
Neurosífilis: Revisión bibliográfica

*Ricardo Murillo-Varela**

Introducción

La sífilis es una patología que afecta a la humanidad desde hace más de 500 años, en sus orígenes se mezclaron sus manifestaciones típicas con la clínica de otras enfermedades de la época, llegándose a considerar como un castigo enviado por los dioses de cada civilización que azotó o ser un mal traído por los enemigos de la nación a la que afectaba.

Su estudio se ha dado de forma escalonada en los últimos 130 años, desde que se describió su cuadro clínico, sus fases, su etiología y se perfeccionaron los métodos diagnósticos y terapéuticos, estos últimos pasaron desde la aplicación de mercurio hasta el uso adecuado y justificado de antibióticos. En el pasado se le llamó ²la gran imitadora², debido a su capacidad de simular la clínica de otras entidades.

En la actualidad se trata de una condición que afecta a todos los países del orbe, se han registrado diversos brotes efímeros, sin embargo, aún nos encontramos lejos de si quiera considerar que

* Médico General graduado de la UACA, Residente de Medicina Interna, Hospital San Juan de Dios, CCSS.

se ha logrado progresos en su morbilidad, ya que depende del comportamiento sexual de las personas. Dentro de las población general existen grupos de riesgo con una incidencia mucho más alta que el resto de la población, se trata de los hombres que tienen sexo con hombres, quienes representan hasta un 63% del total de los casos se ubicaron en este grupo.

Otra población importante son los pacientes con infección previa con Virus de Inmunodeficiencia Humana o HIV, ya que en estos individuos el diagnóstico es especialmente difícil de realizar, debido a que simulan a otras patologías y tienen una progresión más precipitada que en otros enfermos. Es vital indicar que en cualquiera de las fases de la sífilis se puede presentar la Neurosífilis, ya que la afectación neurológica depende de múltiples condiciones del huésped y de su respuesta al tratamiento.

No existen en la actualidad guías de manejo para las manifestaciones clínicas de la Neurosífilis, ya que al ser un cuadro clínico poco frecuente, se tratan sin la ayuda de recomendaciones claras, por lo cual se expondrá su manejo en diversas latitudes para extrapolar lo que al clínico le resulte más útil en caso de que se encuentre con un paciente con esta enfermedad.

Palabras clave: NEUROSÍFILIS - TREPONEMA - TRATAMIENTO - SIFILIS - ENFERMEDADES DE TRANSMISION SEXUAL

Abstract

The syphilis is a pathology that affects the humanity from more than 500 years, in his origins they mixed the typical manifestations of the disease with the clinic presentattion from other diseases from that time, consider as a punishment sent by the gods of every civilization affected.

His investigation has been stepped in the last 130 years, from the discovery, the clínical presentation, phases, etiology, the diagnostic and therapeutic methods were developed, wich evolved from the application of mercury to the correct and justified use of antibiotics. In the past was called ²the great imitator² due to his capacity to simulate other diseases.

In the present day it is a disease that affects worldwide, it has been registered a few small outbreaks, nevertheless, still be a long way to consider that we have improves in his morbidity, because is related to the sexual behavior of the people. Between the general population there is some groups with a much higher incidence than the rest, the men that have sex with men, almost the 63% of the all cases are described in this group.

Another population that is important are the patients with a previous infection with adquired immunodeficiency syndrome or AIDS, such people the diagnose is really difficult to be make, because the syphillis simulates other pathologies and they have a faster progression than in other patients. It is vital to indicate that the Neurosyphillis can be presented in any phase of the condition, the neurological affectation depends on multiple condition of the host and his respond to treatment.

There is no current recommendations to the treatment of the psychiatric manifestations of the Neurosyphillis, it is a very rare condition, there is no guidelines so i will show how it is treated in other latitudes, to extrapolate what is usefull to the psysician in case he or she have to face a patient carring this disease.

Key Words: NEUROSYPHILIS - TREPONEMA - TREATMENT - SYPHILLIS - SEXUALLY TRASMITTED DISEASES

Recibido: 28 de febrero de 2014

Aprobado: 4 de abril de 2014

Antecedentes

Es una de las patologías más antiguas que se conocen, al ser denominada desde el periodo arcaico como una enfermedad venérea al atribuírsele propiedades divinas y ser considerada como un castigo de Venus, diosa del amor carnal de la antigua Roma, Afrodita en la cultura helénica o Turan para los etruscos, en contra de aquellas personas que frecuentaran la compañía de alguno de los múltiples tipos de trabajadores y trabajadoras del sexo de la antigüedad.

Se estima que Hipócrates describió las características de la sífilis terciaria en uno de sus múltiples escritos, sin embargo se manejan diversas teorías de su origen, las cuales se tergiversan entre sí, por un lado se le asocia un origen en el continente Americano, y traída a Europa por Cristóbal Colón luego de sus viajes y ser una forma nueva de la zona tropical, otros le atribuyen orígenes más tardíos, como los sitios alemanes a Nápoles, durante los cuales las prostitutas francesas se contagiaron de los soldados del monarca español Carlos VIII, transmitiéndola éstas a su vez a sus compatriotas, desde entonces se conoció como el morbo gálico, sin embargo, los restantes países la bautizaron con el nombre de sus enemigos. Ya en el siglo XV, una gran epidemia azotó Europa, donde cerca del 15% de la población padecía de sífilis, es posible que durante este lapso tan oscuro se le denominara Lúes, que significa epidemia en latín, no obstante, es posible que la sífilis deformante descrita en esa época se haya confundido con lepra o gonorrea, muy frecuentes en esas épocas.

En otras latitudes como en China, se describieron epidemias similares a la europea hace más de 2000 años y algunos historiadores han coincidido en que el relato bíblico de Moob, las lesiones descritas son compatibles con sífilis. Por otra parte, excavaciones realizadas en la localidad de Hull, Inglaterra, se encontraron esqueletos con signos de sífilis, demostrando que la entidad se conocía en el viejo continente antes de los viajes de Colón. En el año 1530, el médico y erudito italiano Girolano Francastoro publicó un poema titulado *Syphilis sive morbus*

Gallicus, donde un bello pastor llamado Síphilus (adaptación de Syphilus de la obra *Metamorfosis* del poeta romano Ovidio) y sus amigos son castigados por Apolo con una enfermedad terrible a raíz de la adoración a un rey mundano.

En tiempos más recientes, durante el siglo XIX, precisamente en 1883, las diferentes fases y manifestaciones clínicas de la enfermedad fueron descritas por el prominente médico francés Fournier. En 1905, Schaudin y Hoffman identificaron al agente etiológico, al año siguiente, Wasserman y sus colaboradores desarrollaron las primeras seroreacciones para el *Treponema pallidum*. En 1943 se realizó el primer tratamiento con penicilina y en 1949 se realizó la prueba de inmovilización del treponema pallidum por Nelson y Mayer.

Generalidades

La sífilis es una infección de transmisión sexual o una infección transplacentaria que se caracteriza por estar presente en todos los países del mundo, aunque presenta una mayor incidencia en los países en vías de desarrollo. Se caracteriza por presentar fases de actividad alternados con fases de latencia, en las cuales el paciente permanece relativamente asintomático.

Una vez ocurrida la infección se da un periodo de incubación que puede variar de entre 9 y 90 días, siendo más frecuente que tarde entre 14 y 21 días, aparece la lesión primaria en el sitio de contacto, acompañada de adenopatías linfáticas regionales, siendo este lapso en que se realizan la mayoría de los diagnósticos, ya que la lesión es muy característica siendo una masa indurada no dolorosa o chancro duro, con un halo eritematoso y un diámetro que puede variar de 0,5 a 2 cm, éste se ulcera eventualmente, presentando un fondo limpio con bordes altos e indurados, puede permanecer sin tratamiento por un periodo de 3 a 6 semanas hasta que resuelve de forma espontánea, pudiendo extenderse hasta los 3 meses.

El paciente entra en una fase asintomática que se puede extender por varios meses, generalmente de 4 a 10 semanas, durante este lapso ocurre una bacteremia secundaria, el treponema migra hacia los tejidos escapando de la respuesta inmune del organismo, alojándose en la piel y mucosas, conocida como sífilis secundaria, se observan lesiones típicas como un eritema macular transitorio asociado a un linfadenopatía generalizada.

Particularmente durante la sífilis secundaria se afectan la superficie palmar de las manos, plantar de los pies, el tronco y la cara, en fases más avanzadas, el brote cursa con lesiones características tipo papuloescamosas, sin embargo pueden verse lesiones papulosas, maculares y hasta pustulosas, las cuales se conocen en conjunto como sífilides, pudiendo coexistir varias de ellas en el mismo paciente y siendo de gran variabilidad. La afección cutánea puede evolucionar hasta producir necrosis, ya que ocurre una arteritis obliterante, con isquemia progresiva debido al infiltrado mononuclear perivascular, llegando a producir alopecia areata en cuero cabelludo, condilomas planos en los pliegues cutáneos como axilas, periné, o reborde inframamario, placas mucosas que afectan la boca, labios, faringe o la vulva.

La sífilis primaria y la secundaria pueden coexistir hasta en un 15% de los pacientes, lo más frecuente es observar durante el brote cutáneo al chancro en fase de curación, si se presentan ambas al mismo tiempo en fase aguda, es sugestivo de infección por HIV. Igualmente se pueden presentar síntomas generales en la fase secundaria como fiebre, irritación faríngea, pérdida de peso, malestar general, anorexia, cefalea y meningismo; pudiendo verse también manifestaciones graves como meningitis aguda, hepatitis, nefropatía, gastritis hipertrófica, proctitis, colitis ulcerosa, artritis y periostitis. Las manifestaciones oculares son muy variadas como neuritis óptica, uveítis y la iritis granulomatosa.

Completada la fase secundaria sin tratamiento, el paciente vuelve a un estado asintomático conocido como sífilis latente, durante la cual los estudios serológicos son positivos pero desprovistos de manifestaciones clínicas, con normalidad del líquido cefalorraquídeo, se puede dividir en latente temprana y tardía, esta diferencia es importante a la hora de determinar la

infectividad del paciente, la temprana se define como la etapa en que ha transcurrido un año desde la sífilis primaria sin que exista ninguna manifestación clínica de la patología. La latente tardía se define como aquel paciente sin síntomas por un lapso mayor a un año. Todo paciente que consulte sin síntomas ni duración de la patología conocida se tratará como si cursara con sífilis latente. Aproximadamente dos tercios de los pacientes sin terapia se mantendrán en forma latente y un tercio evolucionarán a la sífilis tardía o terciaria.

La sífilis terciaria es la continuación lenta y progresiva del proceso infeccioso que inició en las etapas más tempranas, se da una reacción inmune muy intensa contra un número relativamente bajo de bacterias, produciendo daño en los tejidos por la producción de mediadores inflamatorios, las afecciones más frecuentes son: cardiovascular, la sífilis tardía benigna y la neurosífilis.

Las manifestaciones cardiovasculares se deben igualmente a la endarteritis obliterante, los vasos afectados en esta entidad son los vasa vasorum que riegan las paredes de los grandes vasos, propiamente la Aorta, produciendo una aortitis sífilítica que puede afectar al enfermo de forma precoz, ya que se expresa en los pacientes unas pocas semanas después de la desaparición del eritema de la etapa secundaria. En esta fase ocurre necrosis de la capa media con lisis del tejido elástico en la porción ascendente del cayado aórtico, pudiendo causar aneurismas, insuficiencia aórtica y estenosis del orificio de salida coronario.

En el caso de la sífilis tardía benigna, esta se caracteriza por el acúmulo de tejido tipo goma, el cual se forma por focos de inflamación granulomatosa, son de tamaño variable desde algunas micras hasta varios centímetros, pudiendo encontrarse en cualquier órgano del cuerpo, lesionando cada tejido con su proceso inflamatorio local.

Otra presentación clínica de la sífilis es la congénita, lo cual puede ser lesiva para el feto, ya que la bacteria tiene tropismo por el tejido placentario, sin embargo dos terceras partes de los neonatos infectados son asintomáticos al nacer, pero la clínica

se manifiesta temprano, generalmente antes de los dos años de vida, llevando a encontrar hallazgos en las fases tempranas como hepatoesplenomegalia, afecciones cutáneas similares a la sífilis secundaria, pueden tener sintomatología similar a la neurosífilis con abombamiento de la fontanela anterior, parálisis de nervios craneales y convulsiones. En forma más tardías sin haber tenido tratamiento se valoran niños con prominencia frontal, destrucción del cartílago nasal y alteraciones dentales, denominados dientes de Hutchinson, ya que los incisivos permanentes tienen forma de gancho.

La neurosífilis es síndrome clínico caracterizado por invasión del treponema al Sistema Nervioso Central al penetrar la barrera sangre-cerebro, se tiende a pensar que se trata de una manifestación clínica únicamente vista en la sífilis terciaria, sin embargo se ha demostrado que se puede apreciar en cualquier fase de la enfermedad, posee varias presentaciones clínicas, pudiéndose clasificar si presenta o no sintomatología como sintomática y asintomática o el momento de manifestación de los síntomas es de forma temprana o tardía. Igualmente se puede dividir según su aspecto clínico en 5 fases. Primera fase, la cual es asintomática. Segunda fase, Meníngea, la cual puede presentar meningitis aguda o parenquimeningitis espinal. Tercera fase, Meningovascular, con dos formas clínicas: Cerebral y Espinal. Cuarta fase, Parenquimatosa, posee dos divisiones: Paresia general y Tabes dorsal. Quinta fase, la gomatososa, que afecta al cerebro y a la médula espinal.

Etiología

Es causada por infección de la bacteria *Treponema pallidum pallidum*, miembro del orden Spirochetales, de la familia Spirochetaceae junto con las Borrelias, el Treponema es un microorganismo microaerofílico, Gram negativa, ya que carece de lipopolisacáridos en su membrana celular, mide aproximadamente 0.10 a 0.18 micrómetros de diámetro y de 6 a 20 micras de longitud. Su estructura se dispone en forma helicoidal, con múltiples

espirales sobre su propio eje, posee para su desplazamiento múltiples endoflagelos con extremos puntiagudos, los cuales se mueven en forma rotatoria a fin de otorgarle gran movilidad dentro del organismo.

Este agente posee proteínas de membrana tipo adhesinas y porinas, que le permiten unirse firmemente a las mucosas que presentan soluciones de continuidad por medio de las proteínas adhesina tp-0155, que se une a la fibronectina, otra proteína con capacidad de fijarse a la fibronectina y a la matriz subcutánea es la tp-0483, por otra parte, la tp-0751 se ancla específicamente a la laminina, una vez dentro de estas ulceraciones, se desplaza dentro del paciente infectado con rapidez hacia los órganos blanco, sin antes dejar de producir la lesión típica de la sífilis primaria.

Se trata de bacterias con una virulencia muy elevada, ya que son necesarios para producir infección en un individuo una cifra tan baja como 57 microorganismos, sin embargo se ha calculado que en cada contacto infectante se transmiten en promedio de 500 a 1000 bacterias.

Dentro de la familia de las espiroquetas se hayan diversos miembros de importancia clínica, ya que causan enfermedades similares a la sífilis que pudieron ser la razón de la confusión en el pasado con el origen del lues, la mayoría son enfermedades no transmitidas sexualmente. El *Treponema pallidum endemicum* es la causante de la enfermedad llamada bejel o sífilis endémica, descrita en la zona mediterránea y el norte de África, esta se caracteriza por presentar parches mucosos peribucales y nasales, que se pueden extender al tronco y los miembros, llegando a producir gomias, muy similares a las vistas en sífilis. El *Treponema pallidum pertenue* es el causante de la entidad conocida como pian o frambresia, enfermedad tropical en la cual se forman granulomas blanquecinos en la piel de los miembros, el tronco y la cara, las cuales inician como úlceras que van desapareciendo eventualmente y que pueden recurrir, causando lesiones cutáneas en nariz y rostro. El *Treponema pallidum carateu* produce la pinta, condición tropical que afecta sólo a la piel y que se transmite por contacto directo, se trata de lesiones que despigmentan la piel y la desfiguran progresivamente.

El *Treponema pallidum* posee un genoma muy pequeño, el cual sólo codifica para 1041 proteínas, pocas bacterias poseen un material genético tan escaso, cuentan con una seria escasez de recursos metabólicos, si bien es capaz de realizar la glucólisis, carece de la maquinaria celular necesaria para producir Adenosin Tri Fosfato o ATP, además no cuenta con las enzimas mitocondriales de la cadena de electrones, al no tener estas, se considera que toma macromoléculas del huésped como proteínas y ácidos grasos y las convierte en las partículas más básicas como aminoácidos y nucleótidos gracias a enzimas conversivas.

Se ha descrito que el treponema posee enzimas que sustraen otros sustratos del huésped, como ATP, azúcares como glucosa y galactosa, metales como el Zinc, además es capaz de captar ribosa a través de una proteína de membrana llamada ABC, presente también en las Borrelias.

Con respecto a su cultivo, se logró multiplicar in vitro a inicios del siglo XX, en un medio anaerobio llamado Smith-Noguchi, sin embargo es poco práctico, ya que se requieren lapsos de tiempo muy largos para ver resultados. Otro método es cultivarlos en medios in vivo, en testículos de conejo, sin haber logrado recuperarlo de ningún otro órgano. Fuera de las células de los mamíferos, el treponema sólo logra subsistir por algunas horas, lo cual ha limitado la investigación en esta materia, así como su replicación, que es muy lenta.

En 1927, el científico vienes Julius Wagner von Jauregg ganó el premio Nobel de Medicina al experimentar con la conocida labilidad del *Treponema pallidum* a los cambios de temperatura, inoculó a algunos enfermos de Neurosífilis avanzada con malaria para aprovechar su capacidad pirética y después de 10 a 12 accesos de fiebre, tratarlos con quinina, reportando mejoría en sus pacientes, lo cual fue reproducido por otros médicos europeos, reportando mejoría total a parcial de la paresis generalizada, muriendo cerca del 10% de los voluntarios.

Epidemiología

Durante muchas décadas la incidencia de sífilis en todo el mundo se mantuvo en niveles relativamente bajos, no obstante, en los Estados Unidos de América, se observó un aumento del 56% entre los años 2001 a 2009, con similares incrementos en Europa y Canadá, especialmente dentro de la población masculina y afectando al sexo femenino en menor grado. Ya para el año 2010 los casos se redujeron de nuevo, los casos de sífilis latente temprana se contabilizaron en 13136 en toda la unión americana, representando una disminución del 3,6% con respecto al año anterior. Los casos de sífilis latente tardía llegaron a 18576, con un incremento del 2,7% y en general, todos los casos de sífilis en cualquier estadio aumentaron en un 0,4% durante el periodo 2010-2011, llegando a sumar 46042.

La incidencia en todo el territorio norteamericano se situó en 4,5 casos por cada 100 000 habitantes durante el periodo ya citado, este dato se puede considerar como una tasa relativamente baja si se compara con otras zonas geográficas como China, que reporta entre el periodo 2005-2010, una incidencia de más de 20 casos por cada 100 000 habitantes.

En el caso de los hombres fue de 3,8 casos por cada 100 000 y en mujeres solamente de 1.0 casos por cada 100 000, el grupo etario más afectado fue en varones con edades entre 20 y 29 años, marcando un claro descenso desde 2006, en el cual la edad de infección más frecuente fue de 35-39 años, igualmente en hombres.³ Dentro de los pacientes seropositivos por HIV con sífilis temprana, el riesgo de desarrollar neurosífilis sintomática fue del 1,7%, por otra parte en pacientes con HIV y con sífilis tardía o latente sin haber llevado tratamiento adecuado, el riesgo de neurosífilis fue de 23,5%.

Es importante recalcar que los pacientes con HIV son más propensos a desarrollar neurosífilis y tienden a tener mayor carga viral en el LCR, ante esto la CDC ha propuesto realizar laboratorios de tamizaje por sífilis en el LCR en todos los pacientes seropositivos por HIV y con síntomas neurológicos, así como en todos los enfermos que registren falla terapéutica.

Inmunología

La exposición del organismo ante la infección por sífilis activa una serie de respuestas celulares y humorales, que representan la primera línea de defensa de nuestro sistema en contra de cualquier microorganismo, pero en este caso en particular, dichas reacciones son las responsables de las lesiones a los tejidos donde la bacteria se localice, ya que los mediadores inflamatorios liberados por las células inmunitarias se producen con el fin de detener la infección, pero al mismo tiempo lesionan los tejidos circundantes, lo que se traduce en daño permanente para órganos tan importantes como la piel, grandes vasos, cerebro, entre otros.

Una vez dentro del cuerpo, las proteínas de membrana del *treponema* como los lipopolisacáridos y el peptidoglicano son detectados por las células dendríticas y los macrófagos tisulares, que activan a su vez las vías quimiotácticas para el reclutamiento de las células de la respuesta humoral y celular, una vez activadas, las células dendríticas migran hacia los ganglios linfáticos regionales para activar a las células T CD4, las cuales permiten la producción de anticuerpos.

Las primeras células en llegar son los neutrófilos polimorfonucleares, quienes se marginan en los vasos sanguíneos y por medio de diapédesis, escapan de los vasos a través de las uniones de las células endoteliales, atraídos por los quimiotácticos, iniciarán la inflamación aguda con fagocitosis de las bacterias con su correspondiente lisis celular. Al ocurrir esto, la respuesta de la *treponema* es la rápida movilización hacia los vasos sanguíneos, ya que poseen múltiples enzimas que les permiten unirse y romper las uniones intercelulares del endotelio, llamadas ICAM-1 y VCAM-1, para así escapar de la fagocitosis hacia el torrente sanguíneo.

Una vez transcurridas 72 horas, la respuesta de los neutrófilos se inhibe, dando paso a las células de la inflamación crónica, constituidas por los monocitos, estos se encargan de la fagocitosis

y la activación del resto de la respuesta inmune, propiamente los linfocitos B con la producción de interleucinas y anticuerpos, especialmente la IgM, que se encargan de opsonizar a las bacterias para que sean fagocitadas.

Ante todas estas acciones inmunológicas, el *Treponema pallidum* se las ingenia para sobrevivir, ya que tiene un tropismo específico por tejidos desprovistos de respuestas inmunes activas, como el sistema nervioso central, el ojo y la placenta. Otra arma con la que cuentan es su lento metabolismo y su escasa cantidad de proteínas de superficie, las cuales no son lo suficientemente antigénicas para activar el sistema mononuclear-fagocítico, manteniendo un número bajo de microorganismos en cada tejido y con replicación lenta, hace que pasen inadvertidos por muchos años mientras la sífilis entra en su fase latente.

Otra propiedad muy llamativa del treponema es su capacidad de sobrevivir sin hierro, ya que el secuestro de este mineral es una de las armas que emplea el organismo para defenderse de las infecciones, separándolo de la sangre para evitar la reproducción celular por medio de las proteínas sanguíneas lactoferrina y transferrina, ante esto, el *T. pallidum* posee la capacidad de sobrevivir al emplear otros metales como mediadores enzimáticos, como por ejemplo el zinc y el manganeso, dándole a la bacteria gran versatilidad a pesar de que carece de otros factores de virulencia presentes en gran variedad de microorganismos, pero que las hacen más susceptibles a la fagocitosis por las células de la respuesta inmunológica.

Patogenia

Como se ha mencionado, mi interés es describir los mecanismos por los cuales se lleva a cabo la infección del sistema nervioso central por parte de los treponemas, las reacciones ocurridas y las manifestaciones clínicas que ocurren en el encéfalo y la médula espinal, ya que tienden a producir síntomas físicos y psiquiátricos únicos que no tienen lineamientos internacionales para su manejo, esto en pro de mejorar el conocimiento de esta patología tan poco frecuente en nuestro medio.

Neurosífilis asintomática

Se trata de un cuadro detectable únicamente por alteraciones en la composición celular y proteica del líquido cefalorraquídeo o LCR, en ausencia de signos o síntomas neurológicos en el paciente. Dado que el sistema nervioso central es uno de los más afectados por la *T. pallidum*, hasta un 40% de los pacientes presentan infección del LCR por la bacteria y cerca del 70% de los casos resuelve sin tratamiento.

Los pacientes con neurosífilis asintomática tienen un 20% de probabilidad de desarrollar la forma sintomática durante los primeros 10 años, especialmente si presentan pleocitosis elevada o elevación de proteínas en el LCR.

Neurosífilis meníngea.

Puede afectar tanto el encéfalo como la médula espinal, siendo ante todo la forma más temprana de las fases de la afección nerviosa. Se instaura aproximadamente un año después de la infección y puede presentarse como la manifestación inicial de la enfermedad en el 25% de los pacientes. Tiene dos formas clínicas: **La Meningitis Aguda**, en la que se observa el clásico meningismo y que a su vez tiene 3 posibles cursos, con hidrocefalia aguda (cefalea intensa, náuseas, edema de papilar), con compromiso del vértice, que cursa con alteraciones corticales (convulsiones, afasia y hemiplejía) y con compromiso basilar, afectándose el III, VII, VIII y IX par craneal (tinnitus, sordera y parálisis de Bell).

Otra forma clínica es la **Parenquimeningitis espinal**, que produce un engrosamiento de la duramadre lo cual se manifiesta con cervicalgia, atrofia muscular, déficit sensitivo y paraplejías.

Neurosífilis meningovascular

Es la forma más frecuente de la Neurosífilis, llegando a producir del 10-54,5% de todos los casos, con una afectación vascular tipo arteritis sífilítica que involucra mayoritariamente a

los vasos meníngeos de la corteza y el tallo cerebral. Tiene dos presentaciones clínicas, la **Cerebrovascular** en la que se lesionan los vasos de gran y mediano calibre (arteritis de Huebner) o las arterias de pequeño calibre y las arteriolas (arteritis de Nissl), ocurre en pacientes entre 30 y 50 años con un inicio clínico 4-5 años después de la infección, transcurre con un pródromo encefalítico subagudo (cefalea, vértigo, insomnio y alteraciones psicológicas) hasta instaurarse un síndrome vascular generalizado que conlleva a secuelas neurológicas como hemiparesia, hemiplejía, afasia e inclusive eventos cerebrovasculares isquémicos.

La otra presentación clínica es la **Espinal**, que a su vez tiene dos fases: La Meningomielitis, la cual se presenta varias décadas después de la infección y cursa con paresia, debilidad sensitiva en miembros inferiores y trastorno de esfínteres. Además se describe la Meningitis transversa aguda, que se caracteriza por paraplejía flácida, hemiparesia y pérdida sensitiva.

Neurosífilis parenquimatosa

Se caracteriza por afectación difusa de la sustancia gris y blanca cerebral, llevando a un síndrome con alteración óptica, motriz, sensitiva y psiquiátrica. Existe una nemotécnia en inglés PARESIS. P: personalidad, A: afecto, R: reflejos, E: ojo (pupilas de Argyll-Robertson), S: sensorio (alucinaciones, delirios), I: intelecto (reducción de memoria a corto plazo, orientación y capacidad de cálculo) y S: lenguaje, con alteraciones para articular las palabras. Cuenta con tres formas clínicas: Tabes dorsal, sífilis parética y atrofia ocular.

El tabes dorsal es una alteración de los cordones posteriores producida en la sífilis terciaria y que se manifiesta hasta veinte años después de la primoinfección, afecta específicamente el asta posterior y a sus componentes sensitivos, siendo en el pasado una de las causas más frecuentes de vejiga neurogénica, sin embargo el diagnóstico temprano ha disminuido la cantidad de casos, pasando a ser esporádicos.^{8,13} Presenta una triada clásica compuesta por marcha inestable, dolores lancinantes y disfunción

sexual/incontinencia urinaria.¹² Posee tres fases clínicas: Preataxia, ataxia y parálisis. Clínicamente el paciente presenta pérdida de la orientación por la ataxia, signo de Romberg positivo y enlentecimiento del reflejo directo a la luz pupilar, que evoluciona más tarde a las clásicas pupilas de Argyll-Robertson, las cuales son pupilas mióticas, con acomodación conservada y no reactivas a la luz.

Otro aspecto del tabes dorsal es la afectación del VIII par craneal, lo que produce una pérdida de la audición, vista en el 25% de los pacientes, además ocurre una deformación no dolorosa de las articulaciones de los miembros inferiores como la cadera y la columna vertebral llamada Articulación de Charcot, las cuales no cursan con datos inflamatorios ni derrame articular, todo debido a la pérdida de sensibilidad ósea con traumas a repetición. Los hallazgos radiológicos en la Resonancia Magnética indican por lo general atrofia de los cordones posteriores e hiperintensidad intramedular.

La sífilis parética se presenta una atrofia de los lóbulos frontal y temporal, ésta se desarrolla entre 10 y 25 años después de la infección primaria, los cambios observados son pérdida neuronal con gliosis, engrosamiento e inflamación de las capas meníngeas e inflamación perivascular. Es posible encontrar cambios en la personalidad como: descuidos, pérdida de la iniciativa, labilidad emocional y astenia, así como pérdida de memoria y juicio que puede evolucionar hasta llegar a cuadros psicóticos. En el examen físico se pueden observar temblores, disartria, hiperreflexia, signo de Babinsky y alteraciones oculares como la pupila de Argyll-Robertson.

Por último se encuentra la Atrofia Óptica, que usualmente se asocia al tabes dorsal, es una afección uni o bilateral de la visión, se puede observar lesión del segundo par craneal y alteraciones leves de la composición del líquido cefalorraquídeo, la aplicación de terapia antimicrobiana no restaura la visión perdida, pero si impide su progresión. Se puede observar coriorretinitis y sinequias entre el iris y el cristalino.

Neurosífilis gomatosa

Posee dos formas clínicas, la Cerebral y la Espinal, ocurre un acumulo de material granulomatoso nodular que aparece en cualquier órgano del cuerpo, específicamente en el encéfalo se adhieren a la piamadre, produciendo síntomas de lesión espacio ocupante, aunque la afectación medular es más frecuente. El paciente asocia un deterioro cognoscitivo progresivo que puede evolucionar a una demencia, representando la Neurosífilis sólo el 0,5% de todas las demencias.

Diagnóstico

Es vital señalar que no existen estándares diagnósticos para la Neurosífilis, los criterios establecidos por el Centro de Control de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos de América son más para fines epidemiológicos que diagnósticos, ya que clasifican a los pacientes en casos confirmados y presuntivos. Los confirmados son aquellos que se presentan en cualquier etapa de la sífilis y que poseen resultados positivos de laboratorio, propiamente VDRL positivo en el LCR. Los presuntivos son los pacientes infectados con sífilis en cualquier etapa pero que carecen de VDRL reactivo en el LCR, pero que poseen otros cambios en éste como pleocitosis o elevación de proteínas en éste así como evidencia clínica de sífilis sin ninguna otra condición que produzca dichos hallazgos en el examen físico. No existe un método altamente sensible y específico para la neurosífilis que se pueda emplear como tamizaje, debido a esto se deben mezclar los hallazgos de la historia clínica, el examen físico y los datos obtenidos de laboratorio para lograr un diagnóstico adecuado.

Existen métodos directos e indirectos de diagnóstico, encontrándose que la mezcla de ambos mejora la tasa de diagnóstico de la neurosífilis y la sífilis en cualquier etapa. Los métodos directos consisten en la visualización directa de los treponemas por la toma de frotis de las lesiones primarias por

medio de una técnica de microscopía en campo oscuro, para lo cual se requiere un personal técnico muy capacitado, su limitante es que los pacientes pueden cursar con lesiones primarias ocultas o consultan en fases posteriores, la microscopía no es viable con ulceraciones bucales.

Los métodos indirectos constituyen la mejor forma de correlacionar los hallazgos de laboratorio con la clínica que presenta el paciente, se dividen en serología no-treponémica con el Venereal Disease Research Laboratory o VDRL y la Rapid Plasma Reagin o RPR y la serología treponémica (FTA), la primera detecta anticuerpos no específicos y la segunda los específicos con la espiroqueta. El VDRL y la RAR se conocen como métodos de detección de lípidos, ya que detectan los anticuerpos IgM e IgG dirigidos contra la cardiolipina-lecitina-colesterol de la sangre que se presentan en la sífilis, se toma una muestra de suero o LCR calentado previamente y se aplican los reactivos, entre más anticuerpos se agreguen, más reactiva será la prueba, si ésta no ocurre, la prueba se reporta como no reactiva. La diferencia entre ambas es que la VDRL se detectan los anticuerpos por floculación microscópica y en la RAR se detectan de forma macroscópica. Los métodos indirectos requieren de al menos 3 semanas de infección para tornarse positivos.

La diferencia entre ambas es el precio, ya que la RPR es más costosa que la VDRL como tamizaje, además se ha demostrado que esta última es ligeramente más sensible en el caso de detección de Neurosífilis al practicarse en el LCR, sin embargo la RPR es más sencilla de realizar en un laboratorio. No obstante, ambas conservan una sensibilidad similar para diagnosticar la sífilis primaria, que oscila en el 70%, pero son muy sensibles para detectar sífilis secundaria y latente temprana, con cifras cercanas al 100%; además la disminución de sus título se correlaciona al éxito o al fracaso del tratamiento, ya que una disminución de 4 títulos se considera como respuesta favorable a la terapia, en caso de sífilis primaria, esta disminución ocurrirá en los primeros 6-12 meses después del tratamiento, en etapas más avanzadas, el decremento se esperará entre los 12-24 meses posteriores a la antibioticoterapia.

En cuanto a las pruebas treponémicas, estas se componen de ensayos de inmunoaglutinación enzimáticas (ELISA) en contra de las proteínas de la espiroqueta, se detectan directamente los anticuerpos dirigidos en contra de la bacteria en el suero sanguíneo, es el examen de laboratorio para confirmar lo censado por los estudios de tamizaje, ya que estos pueden tener falsos positivos por infecciones por otras patologías como: treponemas no pallidum, enfermedad de Lyme, leptospirosis, tuberculosis, enfermedad de Hansen, mononucleosis, varicela, sarampión, paludismo, tripanosomiasis y el tercer trimestre del embarazo, debido a la IgG secretada por la placenta, así como en casos de cirrosis hepática, linfoma y enfermedades autoinmunes. El ELISA posee alta sensibilidad y baja tasa de falsos positivos, sin embargo es costosa y tiene poca reactividad en la sífilis primaria temprana.

Se debe esperar que los laboratorios no específicos se tornen negativos luego del abordaje del caso, pero en ciertos casos, nunca se negativizan y permanecen de esta forma de por vida, todos los pacientes tratados deben monitorearse entre 6 y 12 meses después del abordaje, ya que los que persistan con síntomas neurológicos o en los que se eleven los marcadores deben retratarse y estudiarse por HIV. Los laboratorios específicos no deben usarse en el tamizaje de la enfermedad, ya que se mantendrán positivos siempre, los pacientes de alto riesgo como embarazadas, trabajadores y trabajadoras del sexo o adictos a drogas ilegales deben realizarse laboratorios no específicos al menos una vez al año o en cada embarazo.

Otra opción más costosa es emplear la Reacción en Cadena de Polimerasa para dilucidar casos complicados, empleando ya sea muestras cutáneas o de LCR, la RCP mostró sensibilidad del 95% y especificidad del 100% en muestra de piel y sensibilidad del 50% y especificidad del 100% en muestras de LCR.

Nuevos marcadores para detectar la neurosífilis asintomática en pacientes con HIV se han desarrollado, como por ejemplo la detección de la citocina CXCL13 de los linfocitos B en el LCR, se continúa trabajando para perfeccionar este método, que permitiría encontrar un marcador realmente específico para esta población tan difícil de diagnosticar.

Tratamiento

En cuanto a la terapia antibiótica, esta se mantiene con pocos cambios, siendo el medicamento de elección la Penicilina como primera línea de tratamiento, pudiendo emplearse diferentes fármacos en caso de hipersensibilidad en algunas fases de la patología.

En caso de la Sífilis primaria, se emplea una dosis única de Penicilina G Benzatina 2,4 millones de unidades intramuscular. En personas alérgicas a la penicilina se recomienda el uso de Doxiciclina a dosis de 100 mg cada 12 horas por 14 días, o Tetraciclina a 500 mg cada 6 horas por 14 días o Ceftriaxone 1 gramo intramuscular o intravenoso por día durante 10 a 14 días. Se ha intentado el uso de la Azitromicina a dosis de 2 gramos vía oral en dosis única, pero esta alternativa ha tenido una creciente resistencia.

En la sífilis secundaria se emplea un tratamiento idéntico al ya descrito. En los casos de sífilis latente el tratamiento se debe intensificar, ya que debemos suponer que la bacteria ha migrado hacia los diferentes órganos, por esto en casos de sífilis latente temprana se aplica la dosis usual de Penicilina G benzatina única, pero en caso de sífilis latente tardía se debe extender el tratamiento a tres dosis separadas por una semana. Igual esquema se debe emplear en todas las presentaciones de sífilis terciaria excepto en la Neurosífilis.

En el caso de Neurosífilis confirmada se debe ingresar al paciente para que reciba un régimen de penicilina cristalina G, con dosis diaria de 18 a 24 millones de unidades intravenosas a frecuencia de 3-4 millones de unidades cada 4 horas durante 10 a 14 días, sin embargo, en ocasiones los síntomas psiquiátricos presentados por el paciente no permitirán la administración intravenosa, por lo cual se puede optar por la Penicilina G procaínica a dosis de 2,4 millones intramusculares en dosis única durante el mismo lapso de tiempo que la intravenosa, siempre

debe asociarse a probenecid, un fármaco que normalmente se emplea como uricosúrico, pero que al usarse en conjunto con la penicilina aumenta su vida media, la dosis del probenecid es de 500 mg por vía oral cada 6 horas durante 10 a 14 días.

Todos los casos de sífilis congénita deben ser referidos a un experto, ya que son esquemas complejos y deben ser monitoreados con regularidad por personal calificado.

Es esperable que con el inicio de la terapia antibiótica el paciente curse con fiebre por lapsos de hasta 24 horas, esto debido a la lisis bacteriana libera en la sangre y los tejidos gran cantidad de líquido intracelular con citocinas, las cuales tienen gran capacidad inmunogénica, a este fenómeno se le conoce como reacción de Jarisch-Herxheimer.

Conclusiones

La sífilis es una enfermedad que ha acompañado a la humanidad durante más de 500 años, sin embargo aún hoy en día con todos los avances científicos en el campo de diagnóstico y tratamiento seguimos siendo incapaces de erradicarla, todo esto debido a que depende del comportamiento sexual de las personas y de su percepción de los riesgos asociados a las diferentes patologías que los pueden afectar en casos de mantener relaciones sexuales sin la adecuada protección, la epidemia de sífilis cesó en la edad media, sin embargo en el siglo XX surgió la pandemia del HIV, la cual se ha agravado, ya que los pacientes le han perdido el temor a la condición, ya que las nuevas terapéuticas les permiten vivir por muchos años de forma relativamente asintomática, esto unido a la promiscuidad de ciertos grupos poblacionales, permitieron el resurgimiento de la sífilis con una nueva cara, más difícil de diagnosticar y tratar, ganándose de nuevo su sobrenombre de “la gran imitadora”.

En el caso particular de la Neurosífilis, se trata de un síndrome intrincado y de gran dificultad diagnóstica para el clínico, debido

a la escasez de guías para su manejo, el dilucidar la enfermedad de fondo del individuo se torna más desafiante.

Una vez hecho el diagnóstico, disponemos de claras indicaciones terapéuticas, siempre teniendo en cuenta que la hipersensibilidad a la penicilina es siempre una posibilidad y que requiere de desensibilización si no es posible el uso de fármacos diferentes.

Bibliografía

- Angermüller, M. (2009). Neurosífilis: Caso clínico y revisión bibliográfica. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*. LXVI (587): 95-103.
- Aziz, T. & Holman, R. (2010) The Argyll-Robertson pupil. *American Journal of Medicine*. 123 (2), 120-121.
- Berdasquera C., D., Lazo Á., M., Galindo S., B. & Gala G., A. (2004) Sífilis: pasado y presente. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología*, 42(2).
- Centers for Disease Control and Prevention. (2012?) Syphilis - CDC Fact Sheet. Recuperado de <http://www.cdc.gov/std/syphilis/STDFact-Syphilis.htm>
- Chahine, L., Khoriaty, R., Tomford, W. & Hussain, M. (2011) The changing face of neurosyphilis. *International Journal of Stroke*, 6 (2), 136-143.
- Danoso, A., Urzúa, R., Slachevsky, A. & Silva, C. (2012). Parálisis General Sifilítica: Presentación de 5 Casos. *Revista Médica de Chile*. 140 (5): 625-628.

- García, P., Grassi, B., Fich, F. Salvo, A. & Araya, L. (2011) Diagnóstico de la infección por *Treponema pallidum* en pacientes con sífilis temprana y neurosífilis mediante reacción en cadena de polimerasa. *Revista Chilena de Infectología*, 28 (4) 310-315.
- Ghanem, K. (2010). Neurosyphilis: A Historical Perspective and Review. *CNS Neuroscience and Therapeutics*. 16 (5), 157-168.
- Jalón M., A., San Martín Blanco, A., García R., J., Martín Benito J. , Rodríguez F., O., González A., R., Alvarez M., M., Rodríguez R. L. & Regadera S., F. (2006). Neurosífilis y disfunción vesical. *Archivos Españoles de Urología*. 59 (2), 189-192.
- Jiménez, J., Ladino, L., Uribe, C., Guerra, A., Ciro, J., Hernández, O. & Ochoa, J. (2012) Neurosífilis meningovascular con trombosis de la arteria basilar. *Biomédica*. 32 (1), 7-12.
- LaFond, R., Luckehart, S. (2006) Biological basis of syphilis. *Clinical Microbiology Reviews*. 19 (1), 29-49.
- Longo, D., Fauci, A., Kasper, D., Hauser, S., Jameson, J. & Loscalzo, J. (2012) Harrison: principios de medicina interna. (18a ed.). México: McGraw-Hill.
- Marra, C., Tantalo, L., Maxwell, C., Ho, E., Sahi, S. & Jones, T. (2012) The rapid plasma reagin test cannot replace the venereal disease research laboratory test for neurosyphilis diagnosis. *Sex Trans Dis*. 39 (6), 453-457
- Marra, C., Tantalo, L., Maxwell, C., Sahi, S. & Lukehart, S. (2010) CXCL13 as a cerebrospinal fluid marker for neurosyphilis in HIV-infected patients with syphilis. *Sex Trans Dis*. 37 (5), 283-287.
- Mattei, P., Beajkofsky, T., Gilson, R. & Wisco, O. (2012) Shypilis: a reemerging infection. *American Family Physician*, 86 (5): 433-440.
- Pandey, S. (2011) Magnetic resonance imaging of the spinal cord

in a man with tabes dorsalis. *Journal Spinal Cord Medicine*, 34(6), 609-611.

Pless, M., Kroshinsky, D., LaRocque, R., Buchbinder, B. & Duncan, L. (2010). Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 26-2010. A 54-year-old man with loss of vision and a rash. *The New England Journal of Medicine*. 363 (9), 865-874.

Robertson, A. (1869). On an interesting series of eye symptoms in a case of spinal disease with a remark on the action of the belladone on the iris. *Edinburg Medical Journal*, 14, 696-708.

Rosen, T., Vandergriff, T. & Harting, M. (2009) Antibiotic use in sexually transmissible diseases. *Dermatologic Clinics*, 27 (1), 49-61.

Tucker, J. & Cohen, M. (2011) China's syphilis epidemic: epidemiology, proximate determinants of spread, and control response. *PMC*, 587, 136-143.

Viens, N., Watters, T., Vinson, E. & Brigman, B. (2010). Neuropathic artropathy of the hip as a sequela of undiagnosed tertiary syphilis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 468 (11), 3126-3131.

Zhou, P., Li, K., Lu, H., Qian, Y., Gu, X., Gong, W., Tucker, J. & Cohen, M. (2010) Azythromycin treatment failure among primary and secondary syphilis patients in Shanghai. *Sex Trans Dis*. 37 (11) 726-729.