

Sífilis en infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana

Dres. Adelina Braselli¹, Mónica Lowinger², Ignacio Mirazo³

Aunque la sífilis es una de las enfermedades de transmisión sexual más antigua y mejor conocida, con la aparición de la infección VIH-SIDA han surgido nuevos aspectos de esta enfermedad.

*No solamente se observó que es frecuente la coexistencia de sífilis e infección por VIH, sino que también se comprobó que la sífilis puede adoptar características clínicas y evolutivas no habituales, con respuestas alteradas en la formación de anticuerpos y a la terapia convencional recomendada por el Center for Disease Control. El cuadro clínico puede ser más florido y la evolución más maligna con progresión rápida a la neurosífilis. El régimen terapéutico habitual, como es aplicado en muchos países, de una única dosis de penicilina G benzatínica puede ser insuficiente para erradicar los gérmenes del sistema nervioso central, y los organismos residuales en ese sitio pueden servir de reservorio para subsecuentes recaídas y diseminaciones. La ceftriazona, activa contra el *T. pallidum* y de alta penetración en el SNC, ha surgido como un antibiótico de alternativa.*

Muchas interrogantes quedan aún abiertas necesitándose mayor experiencia que permita adoptar criterios diagnóstico-terapéuticos seguros que garanticen la curación.

PALABRAS CLAVE: Sífilis – complicaciones. Sífilis – quimioterapia. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Infección por HTLV III.

Introducción

La sífilis y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) son enfermedades de transmisión sexual (ETS) que tienen ciertas características comunes. Las dos pueden manifestarse con sintomatología clínica proteiforme. Ambas son capaces de ocasionar inmunodepresión, lo que explica la interacción que existe entre ellas, de modo que cada una favorece el desarrollo de la otra. Los gérmenes que causan estas infecciones pueden pasar precozmente al sistema nervioso central (SNC) donde producen inflamación de las meninges. El aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica

ocasionado por la inflamación meníngea, hace que cada agente favorezca la penetración del otro al SNC (1).

La sífilis es un factor de riesgo para la infección por VIH. Esto se debe no sólo a que la enfermedad sífilítica indica una conducta sexual de riesgo y por tanto una mayor probabilidad de exposición al VIH, sino también a que las lesiones ulcerativas sífilíticas favorecen la adquisición y transmisión del VIH a través de la pérdida de integridad de la barrera cutáneomucosa y porque se produce un aflujo de linfocitos estimulados y macrófagos activados hacia la lesión, siendo éstos más susceptibles a la infección por VIH que las células no estimuladas (2, 3). Que la enfermedad ulcerosa genital o anorrectal es un cofactor para la transmisión de VIH, queda demostrado por el aislamiento de dicho virus en el exudado de úlceras genitales de mujeres prostitutas seropositivas para VIH (4).

Aunque la historia natural de la sífilis habitualmente es la misma en infectados VIH que en no infectados, en los primeros se han observado algunos casos con modificaciones en los aspectos tanto clínico-dermatológicos, como evolutivos, serológicos o de respuesta al tratamiento.

1. Prof. Agdo. de la Clínica de Enfermedades Infecciosas (FM)
2. Asistente del Departamento de Parasitología (FM)
3. Director (E) del Servicio de Enfermedades Infectocontagiosas (MSI).

Correspondencia:
Adelina Braselli.
Cátedra y Clínica de Enfermedades Infecciosas.
Av. Dr. Américo Ricaldoni 3061 – Montevideo.

Presentado 10/11/92
Aceptado 22/12/92

to (5, 6). Las lesiones sífilíticas cutáneas descritas como atípicas en el curso de la infección por VIH consisten en: chancro nodular gigante o con ulceración profunda; sífilis secundaria maligna con lesiones ulceronecroticas diseminadas; queratodermia palmoplantar; coexistencia de lesiones cutáneas de sífilis secundaria y terciaria; persistencia de lesiones cutáneas por más de 3 meses después del tratamiento con penicilina.

Se estima que en infectados VIH hay un aumento en la frecuencia de neurosífilis precoz, especialmente después de un tratamiento con una única dosis de penicilina G benzatínica que es lo recomendado por el Center for Disease Control (CDC) (6). En infectados VIH es más probable la evolución hacia la neurosífilis, la que suele ser más precoz, habiéndose descrito formas de neurosífilis concomitantes con el chancro o algunos meses después del comienzo del mismo (5).

También pueden producirse precozmente lesiones oculares: uveítis, iridociclitis y coriorretinitis (5).

En algunas ocasiones la infección por VIH ha modificado la serología de la sífilis. Aunque en la mayoría de los casos la respuesta en la formación de anticuerpos no está alterada, se han descrito retardo o ausencia de test serológicos reactivos para sífilis. La mayoría de los pacientes, en quienes esto fue comprobado, estaban en etapas de la infección VIH (2, 7, 8). Contrariamente, en otros casos se encontraron test serológicos falsos positivos para sífilis y algunos autores documentan títulos mayores de anticuerpos para sífilis en infectados VIH en relación a los no infectados (8, 9). Esto reflejaría la activación policlonal inespecífica de linfocitos B, lo que ocurre en las primeras etapas de la infección viral (2, 8). La coinfección con VIH también puede modificar la respuesta al tratamiento con una única dosis de penicilina G benzatínica. Los fracasos terapéuticos permitirían la progresión de la enfermedad hacia neurosífilis o sífilis ocular (6, 10). Musher y col (6) hacen una revisión de la literatura y encuentran 40 casos publicados de neurosífilis en infectados VIH. Treinta y nueve de ellos presentaron formas de neurosífilis asintomática o sintomática bajo forma de meningitis con o sin compromiso de nervios craneanos, o sífilis meningovascular. Los pares II y VIII fueron los más frecuentemente afectados. El paciente restante presentó una polirradiculopatía que fue atribuida a una reacción inflamatoria intensa de las meninges. De los 16 pacientes de esta serie, que habían sido tratados previamente para sífilis, cinco desarrollaron neurosífilis temprana dentro de los seis meses posteriores a la terapia. Uno de ellos había recibido dos dosis de penicilina G benzatínica y los otros cuatro, una única dosis. También se ha publicado la recaída de una

sífilis secundaria, en un paciente infectado con VIH, ocasionando una panuveítis (11). Aunque la uveítis estuvo presente en pocos pacientes de la revisión bibliográfica, en algunos enfermos progresó a pesar de la normalización del líquido cefalorraquídeo (LCR), lo que hizo sugerir la participación de un mecanismo inmune en su patogenia (6).

La respuesta serológica a la terapia puede estar modificada en algunos de los infectados por VIH. Algunos autores encuentran una mayor lentitud en el descenso de los títulos de anticuerpos en los pacientes con sífilis primaria, en comparación con lo que ocurre en los no infectados VIH (12). Otros estudios han demostrado, en los infectados VIH, un mayor porcentaje de serorreversión de los test treponémicos después de la terapia, en relación a los no infectados (13). Hass y col. (13) han relacionado este hecho con el grado de inmunodepresión medido por el nivel de linfocitos T4 o el estadio clínico de la infección VIH.

La falla de los mecanismos inmunes, tanto celular como humoral, ambos necesarios para controlar la infección por *T. pallidum*, explicaría las modificaciones en el aspecto clínico, serológico, evolutivo, y de respuesta al tratamiento en algunos pacientes infectados por VIH. Lo que aún no está determinado, por falta de suficiente experiencia, es la proporción de pacientes en quienes se observarían tales cambios (2).

Si bien el compromiso neurológico del SNC es frecuente en la sífilis temprana, los niveles que alcanza la penicilina G benzatínica en el LCR, aunque bajos, son suficientes para ser eficaces en la persona inmunocompetente, en quien la curación depende del tratamiento y de la respuesta inmune adecuada (8). Si ésta falla, como sucede en infectados VIH, los niveles de penicilina pueden ser insuficientes para controlar la infección, la que evolucionaría rápidamente hacia neurosífilis o recaería después del tratamiento. En base a esto muchos autores sugieren un tratamiento más enérgico de la sífilis temprana en infectados VIH (1, 2, 8, 10, 14).

Material y método

Se revisaron 241 historias clínicas de pacientes infectados por VIH que fueron asistidos en el Servicio y Clínica de Enfermedades Infecciosas en el período de 2 años (del mes de julio de 1990 al de junio de 1992). Ellos estaban cursando diferentes estadios de dicha infección. A todos se les había hecho estudio serológico para sífilis. En 60 se encontró reactividad para alguno de los test practicados (VDRL o FTA-abs o ambos).

Total: 12 pacientes

Antecedentes de tratamiento años antes	?	7	5	6	2	2	2	2m	?	?	?	2
VDRL / U	—	1	2	—	2	2	2	4	2	4	4	4
FTA—abs	+			+		+			+			

+ = Reactivo
— = No reactivo

FIGURA 1: *Sífilis en infectados HIV.*
Con antecedentes de haber recibido tratamiento para sífilis

De ellos, 12 tenían antecedentes de haber sido tratados por sífilis. Nueve de estos tenían test reagínicos reactivos con niveles de anticuerpos entre 1 y 4 U por técnicas de VDRL. Los otros 3 tenían FTA—abs reactivo con VDRL no reactivo. En dos, el tratamiento databa de 5 a 7 años antes, en otros cuatro, de 2 años, y en uno de 2 meses. En tres se desconoce la fecha en que recibieron la penicilina. A estos pacientes no se les indicó tratamiento pues se consideró que no tenían sífilis en evolución (figura 1).

Veintinueve tenían test reagínicos reactivos con títulos de anticuerpos por técnica de VDRL de 8 U o más. Salvo uno con sífilis primaria, y otro con sífilis secundaria sintomáticas, los demás eran asintomáticos y se consideraron como portadores de sífilis latente. Todos recibieron tratamiento específico con 4 dosis de 2.4 millones de UI de penicilina G benzatínica, una semanal. Once no volvieron para control. En 8 se negativizaron los test reagínicos en plazos menores de 2 años, pero no se pudieron determinar exactamente, pues el control no se hizo con la metodología estricta. En otros 7 se observaron descensos significativos de los títulos de anticuerpos en los plazos esperados. En dos, el descenso no fue significativo a los 10 y 13 meses de tratamiento, cuando se repitió el estudio de control. En el restante el título descendió en dos diluciones (4 veces), en dos años. No consta en la historia clínica la posibilidad de reinfección (figura 2).

Diecinueve enfermos relataban no haber tenido sífilis ni haber sido tratados anteriormente. Siete de ellos tenían serología reactiva con títulos de VDRL entre 1 y 4 U. A cinco de ellos se les indicó tratamiento específico considerando la posibilidad de sífilis en evolución, lo que se fundamentó en varios motivos. Sólo a dos de ellos se les realizó estudio serológico confirmatorio con test treponémicos, resultando débilmente reactivos (figura 3).

En los doce restantes, sin antecedentes de haber recibido tratamiento ni de haber padecido sífilis, se encontró reactividad de FTA—abs con VDR no reactivo. Sin tener una explicación cierta para este hallazgo, y aunque no existen publicaciones al respecto, se destaca que se tiene conocimiento que en otros medios se encuentran enfrentados al mismo problema entre infectados VIH, sin habersele dado una respuesta definitiva al hecho (figura 3).

Ninguno de los pacientes con serología reactiva para sífilis desarrolló manifestaciones clínicas de neurosífilis y el LCR fue normal en 7, a quienes se les realizó dicho estudio. Tampoco en el resto de infectados VIH que tuvieron manifestaciones neurológicas y a quienes se le hizo estudio serológico para sífilis y examen de LCR, se demostró reactividad de las pruebas. Por tanto no se diagnosticó ningún caso de neurosífilis entre los infectados por VIH estudiados en el Servicio y Clínica de Enfermedades Infecciosas. Tampoco se registró ningún caso de sífilis ocular.

Las dos formas sintomáticas de sífilis fueron de presentación clínica atípica. Ambos enfermos cursaban el estadio III de la infección por VIH.

Paciente 1. Consulta por lesión bucal de un mes de evolución. Ésta se caracterizaba por ser vegetante, ulcerada, de gran tamaño, localizada en mucosa yugal y semimucosa de labio, de base infiltrada, dolorosa (figura 4). En el cuello se palpaban adenopatías submaxilares y carotídeas homolaterales, dolorosas, elásticas, libres, de 1 a 3 cm, que deformaban la región. El resto del examen fue normal. La búsqueda de *Treponema pallidum* al examen directo en campo oscuro fue negativa. VDRL 32 U. Tratado con penicilina G benzatínica a las dosis habituales curó clínicamente. No se tienen controles serológicos posteriores al tratamiento.

VDRL \geq 8 U
 Penicilina G benzatínica 2.400.00 U x 4
 Evolución serológica postratamiento

T:29 pacientes	11	8	7							3		
VDRL/U			16	16	32	32	128	8	64	8	16	32
3m			1*					2*	2*			
6m												
9m	?	—		4*			*32			4*		
12m					2*						8*	
24m						2*						8*

m = meses

FIGURA 2: Sífilis en infectados VIH.

T = 7 pacientes

VDRL / U	4	4	4	4	4	2	1
FTA—abs		±				±	
Tratamiento		*	*	*	*		*

+ = reactivo
 — = no reactivo
 ± = difícilmente reactivo
 I = indeterminado

VDRL / U	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
FTA—abs	+	+	I	+	+	±	+	+	+	+	+	+
Tratamiento												

T = 12 pacientes

FIGURA 3: Sífilis en infectados VIH.

Sin antecedentes de tratamiento ni de sífilis

Paciente 2. Consulta por lesiones cutáneas diseminadas de cuatro meses de evolución. En consultas anteriores hechas en Buenos Aires y Colombia se había diagnosticado varicela y sarcoma de Kaposi, respectivamente, aunque sin confirmación anatomopatológica. Al examen tenía una dermatosis diseminada en cara, tronco, y extremidades. Se caracterizaba por múltiples lesiones, en gran número, maculares, maculopapulares y pápuloescamosas de color rojo violáceo de diferente intensidad, redondeadas, de 1 a 2 cm, infiltradas, indoloras y asentando sobre piel sana (figuras 5 y 6). Mucosas sin lesiones. Microadenopatías en todos los territorios superficiales, indoloras, elásticas y libres. Esplenomegalia grado I.

Hepatomegalia leve. VDRL 32 U. Tratado con penicilina G benzatínica en las dosis habituales mejoró clínicamente observándose regresión de las lesiones y persistencia de algunas máculas pigmentadas en miembros inferiores. Los títulos de anticuerpos reagínicos descendieron lentamente, siendo el VDRL de 8 U a los 2 años del tratamiento. Por lo atípico de las lesiones se realizó estudio biopsico de piel (Dra. G. de Anda) donde se observó la presencia de intensos infiltrados inflamatorios con disposición perivascular y perifolicular, constituidos por linfocitos maduros sin atipias e importante número de plasmocitos, y se concluyó considerando que la imagen era altamente sugestiva de lesión sífilítica.



FIGURA 4 *Paciente 1. Lesión bucal, vegetante, ulcerada.*

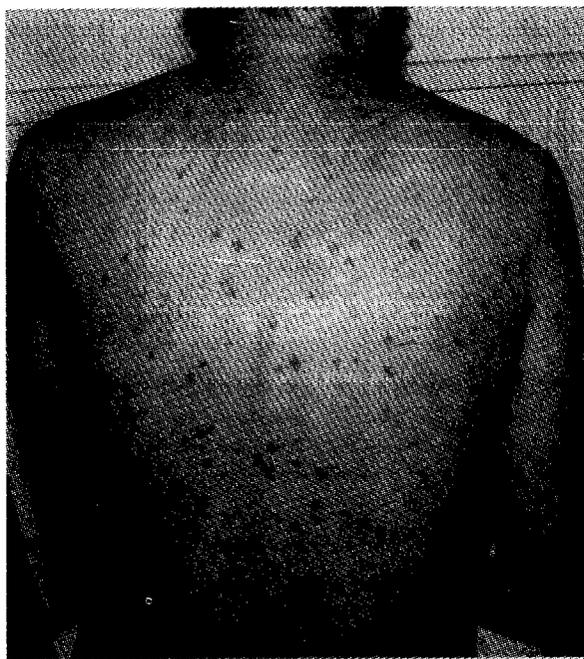


FIGURA 5 *Paciente 2. Múltiples lesiones maculares, máculopapulares y pápuloescamosas en dorso.*

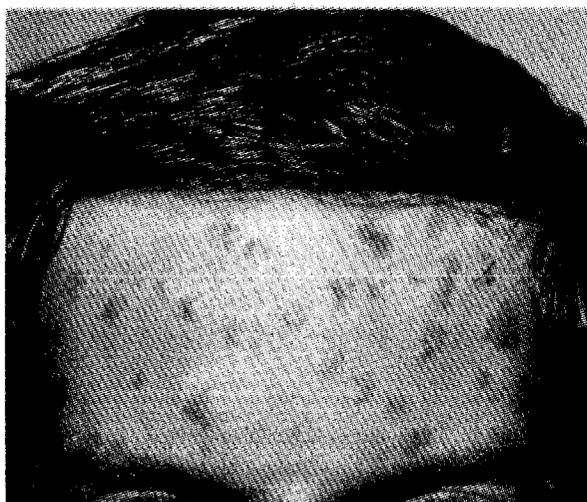


FIGURA 6 *Paciente 2. Iguales lesiones que figura anterior en región frontal.*

Comentarios

Del estudio retrospectivo de la casuística del Servicio y Clínica de Enfermedades Infecciosas se obtuvieron conclusiones similares a las observadas por otros autores en otros medios. La sífilis en infectados por VIH tuvo en general un comportamiento clínico, evolutivo, serológico y de respuesta al tratamiento similar al de los no infectados, aunque en algunas ocasiones estuvo modificado por la inmunodepresión que produce aquella infección viral.

Las observaciones que se presentan solo aportan datos preliminares. Quedan abiertas una cantidad de interrogantes para cuya contestación se requiere la evaluación de mayor número de pacientes. Por eso, luego de revisada la literatura y analizada la casuística del Servicio se propone hacer un estudio prospectivo con seguimiento sistemático de los enfermos para ir adquiriendo una mayor experiencia en cuanto al comportamiento de la sífilis en el grupo de personas infectadas por VIH y valorar su respuesta al tratamiento, lo que permitirá instituir un plan terapéutico más adecuado para estos enfermos.

Discusión y conclusiones

Debido a la mayor frecuencia de sífilis en infectados por VIH y a la posibilidad de que aquella pueda tener un curso más agresivo en estas personas, el CDC (15) recomienda:

1. La necesidad de practicar estudio serológico para sífilis en todos los infectados por VIH y la búsqueda de anticuerpos para VIH en todas las personas con sífilis.
2. Realizar otros test diagnósticos como ser biopsias de lesiones sospechosas y búsqueda de *T. pallidum* en campo oscuro o con tinciones especiales, cuando los test serológicos son negativos y la clínica es sugestiva de sífilis.
3. Investigar neurosífilis en todo infectado con VIH que tenga manifestaciones neurológicas.
4. No modificar el tratamiento de la sífilis precoz en los coinfectados con VIH.
5. Un estricto control después del tratamiento mediante titulación de niveles de anticuerpos no treponémicos que se repetirán los meses 1, 2, 3, 6, 9 y 12 o hasta que ocurra una respuesta favorable al tratamiento, prosiguiendo cada 3 meses. Si los títulos no decrecieron en la forma esperada (2 diluciones en tres meses para sífilis primaria o en 6 meses para sífilis secundaria) o aumentarían en 2 diluciones o más, el enfermo debe ser reevaluado para considerar la falla del tratamiento o la reinfección y practicar el estudio del LCR.
6. Realizar estudio del LCR en las formas de sífilis latente de más de un año de evolución o de tiempo no conocido. En caso que no se pueda practicar, el paciente debe ser tratado con la presunción de neurosífilis.

Algunos autores plantean discrepancias en relación a estas determinaciones. Varios sugieren que es apropiado realizar la punción lumbar en todos los infectados VIH que tengan sífilis, cualquiera sea la etapa en que se encuentre (1, 2, 5, 6) La interpretación de su resultado puede ser difícil en estos pacientes en quienes la inflamación meníngea puede ser ocasionada por varios patógenos oportunistas (bacterias, virus, hongos, parásitos), o por neoplasias o por el propio VIH; lo que obliga a hacer las investigaciones necesarias para la determinación etiológica. Si el VDRL es reactivo en el LCR la presunción de neurosífilis es alta y debe instituirse el tratamiento correspondiente con penicilina por vía I/V. En cambio, si el VDRL en LCR es no reactivo y el nivel de proteínas y células en él no está alterado, el diagnóstico de neurosífilis es improbable (2).

También hay autores que proponen tratamientos más agresivos para la sífilis temprana en todos los infectados VIH para evitar los fracasos y recaídas después de la terapia (1, 2, 6, 11). Aún no hay datos suficientes para garantizar regímenes específicos de tratamiento en pacientes coinfectados con VIH (1, 6). Hay quienes sugieren no menos de 7,2 millones de UI de penicilina G benzatínica en dosis semanales de 2.4 millones, o penicilina procaínica 1.2 millones de UI diarias durante 10 a 14 días (16).

Es posible que antibióticos bacteriostáticos como la tetraciclina y la eritromicina resulten inadecuados para el tratamiento de estos pacientes con compromiso de su aparato inmune (16). Por eso, en caso de alergia a la penicilina se propone realizar la desensibilización (5).

Como antibiótico de alternativa ha surgido la ceftriaxona, que es activa contra *T. pallidum*, tiene alto grado de penetración en el SNC y es de fácil administración. A dosis de 250 a 500 mg con intervalos de 24 a 48 horas, puede ser efectiva para el tratamiento de la sífilis temprana y neurosífilis (2, 6, 17), aunque la experiencia es aún limitada.

Résumé

Ce fut avec l'apparition du VIH-SIDA que surgirent de nouvelles études sur la syphilis, l'une des maladies sexuelles des plus anciennes et des plus connues.

Il est fréquent qu'elle soit accompagnée d'infection par VIH; d'ailleurs, elle peut adopter des caractéristiques cliniques et évolutives pas courantes, des troubles dans la formation d'anti-corps et dans la thérapie conseillée par le Center for Disease Control. Sa présentation clinique peut être plus compliquée et son évolution rapidement menée sur la neurosyphilis. La thérapie habituelle d'une seule dose de pénicilline G benzatinique, peut devenir insuffisante pour détruire les germes du système nerveux central, et les organismes résiduels peuvent provoquer des rechutes et dissémination. L'antibiotique d'alternative à haute pénétration contre le *T. pallidum* est la ceftriaxone.

Il reste encore pas mal de questions, une plus large expérience permettra d'adopter des critères qui assureront la guérison.

Summary

Although syphilis is one of the long-dating and best known sexual transmission diseases, with the appearance of the AIDS infection new aspects of the condition have come up.

Not only was it possible to observe the frequent co-existence of syphilis and HIV infection but it was likewise noted that syphilis may assume unusual clinical and

evolutional characteristics, with altered responses in the formation of antibodies and the conventional therapy advocated by the Center for Disease Control. The clinical picture may be more complex and the course more malignant with the rapid progression of neurosyphilis. The conventional therapeutic regime, as applied in many countries, of one single dose of penicillin G benzathine may prove insufficient to remove the germs from the central nervous system, and the residual organisms at that site may serve as a reservoir for subsequent recurrences and disseminations.

Ceftriaxone, a drug active against the *T. pallidum* and of high penetration into the CNS has been developed as an alternative antibiotic.

Many queries are still open, more experience being needed to enable the assumption of safe diagnostic-therapeutic criteria ensuring cure.

Bibliografía

1. **Johns DR, Tierney M, Felsenstein D.** Alteration in the natural history of neurosyphilis by concurrent infection with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1987; 316: 1569-72.
2. **Hook EW III.** Syphilis and HIV infection. *J Infect Dis* 1989; 160(3): 530-4.
3. **Stamm WE, Handsfield HH, Rompalo AM, Ashley RL, Roberts PL, Corey L.** The association between genital ulcer disease and acquisition of HIV infection in homosexual men. *JAMA* 1988; 260: 1429-33.
4. **Kreiss JK, Coombs R, Plummer F, et al.** Isolation of human immunodeficiency virus from genital ulcers in Nairobi prostitutes. *J Infect Dis* 1989; 160(3): 380-4.
5. **Geniaux M.** Syphilis primaire et secondaire. *Rev Prat* 1991; 41(7): 663-70.
6. **Musher DM, Hamill RJ, Baughn RE.** Effect of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the course of syphilis and on the response to treatment. *Ann Intern Med* 1990; 113: 872-81.
7. **Hicke Ch B, Benson PM, Lupton GP, Tramont EC.** Seronegative secondary syphilis in a patient with the human immunodeficiency virus (HIV) with Kaposi sarcoma. *Ann Intern Med* 1987; 107: 492-5.
8. **Hook EW, Marra ChM.** Acquired syphilis in adults. *N Engl J Med* 1992; 326: 1060-9.
9. **Hutchinson CM, Rompalo AM, Reichart CA, Hook EW III.** Characteristics of patients with syphilis attending Baltimore STD clinics: multiple high-risk subgroups and interactions with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1991; 151: 511-6.
10. **Berry CD, Booton TM, Collier AC, Lukehart SA.** Neurologic relapse after benzathine penicillin therapy for secondary syphilis in a patient with HIV infection. *N Engl J Med* 1987; 316:1587-9.
11. **Tak Kam Ling R, Villalobos R, Latina M.** Recurrent syphilis uveitis. *N Engl J Med* 1989; 320(1):62.
12. **Romanowski B, Sutherland R, Fick GH, Mooney D, Love EJ.** Serologic response to treatment of infectious syphilis. *Ann Intern Med* 1991; 114:1005-9.
13. **Hass JS, Bolan G, Larsen SA, Clement MJ, Cacchetti P, Moss AR.** Sensitivity of treponemal test for detecting prior treated syphilis during human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1990; 162: 862-6.
14. **Tramont EC.** Syphilis in the AIDS era. *N Engl J Med* 1987; 316(25): 1660-1.
15. **Centers of Disease Control.** Recommendations for diagnosing and treating syphilis in HIV-infected patients. *MMWR* 1988; 37(39): 600-8.
16. **Masur H.** Terapéutica del SIDA. In: *Enfermedades infecciosas.* Buenos Aires: Médica Panamericana, 1991: 1970.
17. **Hook EW III, Roddy RE, Handsfield HH.** Ceftriaxone therapy for incubation and early syphilis. *J Infect Dis* 1988; 158: 881-4.

la PRODUCCIONES
GRAFICAS
galera

► EDICIÓN DE PUBLICACIONES CIENTÍFICAS

- ▲ Monografías ▲ Tesis ▲ Gráficas
- ▲ Originales para diapositivas

► DIGITALIZACIÓN DE IMÁGENES

- ▲ Fotografías ▲ Figuras

Cabildo 2011 · Fonofax: 41 01 26 - 41 79 92