



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
"DR. MANUEL VELÁSICO SUÁREZ"**

ACTUALIZACION CLINICO-DIAGNOSTICA EN OTOSIFILIS

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN:

NEUROOTOLOGIA

PRESENTA

FRANCISCO JAVIER MANCILLA MEJIA

TUTORES DE TESIS

**DRA. OLIVIA VALES HIDALGO
ADSCRITO DEL DEPARTAMENTO DE NEUROOTOLOGIA**

**DR. ALFREDO VEGA ALARCON
JEFE DEPARTAMENTO DE NEUROOTOLOGIA**

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
"MANUEL VELÁSICO SUÁREZ"**



MÉXICO D.F.,

JULIO 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

COAUTORES

DR RAMON HINOJOSA GONZALEZ

DRA MARITE PALMA DIAZ

DRA YOLANDA SANCHEZ JIMENEZ

DR MIGUEL ANGEL MONTERO MARQUEZ

DRA JOSEFINA MORALES DEL ANGEL

DRA JOHANNA DIPLAN RUBIO

DR. JUAN NICASIO ARRIADA MENDICOA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA LOURDES OLIVIA VALES HIDALGO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO Y TUTOR DE TESIS

DR. ALFREDO VEGA ALARCON
ADSCRITO DEL SERVICIO Y TUTOR DE TESIS

DR. FRANCISCO JAVIER MANCILLA MEJIA
AUTOR PRINCIPAL

AGRADECIMIENTOS

A mi esposa Sandra e hijos Javier y Sofía

A mi Ma' y hermanos

A mi patria y sus instituciones SEMAR e INNN"MV5"

A mis Maestros-amigos

ÍNDICE

Páginas

1. Portada.....	i
2. Lista de Co-autores.....	ii
3. Hoja de autorizaciones.....	iii
4. Agradecimientos.....	iv
5. Índice.....	v
6. Resumen.....	vi
7. Antecedentes.....	1
8. Marco de Referencia.....	5
9. Planteamiento del problema.....	8
10. Hipótesis.....	9
11. Objetivos.....	9
12. Justificación.....	10
13. Metodología.....	10
14. Material y métodos.....	12
15. Consideraciones éticas.....	13
16. Resultados.....	14
17. Discusión.....	16
18. Conclusiones.....	17
19. Bibliografía.....	18
14. Anexos.....	19

RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN PROPUESTA:

Título:

Actualización clínico- diagnóstica en Otosífilis

Antecedentes científicos:

La sífilis ha sido una etiología infecciosa desde hace mucho tiempo, con el uso de penicilina su manifestación tuvo un declive.

Los síntomas otológicos son variables, desde su presentación primaria con otitis medias serosas e hipoacusia, o presentación latente con hipoacusia neurosensorial súbita y progresiva, hidrops endolinfático, déficit vestibular, mareo inexplicables.

Justificación:

Se ha dejado de indagar la presencia de esta enfermedad en pacientes con manifestaciones óticas, sin embargo, los casos de sífilis con síntomas cocleo-vestibulares, se les ofrece un tratamiento curativo y que estaría previniendo la aparición de síntomas tardíos incapacitantes.

Objetivo:

Determinar las manifestaciones clínicas cocleo-vestibulares de la infección por sífilis en etapa latente.

Material y métodos:

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, observacional en 129 pacientes que acudieron por las siguientes morbilidades hipoacusia súbita, hipoacusia asimétrica, vértigo o inestabilidad, hiporreflexia o arreflexia vestibular y Parálisis facial aguda. En todos estos casos se realizó VDRL y FTA-ABS. Se realizó análisis estadístico en el programa SPSS-15.

Resultados

La distribución por género fue de manera equitativa. El grupo de edad más afectado estuvo en el intervalo de 51-70 años (58.3%). De los 36 totales, 30 casos (83.3% del total) se manifestaron con pérdida auditiva; El 97.2% del total presentaban síntomas vestibulares. Del total, 13 (36.1%) presentaron alteración en las pruebas térmicas; en 7 se detectó arreflexia y en 6 hiporreflexia. Todos resultaron negativos a VDRL sérico y en LCR, así como a VIH. Respecto a FTA ABS en LCR sólo 4 casos (11.1%) salieron positivos.

Discusión

En nuestro estudio se encontró una incidencia mayor de otosífilis a la reportada en estudios recientes en la literatura mundial; se demostró la falla con la prueba de VDRL para detectar este tipo de pacientes y se confirmó la utilidad del FTA-ABS para identificarlos. Con respecto a la punción lumbar fue útil para identificar casos de neurosífilis en la población estudiada.

Conclusiones

La sífilis siempre debe ser tomada en cuenta en pacientes con sintomatología cocleo-vestibular, independientemente de su edad o de la existencia de factores de riesgo para adquirir la infección.

Nuestros resultados sugieren que se debe considerar la punción lumbar para estudio de líquido cefalorraquídeo, en todos los pacientes con sintomatología cocleo-vestibular y seropositividad a alguna de las pruebas de treponémicas o no treponémicas, esto para descartar neurosífilis y con ello identificar y tratar de manera oportuna este tipo de neuro-infección evitando complicaciones y secuelas a los pacientes afectados.

ANTECEDENTES

La sífilis ha sido una etiología infecciosa desde hace mucho tiempo, con el uso de penicilina su manifestación tuvo un declive. Inicia desde una enfermedad local, y su evolución natural lleva a manifestaciones generalizadas, entre ellas las que aquejan al sistema cocleo-vestibular.

Los síntomas otológicos son variables, desde su presentación primaria con otitis medias serosas e hipoacusia, o presentación latente con hipoacusia neurosensorial súbita y progresiva, hidrops endolinfático, déficit vestibular, mareo inexplicables.

La sífilis es una infección de transmisión sexual. La World Health Organization (WHO) estima que 12 millones de nuevos casos ocurrieron en 1999, de los cuales afectó a individuos de países con bajo ingreso. En muchos países occidentales, la sífilis es causa de epidemias, particularmente entre hombres que tienen relaciones sexuales con hombres. (1)

La sífilis se puede clasificar como congénita o adquirida.

La sífilis adquirida está dividida en sífilis temprana y sífilis tardía. La sífilis temprana se clasifica en primaria, secundaria o infección latente temprana. El Centro Europeo para la Prevención y Control de las Enfermedades (ECDC), define la sífilis temprana como la sífilis adquirida <1 año; y la WHO define la sífilis temprana como una sífilis adquirida en menos de 2 años. La sífilis tardía puede ser dividida como latente tardía y sífilis terciaria (gomatosa, cardiovascular y neurosífilis). La ECDC define la sífilis tardía como una sífilis adquirida >1 año; la WHO como sífilis adquirida >2 años. La sífilis congénita es dividida en temprana (primeros 2 años de vida) y tardía, incluyendo estigmas de sífilis congénita. (2)

Clasificación de acuerdo a la NOM-039-SSA2-2002

Sífilis Primaria: presencia de una o más úlceras o chancro duro de bordes elevados y bien definidos en el sitio de la inoculación e indolora

Secundaria: Se manifiesta por la presencia de exantema cutáneo, condilomas planos en región anogenital y pápulas en palmas y plantas.

Latente (temprana y tardía): Ausencia de signos y en el (la) paciente con pruebas serológicas reactivas de VDRL y FTA.

Sífilis terciaria: etapa tardía de la enfermedad que se caracteriza por el goma sífilítico (3)

La neurosífilis se puede presentar como meningitis aguda, disfunción de nervios craneales, con afección del VII y VIII.

El diagnóstico incluye pruebas no treponémicas, VDRL (Venereal Disease Research Laboratory), que se correlaciona con la actividad de la enfermedad, son utilizadas en la fase sintomática de la sífilis primaria o como detección rápida en pacientes con alto riesgo. La confirmación se realiza con pruebas treponémicas, como FTA-ABS (Fluorescent Treponemal Antibody Absorption Test), que son 100% sensibles. Las pruebas treponémicas son positivas toda la vida, es necesario tener registro del tratamiento.

Sin embargo, ninguna de las pruebas serológicas para sífilis pueden diferenciar entre sífilis venérea y otras treponemosis. Una persona con serología positiva para sífilis de un país con treponemosis endémica, debe ser tratado como para sífilis como medida de precaución, a menos que haya sido tratado previamente de manera adecuada para sífilis.

Las pruebas para antígeno treponémico (estas pruebas usan el antígeno de cadena de Nicho de *Treponema Pallidum* subespecie *pallidum*, derivado directamente o producido como un antígeno recombinante bacteriano):

T pallidum haemagglutination assay (TPHA)

Micro-haemagglutination assay for T pallidum (MHA-TP)

T. pallidum particle agglutination test (TPPA)

Flourescent Treponemal antibody absorption test (FTA-abs)

Treponemal enzyme immunoassay (EIA)

Muchas de estas pruebas usan ahora antígeno recombinante, y detectan el total de anticuerpo antitreponema (IgG e IgM).

Falsos negativos

Los test treponémicos pueden salir negativos en la semana 2-4 después de la infección (periodo de ventana), la sensibilidad del VDRL declina a un 60-75% en la sífilis latente tardía, y puede ser negativa en sífilis secundaria y neurosífilis.

Punción lumbar

Está indicada en pacientes con prueba serológica positiva y:

a) síntomas clínicos neurológicos posiblemente causados por neurosífilis.

b) síntomas clínicos oculares causados posiblemente por sífilis ocular

c) Síntomas clínicos otológicos posiblemente causados por sífilis ótica.

d) concomitante infección por HIV, especialmente si la cuenta de CD4 es $<350/\mu\text{mol}$ y/o el título de RPR sérico es $>1:32$

Criterios para el diagnóstico de neurosífilis en líquido cefalorraquídeo

- a) TPHA/TPPA/MHA-P y/o FTA-abs positivo e
- b) incremento de las células mononucleares (>5-10/mm³)
- c) ó VDRL/RPR positivo

Una sola prueba o característica clínica no puede diagnosticar neurosífilis y un diagnóstico es usualmente hecho sobre la combinación de la presentación clínica y las pruebas de laboratorio antes nombradas.

Otras consideraciones:

I) el número de células mononucleares en líquido cefalorraquídeo puede ser normal en neurosífilis, especialmente en neurosífilis parenquimatosa (tabes dorsalis o paresia general)

II) la prueba de VDRL en líquido cefalorraquídeo puede ser negativa en neurosífilis.

III) una prueba positiva TPHA/TPPA/MHA-P y/o FTA-abs positivo en líquido cefalorraquídeo no confirma el diagnóstico de neurosífilis, pero una prueba treponémica negativa en líquido cefalorraquídeo, excluye neurosífilis.

IV) los criterios anteriormente nombrados no son validados en pacientes con VIH; (9)

Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR)

Hay pocas diferencias remarcables en la secuencia de ADN entre las subespecies y sus cadenas de *T. Pallidum*, indicando que son increíblemente estables en términos de contenido de ADN.

Treponema Pallidum superficialmente asemeja un organismo gram negativo, en que este posee una membrana externa, así como una membrana citoplásmica. Sin embargo los flagelos de *treponema pallidum*, al igual que otras espiroquetas, están localizados en el espacio periplásmico, y la secuencia genómica confirma la evidencia bioquímica que el *Treponema Pallidum* carece de habilidad para sintetizar lipopolisacáridos.

La importancia clínica de la determinación de las secuencias genómicas de *T. pallidum*, están dadas por la importancia de cultivar *T. pallidum* In-vitro, mejorar las pruebas inmuno diagnósticas para sífilis, el desarrollo de una vacuna efectiva y mejorar el entendimiento de la patogénesis de *T. pallidum*. (10)

El diagnóstico de sífilis continua siendo un desafío entre los casos asintomáticos (principalmente las formas latentes) mujeres embarazadas y recién nacidos, o en la fase temprana de la enfermedad.

La definición de los “US Centres for Disease Control and Prevention” combina la presencia de signos clínicos o historia, con la detección directa de *Treponema Pallidum* en especímenes clínicos (primarios, secundarios y sífilis tardía) y/o pruebas no treponémicas o treponémicas reactivas. Para los chancros el “gold standard” es la prueba de infectividad en conejo, la cual no es rutinariamente realizada porque esta consume tiempo y es cara.

Cuando las lesiones están presentes, la microscopía de campo obscuro los anticuerpos fluorescentes directos, son el método más específico para detectar directamente *Treponema Pallidum*, pero ambas requieren habilidad del personal de laboratorio y no son ampliamente disponibles. Cuando las técnicas de detección directa no están disponibles, las pruebas serológicas que combinan una prueba treponémica y una no treponémica están recomendadas. Estas proveen un rango de sensibilidad de 76% a 100% y una especificidad de 97%-99%, dependiendo del estadio de la sífilis, comparado con detección de *T. pallidum* en especímenes clínicos.

La técnica de PCR es más útil para confirmar el diagnóstico de sífilis que para excluirla. En neurosífilis, la sensibilidad en líquido cefalorraquídeo alcanza el 50%. Cuando se han comparado PCR anidado, PCR de tiempo real y PCR multiplex. Las sensibilidades para PCR anidado o regular, dependiendo del estadio del espécimen, fueron más altas que con tiempo real ó Multiplex, en todos los especímenes biológicos y estadios de la sífilis, sin alcanzar significancia estadística, sin embargo la especificidad global fue más alta. (1)

La utilidad de la PCR de tiempo real en el diagnóstico de sífilis no ocular, está bien establecido en las clínicas de medicina genitourinaria, con una sensibilidad de 73%, una especificidad del 95%, y un valor predictivo positivo de 89%. (11)

El PCR anidado mostró una correlación alta con el diagnóstico de sífilis, dando una sensibilidad del 82% y una especificidad del 95%. El PCR anidado se basó en la amplificación del gen blanco *tpp47* obteniéndose la siguiente secuencia:

5=-TTCGATGCAGTTTCTCGCGCCAACC-3=; *Tpe*, 5=-CTACTGGGCCACTACCTTCGCACG-3=; *KO5*, 5=CCCGTTCGCAATCAAAGTCAGCCT-3=; *yKO3B*, 5=GACGCGAGCTACACCAATCTGATG-3=. (12)

Tratamiento

La antibioticoterapia tiene efecto benéfico en la sífilis cardiovascular y las gomas en estos casos. Sin embargo la neurosífilis terciaria ocurre en personas inmunológicamente intactas. Aunque la evidencia indica un incremento en la resistencia de *T pallidum* a penicilina, la dosis apropiada y la adecuada penetración de los antibióticos al tejido permanece indeterminada. Muchos autores recomiendan tratar la otosífilis tanto latente como tardía con penicilina G 7.2 millones de unidades dadas intramuscularmente a 2.4 millones de unidades por semana por 3 semanas.

A pesar de los protocolo de tratamiento, el pronóstico para hipoacusia en otosifilis es pobre. Gleinch y cols encontraron los factores asociados con mejoría en la hipoacusia en 18 pacientes con otosifilis que incluyeron:

- 1) hipoacusia de menos de 5 años de evolución
- 2) hipoacusia fluctuante
- 3) edad menor de 60 años.

En 1995 Chan y cols. reportaron los resultados de tratamiento de 48 pacientes con laberintitis sifilítica. Ellos siguieron sus pacientes por un periodo de 6 meses a 25 años y concluyeron que los resultados esperados en sordera sifilítica no tratada es progresión a hipoacusia profunda. Entonces tratar la otosifilis definitivamente beneficia el estado auditivo.

Algunos expertos sugieren que la otosifilis debe ser considerada como una manifestación de neurosifilis sintomática y debe ser tratada con penicilina G sódica 12-24 millones de unidades por día por vía intravenosa por 10-14 días.

El agregar esteroides a los regímenes de neuro-sifilis tiende a incrementar el porcentaje de mejoría y estabilizar la hipoacusia. (5)

Para ser tratada debe ser diagnosticada, para ser diagnosticada debe ser sospechada, y para esto debe estar en mente del clínico, que se enfrente al paciente con hipoacusia, mareo, acufeno y ataxia.

La introducción de la penicilina ha tenido un impacto profundo en la morbilidad provocada por sífilis.

Temprana (Primaria, secundaria, latente):

- Benzetacin 2.4 millones unidades IM día 1.
- Doxiciclina 200mg día (100 mg cada 12h) por 14 días

Latente tardía, cardiovascular y gomatoso:

- Benzetacin 2.4 millones de unidades IM semanal día 1,8,15.
- Doxiciclina 200 mg (100 mg cada 12 h) por 21-28 días.

Neurosifilis

-Bencil penicilina 12-24 millones de unidades IV día (3-4 millones unidades cada 4 horas por 18-21 días)

- Doxiciclina 200 mg dos veces al día por 28 días. (9)

MARCO DE REFERENCIA

La prevalencia de otosífilis en la población otológica ha sido reportada en 570-653 por 100,000 pacientes, aproximadamente 25 veces más alto que la población en general.

La otosífilis fue la etiología subyacente en 4.9% de los pacientes con hipoacusia sensorial progresiva. El diagnóstico de otosífilis debe incluir pruebas treponémicas (TPA, FTA-ABS) más que las no treponémicas. La importancia del diagnóstico es que la hipoacusia por enfermedad luética es tratable. (4)

La sífilis congénita y adquirida puede causar disfunción cocleo-vestibular. La hipoacusia sensorial ha sido reportada en la sífilis tardía y secundaria. La incidencia de hipoacusia en sífilis adquirida ha sido reportada en 17% de la latente temprana, 25% de la latente tardía y 54% de los casos de neurosífilis terciaria. (5)

En un estudio realizado en Tailandia durante 16 años, por Kwanchanok Yimtae y cols. incluyeron 85 pacientes con sintomatología cocleovestibular, siendo el síntoma predominante la hipoacusia (90.6%), acufeno (72.9%) y vértigo (52.9%); el resultado del líquido cefalorraquídeo fue positivo en 5.4% de los pacientes. (6)

La enfermedad de Menière y la otosífilis son dos de las enfermedades otológicas que producen hidrops endolinfático progresivo. El hidrops endolinfático en pacientes con sífilis ha sido relacionado tradicionalmente a osteítis. Lithicum y El-Rahman recientemente propusieron que la obstrucción osteítica del ducto endolinfático con *gumata miliaria* es el mecanismo de formación del hidrops. El presente estudio encontró que, en algunos huesos temporales sifilíticos, el ducto endolinfático y el saco fueron involucrados con cambios óseos osteolíticos, con remplazo de medula y grasa y /o nueva formación de hueso en el saco o ducto. (7)

La literatura otológica clásica ha identificado a la sífilis como una enfermedad infecciosa, que en los últimos estadios de su curso clínico, puede parecer Enfermedad de Menière. Sin embargo en este artículo no se encontró una asociación entre sífilis y enfermedad de Menière. (8)

Histopatología

Los hallazgos patológicos son infiltraciones leucocíticas mononucleares, arteritis obliterativa por gomas, e hidrops endolinfático. No obstante el diagnóstico definitivo de otosífilis no puede ser prácticamente confirmado por una prueba treponémica de fluidos de oído interno o en un examen histológico de hueso temporal. Además la otosífilis, es usualmente un diagnóstico presuntivo basado en la serología positiva en pacientes con síntomas cocleovestibulares con no otras causas probables. El tratamiento de otosífilis permanece controversial aunque penicilina y esteroides permanecen comúnmente recomendados. (5)

Mayer y Fraser, describieron 3 tipos de cambios óseos: 1) osteomielitis gomosa, que involucra infiltrado linfocítico con células de Langerhans e infiltrado de células gigantes con reabsorción ósea.;2) periostitis gomosa es la segunda categoría de cambio óseo; 3) periostitis productiva, es un cambio no gomoso que ocurre a menudo alrededor de los canales semicirculares, donde la periostitis sifilítica lleva a la formación gradual de nuevo tejido y hueso.

Más allá de la obstrucción del ducto endolinfático por goma descrito por Linthicum y El Rahman, los estudios actuales sugieren que los cambios óseos continuos en otosifilis –células redondas, osteítis resortiva, y periostitis productiva- pueden afectar el sistema endolinfático. (7)

Diagnóstico

La otosifilis tiene muchos problemas sin resolver: 1) los criterios definitivos para su diagnóstico; 2) la necesidad de punción lumbar antes de empezar el tratamiento; y 3) cual es el régimen de tratamiento, si alguno, es apropiado.

El diagnóstico de otosifilis es difícil de confirmarlo. La causa puede ser involucro sifilítico del laberinto, neurosifilis con involucro del octavo nervio craneal, o enfermedad no sifilítica. La otosifilis es usualmente un diagnóstico presuntivo basado en la serología positiva en pacientes con síntomas cocleo-vestibulares con ninguna otra causa probable. La presentación clínica de la otosifilis varía y depende del estadio de la sífilis. El inicio temprano de la sífilis congénita a menudo se presenta con hipoacusia súbita bilateral e hipoacusia profunda con mareo; el inicio tardío como síndrome de Menière. La hipoacusia es a menudo asimétrica sensorial con pobre discriminación fonémica. En sífilis secundaria, los pacientes pueden presentar con hipoacusia sensorial bilateral rápidamente progresiva y acufeno con varios grados de vértigo. (7)

La prueba de VDRL no es de ayuda, porque esta frecuentemente llega a ser negativa con manejo inadecuado, en la fase latente de la enfermedad y en los pacientes con neurosifilis (6)

La serología para sífilis debe ser requerida para cualquier afección vestíbulo-coclear asimétrica fluctuante.

Se deben solicitar rutinariamente pruebas para detección de sífilis en pacientes con hipoacusia súbita inexplicable o meningitis.

2) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad de Menière y la otosífilis son las únicas dos entidades que producen hidrops endolinfático progresivo.

El diagnóstico definitivo de oto-sífilis solo puede confirmarse con detección de treponema en líquido de oído interno o por histopatología, es por ello que el diagnóstico de otosifilis es un diagnóstico presuntivo basado en una prueba serológica positiva en pacientes con afección cocleovestibular y sin otras causas aparentes.

La prevalencia de sífilis en la población otológica es de 570-653 por 100000 pacientes, 25 veces más que en la población general.

Cualquier paciente con hipoacusia súbita inexplicable debe ser descartada sífilis, la otitis puede ser el único síntoma de la neurosífilis temprana.

Un 4.9% de las hipoacusias neurosensoriales progresivas son secundarias a sífilis.

Menos del 2% de las hipoacusias súbitas son debidas a sífilis.

La sífilis congénita y adquirida es causa de síntomas cocleovestibulares. (Gagnebin & Maire, 2002).

La incidencia de hipoacusia en sífilis adquirida es de 17% en temprana latente y de 25% en latente tardía, y un 54% en sífilis terciaria.

La sífilis congénita da síntomas de hipoacusia bilateral sin vértigo, es una causa prevenible y tratable de hipoacusia.

La sífilis latente tardía se puede manifestar como Síndrome de Meniere, pueden presentar paroxismo de vértigo en 50% de los casos, provocando ataxia.

La hipoacusia es asimétrica neurosensorial y con pobre discriminación.

La hipoacusia se puede presentar con acufeno en 30% de los casos.

La progresión de los síntomas es variable. La queratitis intersticial es vista en 90% de los casos.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles serán las manifestacion clínicas cocleovestibulares en pacientes con sifilis latente?

3) HIPÓTESIS

HIPOTESIS DE TRABAJO

Las manifestaciones cocleo-vestibulares de la sífilis latente incluirán hipoacusia súbita o progresiva y vértigo.

HIPOTESIS NULA

La sífilis latente no tendrá manifestaciones clínicas cocleovestibulares.

4) OBJETIVOS

GENERAL

Determinar las manifestaciones clínicas cocleovestibulares de la infección por sífilis en etapa latente.

ESPECIFICOS

- 1) Determinar el síntoma cocleovestibular mas frecuente
- 2) describir los cambios auditivos en oto sífilis latente
- 4.-Determinar el grupo de edad y género más afectado
- 5.- Demostrar la presencia de sífilis en pacientes con mareo o vértigo inexplicables
- 6.-Demostrar la presencia de sífilis en pacientes con parálisis facial.

5) JUSTIFICACIÓN

A las nuevas infecciones que han aparecido en una población dada en los últimos 30 años se les conocen como enfermedades emergentes (EE); mientras que, aquellas infecciones que habiendo existido con anterioridad y que se presumía que habían desaparecido o disminuido, reapareciendo en una forma más virulenta o en un nuevo marco epidemiológico y, que han ido en aumento aceleradamente en incidencia o rango geográfico, se les conoce por enfermedades reemergentes (ERE). Como parte de las líneas de investigación de este instituto, el tópico de enfermedades infecciosas y su repercusión en el sistema nervioso, la sífilis es una enfermedad con afección sistémica, sin embargo se ha modificado el espectro de sus manifestaciones clínicas, por lo que es conveniente contar con una actualización de estas y sus mecanismos de patogénicos.

Se sabe hasta hoy que la sífilis es una enfermedad cuyas manifestaciones clínicas tempranas o tardías secundarias aquejan el sistema cocleo-vestibular. Si bien es cierto que la incidencia de infección ótica por sífilis es muy baja, y además la demostración de certeza requiere de la aparición de treponema en líquido endolinfático o estudio histopatológico, se ha dejado de indagar la presencia de esta enfermedad en pacientes con manifestaciones óticas, sin embargo, de ser detectables casos positivos de sífilis los pacientes con síntomas cocleo-vestibulares, se les ofrece un tratamiento curativo y que estaría previniendo la aparición de síntomas tardíos incapacitantes.

Este tipo de investigaciones clínicas, permitirá identificar sus nuevos mecanismos patogénicos y los espectros de manifestaciones clínicas, lo cual favorecerá su identificación y tratamiento, así como la elaboración de estrategias y políticas en todos los países para asegurar su contención

6) METODOLOGÍA

- a) Diseño: estudio prospectivo, longitudinal, descriptivo y observacional
- b) Población y muestra:
 - i. La **población blanco** son los pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía que acudan a consulta Neuro-otológica, en el periodo comprendido entre 2012 y 2013. La **población elegible** son todos aquellos pacientes con sintomatología cocleovestibular. La **población participante** serán aquellos pacientes con sintomatología cocleovestibular y pruebas treponémicas o no treponémicas positivas; durante el periodo de la captación y que firmen el consentimiento informado.

El **tamaño de muestra** será el total de pacientes que sintomatología cocleovestibular y pruebas treponémicas o no treponémicas positivas; en el periodo comprendido entre Agosto del 2012 y Julio del 2013.

C) CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL ESTUDIO

a. Criterios de inclusión

- i. Hipoacusia súbita
- ii. Hipoacusia asimétrica
- iii. Vértigo o inestabilidad
- iv. Hiporreflexia o arreflexia vestibular
- v. Parálisis facial aguda

b. Criterios de exclusión

- i. Hipoacusia genética
- ii. Displasia laberíntica
- iii. Ototoxicidad relacionada a drogas iatrogénicas
- iv. Trauma acústico
- v. Presbiacusia
- vi. Meningitis
- vii. Trauma craneoencefálico
- viii. Lesiones tumorales que involucren el complejo VII-VIII
- ix. Historia de enfermedades infecciosas específicas (herpes, varicela zoster, parotiditis, sarampión) con involucro otológico.
- x. Otitis media crónica
- xi. Trauma iatrogénico del complejo VII-VIII

c. Criterios de eliminación

- i. Pacientes que no deseen participar en el estudio por cualquier motivo.

D) VARIABLES

Variables dependientes

- i. Hipoacusia súbita
- ii. Hipoacusia asimétrica
- iii. Vértigo o inestabilidad
- iv. Hiporeflexia o arreflexia vestibular
- v. Parálisis facial aguda

d. Variables independientes

- i. Pruebas no treponémicas (VDRL)
- ii. Pruebas treponémicas (FTA-abs)

E) Análisis Estadístico: se utilizara el programa SPSS 15

Análisis univariado para evaluar la calidad de los datos recolectados incluyendo datos faltantes, datos completos y estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión; en términos de porcentajes para variables nominales, mediana y rango para variables ordinales, y media y desviación estándar para variables dimensionales.

Correlación de Spearman y regresión múltiple lineal y logística respectivamente para identificar asociaciones

MATERIAL Y METODOS

Entre Agosto del 2012 y Julio del 2013, se realizó un estudio prospectivo, observacional, descriptivo y transversal en el Departamento de Neuro-otología, del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”.

Se estudiaron 129 pacientes con sintomatología cocleo-vestibular, quienes habiendo cubierto los criterios de inclusión, se les realizó historia clínica detallada, audiometría básica y examen clínico neurovestibular, electronistagmografía, Tomografía computada de Oídos e Imagen de Resonancia Magnética de Oídos simple y contrastada, esto último con la finalidad de excluir schwannomas o cualquier otra lesión retro-laberíntica. Se solicitaron además en todos los casos VDRL, FTA-ABS y VIH.

De este total, se estudió un subgrupo de 36 pacientes que tuvieron FTA-ABS sero-positivo. A estos pacientes se les realizó punción lumbar, a fin de descartar neuro-sífilis. El examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) incluyó la determinación de glucosa, proteínas, leucocitos, eritrocitos, VDRL y FTA-Abs.

Todas las muestras tanto serológicas como de líquido cefalorraquídeo fueron procesadas en el laboratorio de infectología del Instituto Nacional de ciencias médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

7) CONSIDERACIONES ÉTICAS

La siguiente investigación tendrá como marco de referencia Bioético la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, Protocolo de Estambul: Manual para la investigación y documentación eficaces de la tortura y otros tratos o penas crueles, inhumanos o degradantes y la NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

De acuerdo a lo anterior a cada paciente se le hará saber lo siguiente:

-Consentimiento informado.

Se relaciona directamente con el respeto a las personas y a sus decisiones autónomas, teniéndose especial precaución en la protección de grupos vulnerables; se apegará a los valores, intereses y preferencias de cada sujeto.

Se dará información en un lenguaje y forma que sea comprensible. Entre los datos básicos que se harán saber se considerarán:

- a) el propósito de la investigación
- b) los procedimientos que serán realizados
- c) los posibles riesgos
- d) los beneficios anticipados
- e) y de qué manera la información obtenida se mantendrá confidencial.

A fin de considerar la protección a “grupos vulnerables”, en estos casos es obtendrá el permiso del familiar más directo que pueda defender los intereses del sujeto.

Se considerará además, la “voluntariedad” del consentimiento informado, lo cual otorga la opción de participar o no en la investigación, y que tiene derecho a retirarse en cualquier momento, sin que esto sea motivo de represalia.

Respeto a los sujetos inscritos.

A este respecto, en caso de que el individuo haya firmado su “consentimiento informado”, se procederá de la siguiente manera:

- a) Se permitirá que cambie de opinión, a decidir que la investigación no concuerda con sus intereses y preferencias, y a retirarse sin sanción.
- b) Se respetará su privacidad en la información que suministre, de acuerdo con reglas claras de confidencialidad en el manejo de datos.

c) Se proporcionará los sujetos, de inmediato, cualquier información nueva que surja sobre la investigación misma o sobre su situación participativa, que vaya en su beneficio, aunque eso signifique que se retire del estudio.

d) Se vigilará cuidadosamente el bienestar del sujeto a lo largo de su participación, por si experimenta reacciones adversas o suceden situaciones de riesgo, proporcionándole la atención de salud que requiera en tales casos.

e) Se informará a los sujetos sobre los resultados de la investigación, tanto sean parciales durante el estudio, como los contenidos del informe final al término de la investigación y efectuar un seguimiento.

8) CONSIDERACIONES FINANCIERAS

a) Aporte Financiero: las pruebas serán pagadas por el propio paciente.

b) Recursos con los que se cuenta: financieros, humanos e infraestructura.

c) Recursos a solicitar: ninguno

d) Análisis del costo por paciente: depende del nivel socio-económico asignado por trabajo social.

RESULTADOS

La edad de los 36 casos de sífilis (100% positivos a FTA ABS SÉRICO) con alteraciones auditivas y/o vestibulares estuvo comprendida en el intervalo de los 21-80 años; 30.6% menores de 51 años, 58.3% en el intervalo de 51-70 años y 11.1% mayores de 70 años. Agrupados con un punto de corte a 50 años de edad, el 69.4% tuvo 50 o más años. El sexo masculino y femenino representó 50% y 50%, respectivamente.

De los 36 totales, 30 casos (83.3% del total) se manifestaron con pérdida auditiva, siendo gradual en 21 casos (70.0%) y súbita en 9 (30.0%); sólo 6 pacientes (16.7%) no presentaban pérdida de la audición; el tiempo de evolución era agudo en 5/30 casos (16.6%) y crónico en 25/30 (83.3%). En 25 de 30 la hipoacusia era unilateral y en 5/30 bilateral. Hasta en el 93.3% (28/30) la hipoacusia era sensorial y sólo en 2/30 (6.7%) mixta. Por el nivel de pérdida: 50.0% media, 23.3% severa y 26.7% profunda.

El 97.2% del total presentaban síntomas vestibulares, un poco más de la mitad (55.6%) presentaban vértigo, 36.1% inestabilidad y sólo 5.6% mareo. El tiempo de evolución de los síntomas vestibulares fue agudo en 17.1% y crónico en 82.9%. En cerca de 8 de cada 10 pacientes (77.1%) los síntomas duraban minutos, en 14.3% horas y en 8.6% sólo segundos.

El 97.2% también presentaba acufenos siendo persistente en el 94.3% de los casos e intermitente en el 5.7%; la evolución en agudo sólo se presentó en el 2.8%, subagudo en 8.6% y en la gran mayoría crónico (88.6%). Sólo en 9 casos del total (25.7%) el acufeno interfería con el sueño o con la comunicación.

A la timpanometría, 20 casos (55.6% del total) era tipo a y en 16 (44.4%) as; el 72.2% del total (26 casos) tenían actividad hidrópica; en 25 de ellos crónica, siendo unilateral en 22 casos (84.6%) y bilateral en 4 (15.4%). En 24 casos (92.3%) hubo respuesta parcial con infiltración.

Del total, 13 (36.1%) presentaron alteración en las pruebas térmicas; en 7 se detectó arreflexia y en 6 hiporreflexia, los 23 restantes (63.9%) tuvieron pruebas normales. De los 13 alterados, en 11 la fue unilateral y en 2 bilateral.

Cabe destacar que los signos de Hennebert, nistagmus y Tulio fueron negativos en el 100%; así mismo, ningún paciente presentó afección facial. Todos resultaron negativos a VDRL sérico y en LCR, así como a VIH. Sobre las titulaciones de FTA sérico, 17 casos se clasificaron con “+” (47.2%), 11 con “++” (30.6%) y 8 en “+++” (22.2%); respecto a FTA ABS en LCR se documentaron 4 casos (11.1%) salieron positivos, 30 (83.3%) negativos y en 2 casos (5.6%) los pacientes no aceptaron la realización del estudio. Las titulaciones del FTA-ABS fueron de “+” en los 4 casos. El aspecto del LCR fue normal en 33 (91.7%)y alterado sólo en 1 caso (2.8%).

El 36.1% refirieron alcoholismo positivo, 5.6% había recibido transfusiones y sólo 4 (11.1%) laboraba en ocupaciones de riesgo.

En relación a la pérdida auditiva, obsérvese (tabla 1) que alcoholismo positivo vs negativo, supuso un riesgo mayor de pérdida de audición que, aún cuando no es estadísticamente significativo ($p = 0.27$ de acuerdo al test exacto de Fisher), es clínicamente significativo con una OR = 3.3 (IC95% 0.3-32.1); nótese por otra parte, que el vértigo estuvo fuertemente asociado a los casos que no presentaron pérdida de la audición con una OR = 5.0 (IC95% 0.5-48) siendo $p = 0.11$ de acuerdo al test exacto de Fisher, en contraste, cabe destacar que inestabilidad y mareo fueron relativamente más frecuentes en los casos que sufrieron pérdida de la audición.

La cronicidad de los síntomas vestibulares fue común al 100% de los casos que no perdieron la audición contra 76.7% de los que si la perdieron ($p = 0.09$) y la duración de los síntomas era de minutos en todos los pacientes sin pérdida de la audición contra 70% de los casos con pérdida auditiva cuya

duración también era de minutos, cabe señalar que en estos últimos al menos en 16.7% la duración era de horas ($p = 0.06$).

Todos los casos con pérdida auditiva presentaban acufenos contra 83.3% de los que no perdieron la audición ($p = 0.16$ según el test exacto de Fisher, pero $p = 0.05$ de acuerdo a la razón de verosimilitud de chi cuadrada); y, respecto a la duración, en el grupo con pérdida auditiva era persistente en el 93.3% contra 83.3% del grupo sin pérdida para una OR = 2.8 (IC95% 0.2-37.0). La evolución crónica prevaleció en la mayoría de los casos de ambos grupos ($p = 0.12$).

En relación a las pruebas térmicas sólo el 33.3% de los pacientes sin pérdida auditiva resultaron normales contra 70% de aquellos con hipoacusia, nótese que 66.7% de los primeros presentaron arreflexia contra sólo 10% de los segundos pero, en estos últimos, el 20% resultaron con hiporreflexia ($p = 0.005$). Si se colapsa la escala a prueba térmica alterada vs no alterada, los pacientes sin pérdida auditiva tuvieron un riesgo 4.6 veces mayor (IC95% 0.7-30.2) de tener pruebas térmicas alteradas siendo unilateral en el 66.7% contra sólo el 23.3% del grupo con pérdida auditiva. Comparando prueba positiva unilateral contra los otros resultados, el riesgo del grupo sin pérdida de audición ascendió a una OR = 6.5 (IC95% 0.9-43.7) con una $p = 0.04$. Finalmente, en las pruebas de FTA séricas y en LCR no se observaron diferencias significativas entre los grupos.

DISCUSION

La otosífilis aun tiene muchos problemas por resolver como son 1) sus criterios definitivos para su diagnostico; 2) la necesidad de una punción lumbar antes de iniciar el tratamiento; y 3) determinar el régimen de tratamiento

La otosífilis es usualmente un diagnostico presuntivo basado en la serología positiva de pacientes con síntomas cocleo-vestibulares, sin alguna otra causa probable.

A diferencia de lo reportado por Kwanchanok y cols. en 2007, en nuestro estudio se encontró una incidencia mayor de otosífilis, ya que en 16 años de estudio, ellos reportan 85 casos positivos serológicos y 2 (5.4%) con positividad en liquido cefalorraquídeo. Esto marca una notable diferencia numérica en cuanto el número de casos.

Otra característica importante del grupo estudiado es la sero-negatividad a VIH, ya que como se ha reportado por Romanowski, la historia natural de la sífilis puede ser modificada por la coexistencia infecciosa del virus de la inmunodeficiencia humana.

Por otro lado con respecto a las pruebas para diagnosticar otosifilis, se demostró en la totalidad de nuestro pacientes que la prueba de VDRL fue negativa en todos los casos; en contraste, la prueba de FTA-ABS fue positiva en el 100 % de los casos, esto probablemente por la cronicidad de la infección. Además en la etapa tardía de la sífilis la respuesta serológica para pruebas no treponemicas es normalmente ausente.

Con respecto a la punción lumbar la prevalencia de positividad fue del 11.1% (4 casos) en la población estudiada, por lo cual se apoya el uso de esta prueba diagnóstica. Esto por el beneficio de identificar pacientes con neurosífilis, quienes pudieran desarrollar algún otro espectro de la enfermedad como demencia la cual es potencialmente reversible, evitando secuelas incapacitantes. Por lo tanto la morbilidad asociada al procedimiento supera el beneficio que brindara al diagnóstico de neurosífilis.

Conclusiones

La sífilis siempre debe ser tomada en cuenta en pacientes con sintomatología cocleo-vestibular, independientemente de su edad o de la existencia de factores de riesgo para adquirir la infección.

Nuestros resultados sugieren que se debe considerar la punción lumbar para estudio de líquido cefalorraquídeo, en todos los pacientes con sintomatología cocleo-vestibular y seropositividad a alguna de las pruebas de Treponemicas o no treponémicas, esto para descartar neurosífilis y con ello identificar y tratar de manera oportuna este tipo de neuroinfección evitando complicaciones y secuelas a los pacientes afectados.

13) REFERENCIAS

- 1) Gayet-Ageron Angele y cols. Sensitivity, specificity and likelihood ratios of PCR in the diagnosis of syphilis: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect* 2013;89:251-256
- 2) French P, Gomberg M, Janier M , Schmidt B, van Voorst Vader P and Young H IUSTI: 2008 European Guidelines on the Management of Syphilis *International Journal of STD & AIDS* 2009; 20: 300–309
- 3) Norma oficial mexicana NOM-039-SSA2-2002, Para la prevención y control de las infecciones de transmisión sexual.
- 4) Waleed M. Abuzeid and Michael J. Ruckenstein. Spirochetes in otology: Are we testing for the right pathogens? *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* (2008) 138, 107-109
- 5) Yimtae Kwanchanok, Srirompotong Somchai and Lertsukprasert Krisna. Ootosyphilis: A review of 85 cases. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* (2007) 136, 67-71
- 6) Gagnebin Joel and Maire Raphael. Infection Screening in Sudden and Progressive Idiopathic Sensorineural Hearing Loss: A Retrospective Study of 182 Cases. *Otology & Neurotology* 23:160–162 .2002
- 7) Miller Mia E., Makary Chadi, Lopez Ivan A. and Ishiyama Akira. Endolymphatic Hydrops in Otologic Syphilis: A Temporal Bone Study. *Otology & Neurotology* _2010; 31:681-686
- 8) Ruckenstein Michael J., Prasthoffer Anna, Bigelow Douglas C., Von Feldt Joan M., and Kolasinski Sharon L. Immunologic and Serologic Testing in Patients with Ménière's Disease. *Otology&neurotology* 23:517-521
- 9) French P y cols IUSTI: 2008 European Guidelines on the Management of Syphilis. *International Journal of STD & AIDS* 2009; 20: 300–309
- 10) Norris Steven J., Weinstock George M. The genome secuence of *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete: will clinicians benefit?. *Current Opinion in Infectius Diseases* 2000, 13:29-36
- 11) Troutbeck Robyn, Chhabra Ramandeep and Jones Nicholas P, Polimerase Chain Reaction Testing of Vitreous in atypical Ocular Syphilis. *Ocular innumunology & inflammation*, 2013;21(3):227-230.
- 12) Grange P. A y cols Evaluation of a PCR Test for Detection of *Treponema pallidum* in Swabs and Blood. *Journal of Clinical Microbiology*. March 2012 Volume 50 Number 3

APÉNDICE 1: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Protocolo: [REDACTED]

Título: "Actualización clínico-diagnóstica de la Otosifilis"

Nombre del Investigador Principal: Dr Francisco Javier Mancilla Mejía

Dirección del Sitio de Investigación: Insurgentes Sur 3877 Col La Fama. Del Tlalpan. C.P. 14269

Número de Teléfono durante el día: 56063822

Introducción

A través de este documento queremos hacerle una invitación a participar voluntariamente en un estudio de investigación clínica. Tiene como determinar la asociación de sífilis con disminución de agudeza auditiva, parálisis facial o vértigo/mareo crónico.

Antes de que usted acepte participar en este estudio, se le presenta este documento de nombre "Consentimiento Informado", que tiene como objetivo comunicarle de los posibles riesgos y beneficios para que usted pueda tomar una decisión informada.

El consentimiento informado le proporciona información sobre el estudio al que se le está invitando a participar, por ello es de suma importancia que lo lea cuidadosamente antes de tomar alguna decisión y si usted lo desea, puede comentarlo con quien desee (un amigo, un familiar de confianza, etc.) Si usted tiene preguntas puede hacerlas directamente a su médico tratante o al personal del estudio quienes le ayudarán a resolver cualquier inquietud.

Una vez que tenga conocimiento sobre el estudio y los procedimientos que se llevarán a cabo, se le pedirá que firme esta forma para poder participar en el estudio. Su decisión de que es voluntaria, lo que significa que usted es totalmente libre de ingresar a o no en el estudio. Podrá retirar su consentimiento en cualquier momento y sin tener que explicar las razones sin que esto signifique una disminución en la calidad de la atención médica que se le provea, ni deteriorará la relación con su médico. Si decide no participar, usted puede platicar con su médico sobre los cuidados médicos regulares. Su médico puede retirarlo o recomendarle no participar en caso de que así lo considere.

Propósito del Estudio

Se ha demostrado ampliamente en diversos estudios que la sífilis puede causar disminución de la agudeza auditiva, parálisis facial, vértigo /mareo crónico; siendo en el mejor de los casos una causa reversible o estabilizadora de la enfermedad con tratamiento médico; de allí la importancia de sus diagnóstico.

Tiene como objetivo descartar la infección por sífilis como condicionante de daño auditivo, vestibular o de nervio facial.

Se le ha pedido que participe en este estudio porque se le ha diagnosticado

- Hipoacusia súbita
- Hidrops endolinfático
- Hipoacusia asimétrica

- Vértigo de origen inexplicable
- Hiporeflexia o Arreflexia vestibular
- Parálisis facial

Tabla 1. Variables asociadas a la pérdida auditiva en pacientes con FTA ABS SÉRICO positivos.

Variables asociadas	Pérdida auditiva		p	OR (IC95%)
	Si (n = 30)	No (n = 6)		
Edad >50 años	21 (70%)	4 (66.7%)	0.60	0.8 (0.1-5.5)
Sexo masculino	16 (53.3%)	2 (33.3%)	0.32	2.2 (0.3-14.4)
Alcoholismo +	12 (40%)	1 (16.7%)	0.27	3.3 (0.3-32.1)
Transfusiones	1 (3.3%)	1 (16.7%)	0.31	0.7 (0.0-3.2)
Ocupación de riesgo	3 (10%)	1 (16.7%)	0.53	0.5 (0.0-6.4)
Síntomas vestibulares				
Vértigo	15 (50%)	5 (83.3%)	0.50	Vértigo vs otros Grupo de pérdida OR = 5.0 (IC95% 0.5-48) p = 0.11
Inestabilidad	12 (40%)	1 (16.7%)		
Mareo	2 (6.7%)	0		
Ninguno	1 (3.3%)	0		
Tiempo evolución síntomas vestibulares				
Agudo	6 (20%)	0	0.09	No evaluable
Subagudo	0	0		
Crónico	23 (76.7%)	6 (100%)		
Ninguno	1 (3.3%)	0		
Duración de los síntomas vestibulares				
Segundos	3 (10%)	0	0.06	No evaluable
Minutos	21 (70%)	6 (100%)		
Horas	5 (16.7%)	0		
Ninguna	1 (3.3%)	0		
Acufenos	30 (100%)	5 (83.3%)	0.16 según test exacto de Fisher, pero 0.05 según razón de verosimilitud de chi cuadrada.	No evaluable
Duración del acufeno				
Persistente	28 (93.3%)	5 (83.3%)	0.43	2.8 (0.2-37)
Evolución del acufeno				

Aguda Subaguda Crónica Ninguna	1 (3.3%) 3 (10%) 26 (86.7%) 0	0 0 5 (83.3%) 1 (16.7%)	0.12	Crónica vs otras para grupo pérdida OR = 1.3 (IC95% 0.1-14.2) p = 0.62
Interferencia con sueño o comunicación Sólo sueño Ambos Sin interferencia Ninguna	1 (3.3%) 4 (13.3%) 25 (83.3%) 0	0 4 (66.7%) 1 (16.7%) 1 (16.7%)	0.002	Interferencia en ambos para grupo sin pérdida de audición OR = 10 (IC95% 1.4-70.2) p = 0.04
Pruebas térmicas Arreflexia Hiporreflexia Normal	3 (10%) 6 (20%) 21 (70%)	4 (66.7%) 0 2 (33.3%)	0.005	Alterada para grupos sin pérdida OR = 4.6 (IC95% 0.7-30.2) p = 0.09
Pruebas térmicas Unilateral Bilateral Normal	7 (23.3%) 2 (6.7%) 21 (70%)	4 (66.7%) 0 2 (33.3%)	0.10	Unilateral vs otras para grupo sin pérdida OR = 6.5 (IC95% 0.9-43.7) p = 0.04
FTA1 1 2 3	13 (43.3%) 9 (30%) 8 (26.7%)	4 (66.7%) 2 (33.3%) 0	0.33	
FTA ABS LCR Positivo Negativo No aceptó	4 (13.3%) 24 (80%) 2 (6.7%)	0 6 (100%) 0	0.48	
FTATITLCR 1 0 No	3 (10%) 25 (83.3%) 2 (6.7%)	0 6 (100%) 0	0.56	
LCR Alterado Normal No aceptó	1 (3.35) 27 (90%) 2 (6.7%)	0 6 (100%) 0	0.72	

APÉNDICE 1: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Protocolo: [REDACTED]

Título: "Actualización clínico-diagnóstica de la Otosifilis"

Nombre del Investigador Principal: Dr Francisco Javier Mancilla Mejía

Dirección del Sitio de Investigación: Insurgentes Sur 3877 Col La Fama. Del Tlalpan. C.P. 14269

Número de Teléfono durante el día: 56063822

Introducción

A través de este documento queremos hacerle una invitación a participar voluntariamente en un estudio de investigación clínica. Tiene como determinar la asociación de sífilis con disminución de agudeza auditiva, parálisis facial o vértigo/mareo crónico.

Antes de que usted acepte participar en este estudio, se le presenta este documento de nombre "Consentimiento Informado", que tiene como objetivo comunicarle de los posibles riesgos y beneficios para que usted pueda tomar una decisión informada.

El consentimiento informado le proporciona información sobre el estudio al que se le está invitando a participar, por ello es de suma importancia que lo lea cuidadosamente antes de tomar alguna decisión y si usted lo desea, puede comentarlo con quien desee (un amigo, un familiar de confianza, etc.) Si usted tiene preguntas puede hacerlas directamente a su médico tratante o al personal del estudio quienes le ayudarán a resolver cualquier inquietud.

Una vez que tenga conocimiento sobre el estudio y los procedimientos que se llevarán a cabo, se le pedirá que firme esta forma para poder participar en el estudio. Su decisión de que es voluntaria, lo que significa que usted es totalmente libre de ingresar a o no en el estudio. Podrá retirar su consentimiento en cualquier momento y sin tener que explicar las razones sin que esto signifique una disminución en la calidad de la atención médica que se le provea, ni deteriorará la relación con su médico. Si decide no participar, usted puede platicar con su médico sobre los cuidados médicos regulares. Su médico puede retirarlo o recomendarle no participar en caso de que así lo considere.

Propósito del Estudio

Se ha demostrado ampliamente en diversos estudios que la sífilis puede causar disminución de la agudeza auditiva, parálisis facial, vértigo /mareo crónico; siendo en el mejor de los casos una causa reversible o estabilizadora de la enfermedad con tratamiento médico; de allí la importancia de sus diagnóstico.

Tiene como objetivo descartar la infección por sífilis como condicionante de daño auditivo, vestibular o de nervio facial.

Se le ha pedido que participe en este estudio porque se le ha diagnosticado

- Hipoacusia súbita
- Hidrops endolinfático
- Hipoacusia asimétrica
- Vértigo de origen inexplicable
- Hiporeflexia o Arreflexia vestibular
- Parálisis facial

Tabla 1. Variables asociadas a la pérdida auditiva en pacientes con FTA ABS SÉRICO positivos.

Variables asociadas	Pérdida auditiva		p	OR (IC95%)
	Si (n = 30)	No (n = 6)		
Edad >50 años	21 (70%)	4 (66.7%)	0.60	0.8 (0.1-5.5)
Sexo masculino	16 (53.3%)	2 (33.3%)	0.32	2.2 (0.3-14.4)
Alcoholismo +	12 (40%)	1 (16.7%)	0.27	3.3 (0.3-32.1)
Transfusiones	1 (3.3%)	1 (16.7%)	0.31	0.7 (0.0-3.2)
Ocupación de riesgo	3 (10%)	1 (16.7%)	0.53	0.5 (0.0-6.4)
Síntomas vestibulares				
Vértigo	15 (50%)	5 (83.3%)	0.50	Vértigo vs otros Grupo de pérdida OR = 5.0 (IC95% 0.5-48) p = 0.11
Inestabilidad	12 (40%)	1 (16.7%)		
Mareo	2 (6.7%)	0		
Ninguno	1 (3.3%)	0		
Tiempo evolución síntomas vestibulares				
Agudo	6 (20%)	0	0.09	No evaluable
Subagudo	0	0		
Crónico	23 (76.7%)	6 (100%)		
Ninguno	1 (3.3%)	0		
Duración de los síntomas vestibulares				
Segundos	3 (10%)	0	0.06	No evaluable
Minutos	21 (70%)	6 (100%)		
Horas	5 (16.7%)	0		
Ninguna	1 (3.3%)	0		
Acufenos	30 (100%)	5 (83.3%)	0.16 según test exacto de Fisher, pero 0.05 según razón de verosimilitud de chi cuadrada.	No evaluable
Duración del acufeno Persistente	28 (93.3%)	5 (83.3%)	0.43	2.8 (0.2-37)
Evolución del acufeno				
Aguda	1 (3.3%)	0	0.12	Crónica vs otras para grupo pérdida OR = 1.3 (IC95% 0.1-14.2) p = 0.62
Subaguda	3 (10%)	0		
Crónica	26 (86.7%)	5 (83.3%)		
Ninguna	0	1 (16.7%)		
Interferencia con sueño o comunicación			0.002	Interferencia en

Sólo sueño	1 (3.3%)	0		ambos para grupo sin pérdida de audición OR = 10 (IC95% 1.4-70.2) p = 0.04
Ambos	4 (13.3%)	4 (66.7%)		
Sin interferencia	25 (83.3%)	1 (16.7%)		
Ninguna	0	1 (16.7%)		
Pruebas térmicas				Alterada para grupos sin pérdida OR = 4.6 (IC95% 0.7-30.2) p = 0.09
Arreflexia	3 (10%)	4 (66.7%)	0.005	
Hiporreflexia	6 (20%)	0		
Normal	21 (70%)	2 (33.3%)		
Pruebas térmicas				
Unilateral	7 (23.3%)	4 (66.7%)	0.10	
Bilateral	2 (6.7%)	0		
Normal	21 (70%)	2 (33.3%)		
FTA1				
1	13 (43.3%)	4 (66.7%)		
2	9 (30%)	2 (33.3%)		
3	8 (26.7%)	0		
FTA ABS LCR				0.48
Positivo	4 (13.3%)	0		
Negativo	24 (80%)	6 (100%)		
No aceptó	2 (6.7%)	0		
FTATITLCR				0.56
1	3 (10%)	0		
0	25 (83.3%)	6 (100%)		
No	2 (6.7%)	0		
LCR				0.72
Alterado	1 (3.35)	0		
Normal	27 (90%)	6 (100%)		
No aceptó	2 (6.7%)	0		