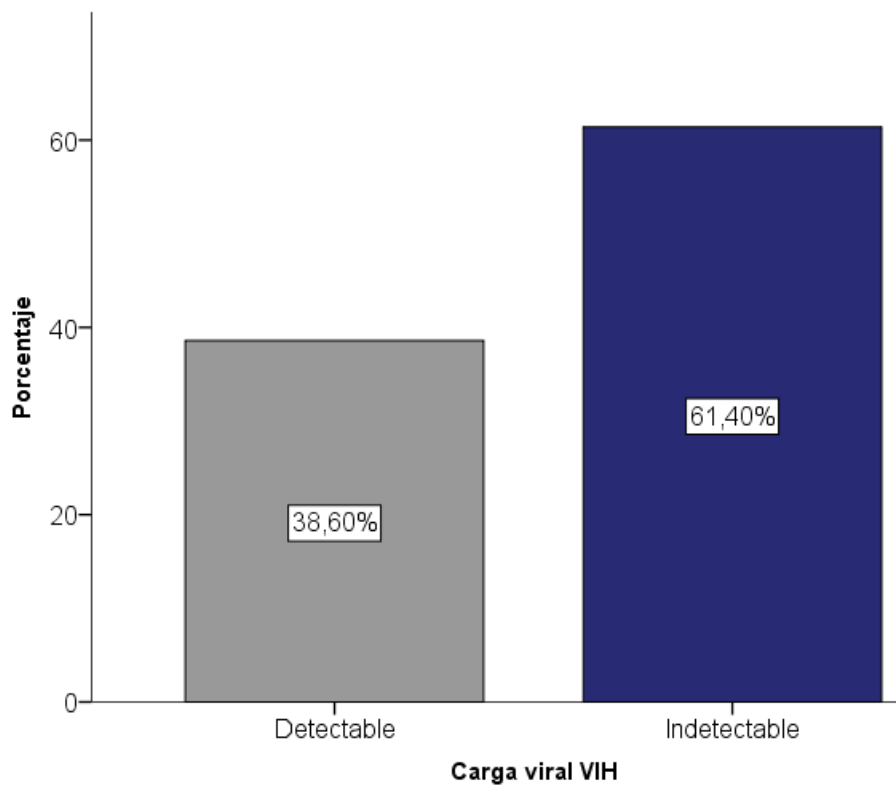


Figura 14. Porcentaje de pacientes según su carga viral.

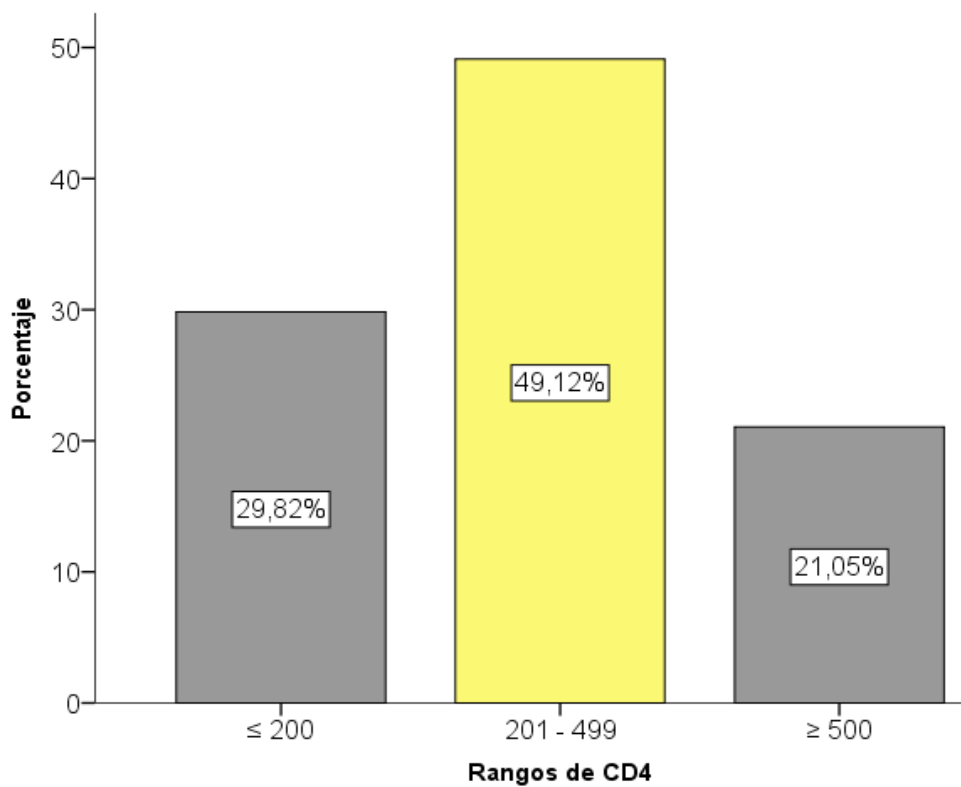


Figura 15. Porcentaje de pacientes según rangos de CD4.

BIBLIOGRAFÍA

- Adekeye, O. A., Abara, W. E., Xu, J., Lee, J. M., Rust, G., & Satcher, D. (2016). HIV Screening Rates among Medicaid Enrollees Diagnosed with Other Sexually Transmitted Infections. *Plos One*, 11(8), e0161560. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0161560>
- Anne Rompalo, M. (2016a). Epidemiology, clinical presentation, and diagnosis of syphilis in the HIV-infected patient. Retrieved September 18, 2016, from http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-presentation-and-diagnosis-of-syphilis-in-the-hiv-infected-patient?source=search_result&search=s%C3%8DFILIS&selectedTitle=6~150
- Anne Rompalo, M. (2016b). Treatment and prevention of syphilis in the HIV-infected patient. Retrieved from http://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-syphilis-in-the-hiv-infected-patient?source=search_result&search=s%C3%8DFILIS&selectedTitle=9~150
- Berdasquera, D., Lazo, M., Galindo, B., & Gonzáles, Á. (2004). Sífilis: pasado y presente. Retrieved from http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1561-30032004000200008&script=sci_arttext
- Cantor, A. G., Pappas, M., Daeges, M., & Nelson, H. D. (2016). Screening for Syphilis. *Jama*, 315(21), 2328. <http://doi.org/10.1001/jama.2016.4114>
- CDC. (2015). Syphilis. Retrieved from <http://www.cdc.gov/std/stats15/syphilis.htm>
- Charles B Hicks, M., & Meredith Clement, M. (2016a). Syphilis: Epidemiology, pathophysiology, and clinical manifestations in HIV-uninfected patients. Retrieved September 18, 2016, from http://www.uptodate.com/contents/syphilis-epidemiology-pathophysiology-and-clinical-manifestations-in-hiv-uninfected-patients?source=search_result&search=s%C3%8DFILIS&selectedTitle=3~150
- Charles B Hicks, M., & Meredith Clement, M. (2016b). Syphilis: Screening and diagnostic testing. Retrieved September 18, 2016, from http://www.uptodate.com/contents/syphilis-screening-and-diagnostic-testing?source=search_result&search=Syphilis&selectedTitle=1~150
- Charles B Hicks, M., & Meredith Clement, M. (2016c). Syphilis: Treatment and monitoring. Retrieved from http://www.uptodate.com/contents/syphilis-treatment-and-monitoring?source=search_result&search=s%C3%8DFILIS&selectedTitle=2~150

- Christina M Marra, M. (2016). Neurosyphilis. Retrieved from http://www.uptodate.com/contents/neurosyphilis?source=search_result&search=s%C3%8DFILIS&selectedTitle=4~150
- Colina, R., & Manriquez, A. (2015). Procedimiento técnico para el diagnóstico serológico de sífilis. *Instituto de Salud Pública de Chile*.
- DiaSorin. (2012). LIAISO Treponema Screen. *DiaSorin S.p.A.*
- Fallis, A. . (2013). *Goldman's Cecil Medicine*. Elsevier (Vol. 53). <http://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Fra-, G., & Verona, D. (2005). LA SÍFILIS EN LA MEDICINA A 100 años de un descubrimiento esencial.
- Galban, E., and Benzaken, A. (2007). Situación de la sífilis en 20 países de Latinoamérica y El Caribe: año 2006. *J Bras Doenças Sex Transm*, 19(3–4), 166–172.
- Griemberg, G., Bautista, C. T., Pizzimenti, M. C., Orfus, G., Alonso, B., Fernández, T., ... Martínez Peralta, L. (2006). High prevalence of syphilis-HIV co-infection at four hospitals of the City of Buenos Aires, Argentina. *Revista Argentina de Microbiología*, 38(3), 134–136. <http://doi.org/10.2471/BLT.09.070326>
- Huang, Q., Li, Q., Li, Y., Zeng, G., Cui, X., Yan, P., ... Luan, R. (2015). [Prevalence of HIV infection and syphilis, sexual behaviors and awareness of HIV/AIDS related knowledge among men who have sex with men in China: a Meta-analysis of data collected from 2010 to 2013]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi = Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi*, 36(11), 1297–304. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26850255>
- Kasper, K. (2013). *Harrison Principios de Medicina Interna*. (X. León, Ed.) (18a. edici). México, DF. México: McGraw-Hil Interamericana.
- Leitner, R., Körte, C., Edo, D., & Braga, M. (2007). Historia del tratamiento de la Sífilis; The history of Syphilis´ treatment. *Rev. Argent. Dermatol*, 88(1), 6–19. Retrieved from <http://www.scielo.org.ar/pdf/rad/v88n1/v88n1a01.pdf> \n <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=634324&indexSearch=ID>

- Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2011). Guía materno infantil Ministerio de Salud Publicale No Title, 151. <http://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2012). Guía de atención integral para adultos y adolescentes con infección por vih/sida.
- Morton, R. S. (2001). "The syphilis enigma": the riddle resolved? *Sexually Transmitted Infections*, 77(5), 322–324. <http://doi.org/10.1136/sti.77.5.322>
- Motta, A., Marín, D. P., & Merlo, E. A. (2013). Prevalencia de herpes , sífilis y condilomatosis en pacientes con VIH en un hospital de referencia de Bogotá Resumen Materiales y métodos, 4, 321–327.
- MSP. (2016). Ministerio de Salud Pública Ecuador. Retrieved from <http://www.salud.gob.ec/>
- MSP Ecuador. (2010). VIH/Sida e Infecciones de Transmisión Sexual en ECUADOR.
- Múnera-Jaramillo, M. I., Ramírez-Puerta, B. S., Carrillo-Ávila, S. M., & Rojas-Ríos, R. (2012). Comparacióde los métodos de cuantificación de carga viral de VIH: COBAS® AmpliPrep/ COBAS® TaqMan HIV-1 test, v 2.0, y VERSANT HIV-1 RNA 1.0 Assay (kPCR). *Infectio*, 16(1), 8–14. [http://doi.org/10.1016/S0123-9392\(12\)70052-8](http://doi.org/10.1016/S0123-9392(12)70052-8)
- N., V.-V., C.J., C.-G., L., J.-F., Villazon-Vargas, N., Conde-Glez, C. J., Juarez-Figueroa, L., & Uribe-Salas, F. (2009). [Evaluation of a rapid diagnostic test to assess the prevalence of maternal syphilis in Bolivia]. *Revista Medica de Chile*, 137(4), 515–521. <http://doi.org/S0034-98872009000400009>
- ONUSIDA. (2015). Estimaciones sobre el VIH y el sida. Retrieved from <http://www.unaids.org/es/regionscountries/countries/ecuador>
- Osbak, K. K., Rowley, J. T., Kassebaum, N. J., & Kenyon, C. R. (2016). The Prevalence of Syphilis from the Early HIV Period is Correlated With Peak HIV Prevalence at a Country Level. *Sexually Transmitted Diseases*, 43(4), 255–7. <http://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000422>
- RALE. (2016). Real Academia de la Lengua Española. Retrieved September 18, 2016, from <http://dle.rae.es/?w=diccionario>
- Roche. (2010). Analizador cobas e 411. *Roche Diagnostics GmbH*, 2.1.
- Ruiz, Á., & Morillo, L. E. (2004). *Epidemiología Clínica Investigación clínica aplicada*. (Á. Garrido, Ed.) (Primera). Bogotá, Colombia: Editorial Médica Panamericana.

Shimelis, T., Lemma, K., Ambachew, H., & Tadesse, E. (2015). Syphilis among people with HIV infection in southern Ethiopia: sero-prevalence and risk factors. *BMC Infectious Diseases*, *15*(1), 189. <http://doi.org/10.1186/s12879-015-0919-7>

Tsachouridou, O., Skoura, L., Christaki, E., Kollaras, P., Sidiropoulou, E., Zebekakis, P., ... Metallidis, S. (2016). Syphilis on the rise: A prolonged syphilis outbreak among HIV-infected patients in Northern Greece. *Germs*, *6*(3), 83–90. <http://doi.org/10.11599/germs.2016.1093>

Wiener lab. (2000). V.D.R.L. test, 3–4. Retrieved from http://www.wiener-lab.com.ar/VademecumDocumentos/Vademecum_espagnol/vdrl_test_sp.pdf

World Health Organization. (2012). Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections-2008. *Who*, 1–28. [http://doi.org/10.1016/S0968-8080\(12\)40660-7](http://doi.org/10.1016/S0968-8080(12)40660-7)