

Neurosífilis: El reto continúa

Neurosyphilis: the challenge continues

Javier De la Fuente Aguado

Jefe de Servicio de Medicina Interna. Hospital Ribera POVISA. Vigo.

Treponema pallidum, subespecie *pallidum* es la bacteria responsable de la sífilis. La forma de transmisión más frecuente es la vía sexual con la lesión inicial, el chancro, localizada en las áreas de la piel y de las mucosas expuestas en las distintas prácticas sexuales con personas infectadas: cavidad oral, área genital y región anal. Desde ahí *T. pallidum* se disemina precoz y rápidamente tanto por vía linfática como hematogena pudiendo alcanzar a otros órganos distantes. Si esta fase inicial pasa desapercibida, no se reconoce o no se trata adecuadamente puede desarrollarse, de 2 a 8 semanas después, la denominada sífilis secundaria con afectación preferente mucocutánea y ganglionar pero con frecuente extensión a otros órganos y sistemas en forma de glomerulonefritis, hepatitis, artritis, sinovitis, uveítis y meningitis aséptica, entre otras. Debido a esta variedad de manifestaciones clínicas la sífilis se ha considerado como la "gran simuladora" y a menudo se incluye en el diagnóstico diferencial de múltiples entidades clínicas.^{1,2}

El sistema nervioso no es inmune a la invasión: en el 30% de los pacientes con sífilis primaria o secundaria precoz se pueden detectar la presencia de espiroquetas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) por técnicas de biología molecular.²

La mayoría de la información sobre la neurosífilis proviene de la era pre-penicilina. La invasión inicial, diagnosticada por la presencia de síntomas o por las alteraciones citobioquímicas o la reacción de Wasserman positiva en el líquido cefalorraquídeo (LCR), podía resolverse de forma espontánea o desarrollar una serie de manifestaciones clínicas que se clasificaron en formas tempranas, que aparecían en el primer año, como meningitis aguda con o sin afectación de pares craneales (6%) y las denominadas formas tardías o neurosífilis terciarias: la sífilis meningo-vascular tras 5 a 12 años después de la infección inicial (11%), la sífilis parenquimatosa (demencia parálitica y *tabes dorsalis*) (48%) que acontecía al cabo de 15 a 20 años y el *gumma* del sistema nervioso central (1%) que podía ocurrir hasta 40 años después del chancro.³

Las lesiones histológicas son diferentes en cada una de estas formas clínicas así como las consecuencias y reversibilidad de las devastado-

ras e incluso letales secuelas neuropsiquiátricas. Las formas meníngeas se caracterizan por una inflamación perivascular de linfocitos y células plasmáticas. Las formas meningovasculares (algunos autores prefieren denominar meningo-vasculíticas) por una endarteritis proliferativa que puede conducir a trombosis e infartos en el cerebro o la médula espinal. Las sífilis parenquimatosas por una enfermedad cerebral de vaso pequeño que conduce a una degeneración neuronal y a una desmielinización progresiva. El *gumma* sífilítico como una lesión tumoral debido a una inflamación granulomatosa rodeando el foco de infección.^{4,5}

En la era antibiótica, como pone de manifiesto el artículo de Hernandez *et al.*⁶ publicado en este número de Galicia Clínica, las sífilis parenquimatosas terciarias han disminuido de una forma drástica y en la actualidad la mayor parte de los casos diagnosticados son o neurosífilis asintomáticas o meningitis aséptica, con o sin afectación concomitante de pares craneales. La afectación otológica u oftalmológica, consideradas por la mayoría de los autores como formas neurológicas, son relativamente frecuentes, afectando al 2-3% de los pacientes. También ha de reseñarse que en algunas series hasta el 14% de los ictus en personas jóvenes son debidos a una sífilis meningovascular.^{4,5}

No obstante, en el diagnóstico y manejo de la neurosífilis son varias las cuestiones objeto de debate y controversia.

La primera es que el diagnóstico sigue estando basado en la clínica, las pruebas serológicas y el análisis del LCR, ya que no hay un test lo bastante sensible y específico que pueda considerarse el *gold standard* y que permita un diagnóstico inequívoco. El recuento celular >5 por mL y la proteinorraquia >45 mg/dL en el examen del LCR son pruebas muy sensibles pero muy inespecíficas, mientras que los test reagínicos (recomendado el VDRL) son muy específicos, pero con una sensibilidad baja, inferior al 60%. Las pruebas treponémicas si son negativas tienen un valor predictivo negativo elevado en pacientes de baja sospecha clínica. La PCR anidada tampoco ofrece una rentabilidad diagnóstica superior al VDRL.^{5,7}

La segunda cuestión es cuándo se debe efectuar una punción lumbar (PL). Las directrices de los CDC recomiendan realizar la PL en los siguientes escenarios: a) presencia de síntomas neurológicos, excluyendo las formas oftalmológicas u otológicas aisladas, dado que en éstas más del 40 % al 90%, de los LCR son normales; b) en los casos de sífilis vascular o *gummatosa*; y c) ante la falta de un descenso de cuatro veces en la respuesta serológica o el incremento por cuatro en su titulación, siempre que se excluya la reinfección, tras el tratamiento de una sífilis primaria o latente precoz, sobre todo si han transcurrido más de 12 a 24 meses.⁷

La tercera y quizás el mayor reto es el manejo de la neurosífilis en pacientes asintomáticos. En la era preantibiótica, las alteraciones licuorales suponían un riesgo de desarrollar complicaciones neurológicas tardías del 30% al 70% comparadas con sólo el 5% de los que tenían un LCR normal.⁸ Sin embargo, en la época actual, el 30% de las sífilis primarias y latentes tienen evidencia de neuroinvasión, cuyo significado clínico sigue siendo incierto, ya que la mayor parte de estos casos son asintomáticos. Además, las dosis antibióticas empleadas en este contexto se consideran inapropiadas para tratar una neurosífilis. Aunque no disponemos de datos a largo plazo sobre el seguimiento de estos pacientes neurológicamente asintomáticos, tampoco se ha detectado ni comunicado ninguna alerta sobre un incremento de las complicaciones neurológicas tardías por ninguno de los sistemas de vigilancia epidemiológica, hecho especialmente relevante dado el auge que la epidemia de la sífilis ha experimentado en las últimas dos décadas a nivel mundial.

Por tanto, en los pacientes asintomáticos el valor que las alteraciones aisladas del LCR tienen para establecer el diagnóstico de neurosífilis, especialmente en ausencia de una prueba reagínica positiva, y a la espera de un test definitivo altamente sensible y específico, debe ser interpretado y manejado de forma diligente y cautelosa.

El cuarto aspecto controvertido es la necesidad de efectuar una punción lumbar a toda persona infectada por el VIH-1 (PVIH), ya que se sugirió que cuando las PVIH tenían recuentos de

linfocitos T CD4 + en sangre periférica inferiores a 350/mcL y con títulos de RPR >1:32 comportaban un mayor riesgo de fracaso terapéutico con las dosis estándar y potencialmente de desarrollar neurosífilis sintomática. Estos estudios fueron realizados en épocas donde los criterios para iniciar la terapia antirretroviral (TAR) así como el propio TAR no eran los mismos que se emplean en la actualidad⁹. Además, hay que tener en cuenta que las PVIH pueden tener alteraciones inespecíficas en LCR como consecuencia de la propia infección por el VIH o por otras coinfecciones. De hecho, en el caso de la celularidad se establece para el diagnóstico de neurosífilis un nivel de corte en 10 células con TAR y de 20 sin TAR, conduciendo en asintomáticos a un sobrediagnóstico de neurosífilis. En este sentido, las directrices de los CDC recomiendan en las PVIH con sífilis que el examen del LCR debería reservarse sólo para aquéllos con un examen neurológico anormal.⁷

El último punto es el tratamiento. En pacientes con neurosífilis sintomática se recomienda la administración de penicilina acuosa, principalmente la penicilina G sódica intravenosa, de 3 a 4 millones de unidades cada 4 horas o en perfusión continua con 18 a 24 millones de unidades diarias durante 10 a 14 días. Regímenes alternativos serían la administración de penicilina procaína o penicilina benzatina de 1,8 a 2,4 millones de unidades asociadas a la administración oral de probenecid cada 6 horas. La ceftriaxona se considera una alternativa a la penicilina intravenosa como ha sido comunicado en un estudio retrospectivo multicéntrico francés recientemente y si se confirman los resultados obtenidos, en el futuro podría desplazar a la penicilina intravenosa, dado que la logística de la administración es más sencilla y acorta la estancia hospitalaria¹⁰. También debería reevaluarse la duración del tratamiento a regímenes más cortos. La respuesta en PVIH no parece diferir de la población general.¹¹

Ha pasado más de medio milenio desde que Duro retratase el primer caso de sífilis en un joven soldado alemán que contrajo la enfermedad en Italia traída por los conquistadores del nuevo mundo¹². Desde entonces la sífilis, enfermedad intrigante y apasionante, nos sigue retando.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arando Lasagabaster M, Otero Guerra L. Syphilis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37(6):398-404.
2. Zhou J, Zhang H, Tang K, Liu R and Li J. An Updated Review of Recent Advances in Neurosyphilis. *Front. Med*. 2022; 9:800383.
3. Hamill MM, Ghanem KG, Tuddenham S. State-of-the-Art Review: Neurosyphilis. *Clin Infect Dis*. 2023:ciad437.
4. Ropper AH. Neurosyphilis. *N Engl J Med*. 2019;381(14):1358-1363.
5. Yang L, Fu Y, Li S, Liu C, Liu D. Analysis of *Treponema pallidum* DNA and CXCL13 in Cerebrospinal Fluid in HIV-Negative Syphilis Patients. *Infect Drug Resist*. 2022;15:7791-7798.
6. Belhassen-García M, Hernández P, Albares V, Alonso-Sardón M, Velasco-Tirado V, Lorenzo CM, Rodríguez-Alonso B, Muñoz S, Blázquez AM, Pendones J, Muñoz JL. Neurosífilis: Descripción de una serie de casos y revisión de la literatura en España. *Galicia Clin*. 2024; 85-1: 10-15.
7. Workowski KA, Bachmann LH. Centers for Disease Control and Prevention's sexually transmitted diseases infection guidelines. *Clin Infect Dis*. 2022; 74(74Suppl 2):S89-94.
8. Tuddenham S & Ghanem KG. Neurosyphilis: Knowledge Gaps and Controversies. *Sex Transm Dis*. 2018; 45(3): 147-151.
9. Bordón J, Martínez-Vázquez C, Alvarez M, Miralles C, Ocampo A, de la Fuente-Aguado J, Sopeña-Perez Arguelles B. Neurosyphilis in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1995;14(10):864-9.
10. Bettuzzi T, Jourdes A, Robineau O, et al. Ceftriaxone compared with benzylpenicillin in the treatment of neurosyphilis in France: a retrospective multicentre study. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(10):1441-1447.
11. Bordón J, Martínez-Vázquez C, de la Fuente-Aguado J, et al. Response to standard syphilis treatment in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1999;18(10):729-32.
12. Eisler CT. Who is Dürer's "Syphilitic Man"? *Perspect Biol Med*. 2009;52(1):48-60.