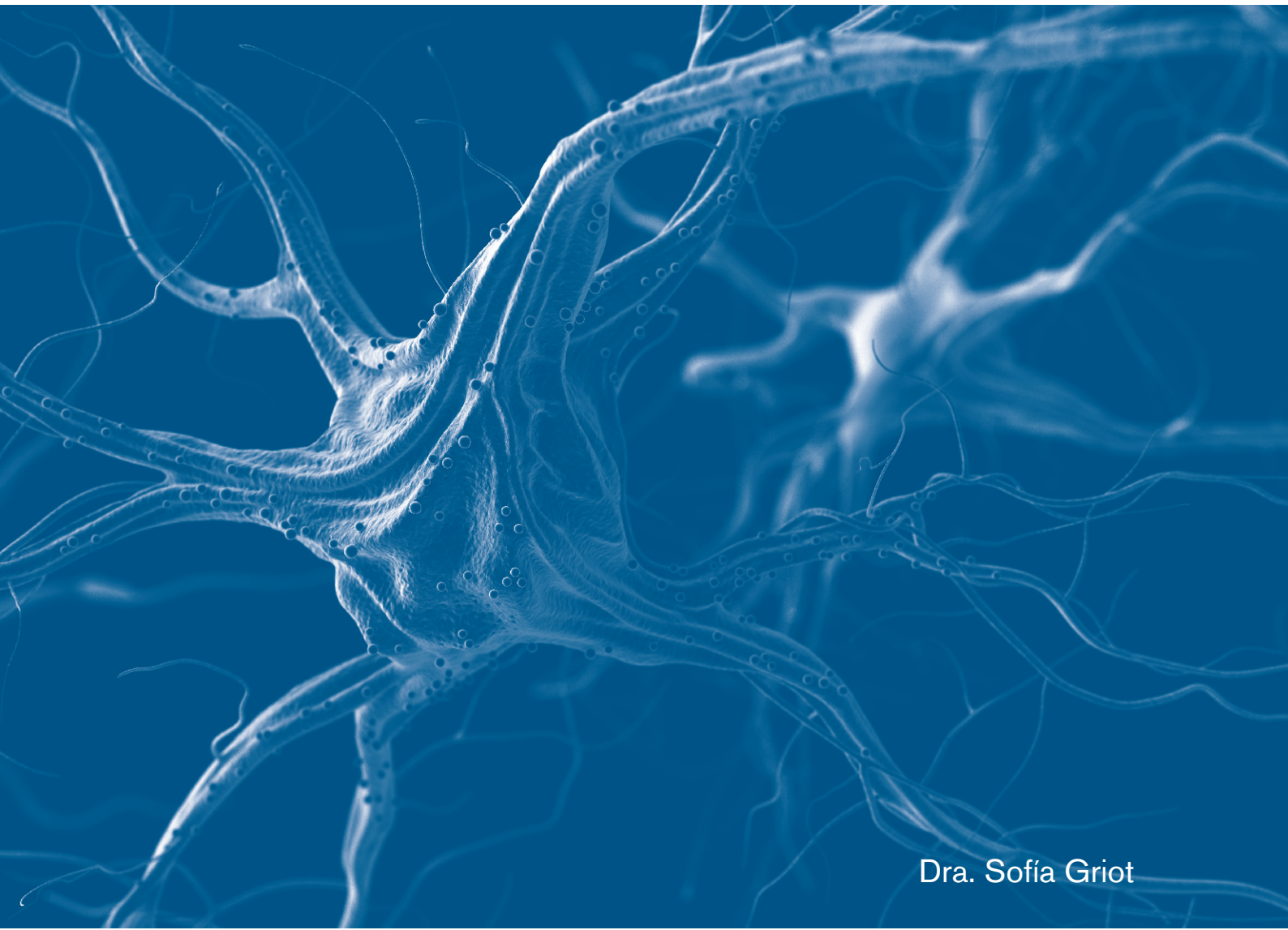


Artículo Comentado:

# Neurosífilis



Dra. Sofía Griot



**Cátedra de  
Enfermedades Infecciosas**

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. Julio Medina

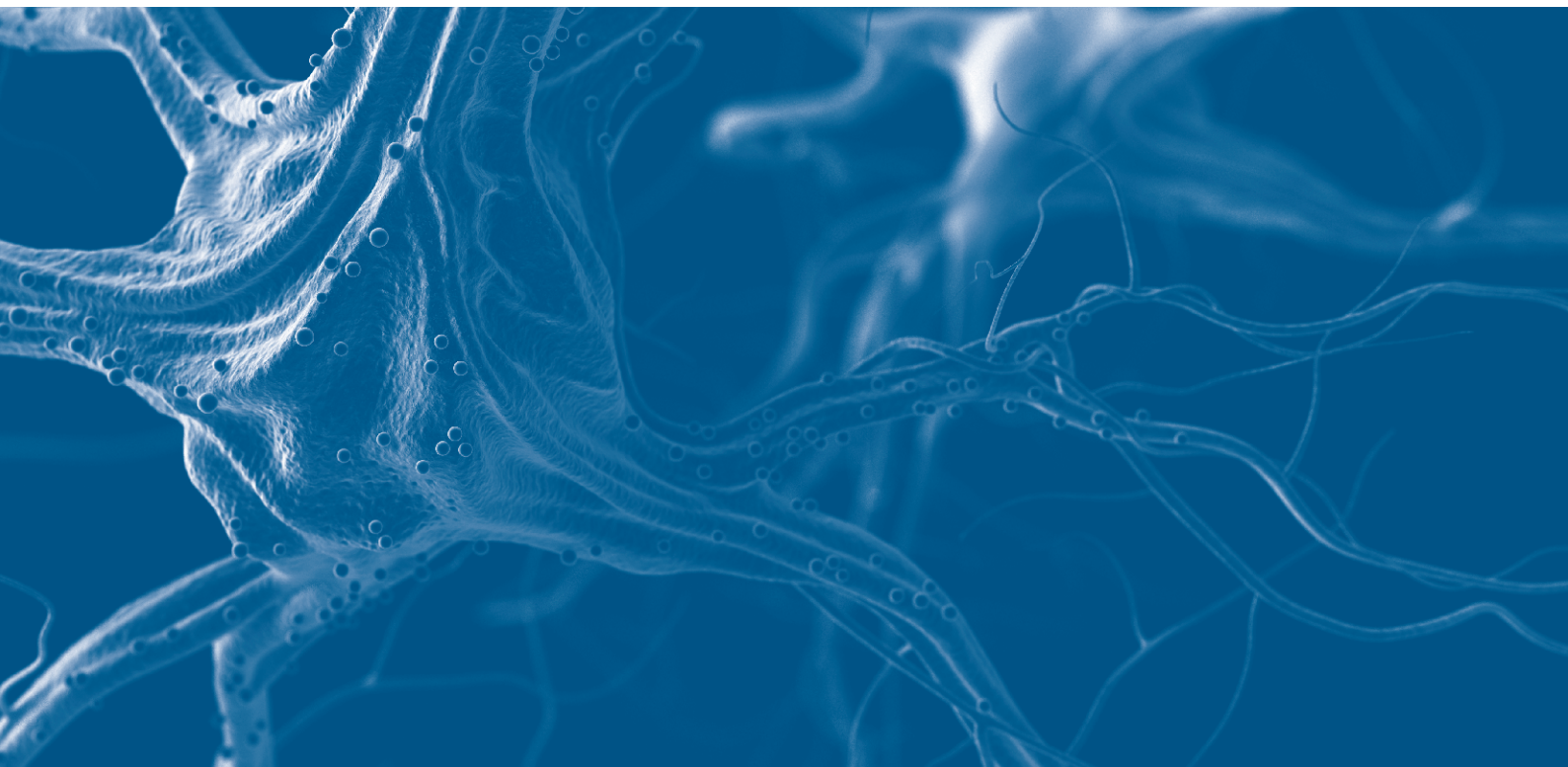
Dra. Sofia Griot

*Asistente de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas*

Artículo Comentado: Neurosyphilis. (N Engl J Med 2019;381:1358-63. DOI: 10.1056/NEJMra1906228)

Revista: New England Journal of Medicine

Factor de Impacto (2018): 70.670



**Fecha de publicación:** 3 de octubre del 2019

**Autor:** Allan H. Ropper MD. Profesor de Neurología en Harvard Medical School y en Raymond D. Adams Master Clinician y Vicepresidente Ejecutivo del Departamento de Neurología en el Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

**Tipo de Artículo:** Revisión

**Título:** Neurosyphilis

Comentarios:

## Introducción

La neurosífilis se define como el resultado clínico de la infección del Sistema Nervioso por *Treponema pallidum*.

Cada vez es menos frecuente, por lo que los clínicos estamos menos entrenados en su reconocimiento.

Su importancia actual radica en el resurgimiento en países de bajos y medianos recursos y en determinadas poblaciones en países desarrollados.

No se analizará el compromiso ocular ni ótico, si bien está relacionado con neurosífilis.

## Epidemiología

Existe un aumento de casos de sífilis primaria y secundaria en Estados Unidos con tasa de 9,5/100000 habitantes/año. En China alcanza 22 /100000 habitantes/año.

La neurosífilis es infrecuente luego de la introducción de la penicilina. Las tasas estimadas en varias series son de 0,47 a 2,1 casos / 100000 habitantes. En Estados Unidos se ha reportado una prevalencia de neurosífilis en 1,8% en personas con sífilis temprana.

La neurosífilis es el doble de frecuente en pacientes con sífilis temprana con infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) que sin infección por VIH.

## Características Clínicas

*Treponema pallidum* invade el Sistema Nervioso en los primeros días de infección.

La neurosífilis se puede clasificar en asintomática o sintomática, y en temprana, si sucede en los primeros 1 a 2 años de la infección, o tardía. La forma tardía incluye la Parálisis general y el Tabes dorsal.

Las personas que viven con VIH pueden desarrollar compromiso neurológico más precoz y tener respuestas incompletas al tratamiento, comparado con las personas sin VIH.

Las características clínicas y de laboratorio de resumen de la Tabla 1.

### Neurosífilis temprana

Se caracteriza generalmente por meningitis asintomática, evidenciada solamente por aumento del recuento de glóbulos blancos en LCR.

Pero puede ser sintomática con cefalea, meningismo, parálisis de pares craneanos, ceguera y sordera.

### Sífilis meningovascular

Es una forma de meningitis que implica vasculitis de pequeños y medianas arterias del Sistema Nervioso Central (SNC).

Determina ataque cerebrovascular y ciertos tipos de mielopatía.

Temporalmente está interpuesta entre la temprana y tardía, generalmente entre 1-10 años.

### Neurosífilis tardía sintomática

Sucede décadas después de la infección.

Antes de la introducción de la penicilina sucedía en el 10-20% de los casos.

Las formas clínicas son la Parálisis general y el Tabes dorsal.

Es debida a la reacción meníngea crónica a la espiroqueta con destrucción del tejido neural adyacente más infartos por compromiso meningovascular.

La Parálisis General determina demencia frontotemporal, diluciones de grandeza, disartria, lenguaje repetitivo. Típicamente se describe como la asociación de psicosis, depresión, cambio de personalidad y demencia.

El Tabes Dorsal determina ataxia en la marcha, signo de Romberg, signo pupilar de Argyll Robertson, marcha tabética por afectación sensi-

bilidad profunda, artropatía tabética, dolor abdominal y en miembros lacerante.

**TABLA 1.** Estadios de neurosífilis según características clínicas y de laboratorio

ESTADÍOS	CLÍNICA	LABORATORIO
<b>TEMPRANA</b>		
Neurosífilis temprana asintomática	Asintomática con desarrollo de pleocitosis semanas luego de infección	VDRL Reactivo en suero y LCR
Meningitis sífilítica	Cefalea, meningismo, fotofobia, parálisis de pares craneanos, confusión, letargia, convulsiones. Síntomas ocurren semanas a meses luego de infección	VDRL Reactivo en suero y LCR, FTA-ABS (TPHA) Reactivo en LCR, GB en LCR 10-400/ $\mu\text{L}$
<b>TEMPRANA O TARDÍA</b>		
Sífilis meningovascular	Ataque cerebrovascular, parálisis de pares craneanos, meningismo, meningomielitis con mielopatía progresiva incluida disfunción esfinteriana	VDRL reactivo en suero y LCR, GB en LCR 5-100/ $\mu\text{L}$
<b>TARDÍA</b>		
Parálisis General	Demencia progresiva, síndromes psiquiátricos, cambios en personalidad, dilusiones maníacas, tremor, disartria (vacilante y repetición silábica), Pupilas de Argyll Robertson en menos de la mitad de los pacientes.	VDRL en suero reactivo en al menos la mitad de los pacientes, VDRL en LCR, reactivo, FTA-ABS en LCR reactivo usualmente, pleocitosis leve y crónica en LCR
Tabes Dorsal	Marcha atáxica, signo de Romberg prominente, dolor lacerante en tronco y miembros, disminución significativa de sensibilidad profunda y propioceptiva, artropatía de Charcot, pupila de Argyll Robertson en casi todos los pacientes, paraparesia de miembros inferiores con arreflexia, disfunción esfinteriana	VDRL en suero posiblemente No reactivo, VDRL en LCR reactivo, FTA-ABS en LCR usualmente reactivo, pleocitosis leve y crónica en LCR



**Tabla 2.** Sensibilidad y Especificidad de los exámenes de Laboratorio de Neurosífilis

Exámen	Sensibilidad (porcentaje)		Especificidad (porcentaje)
	Neurosífilis temprana	Neurosífilis tardía	Neurosífilis tardía sintomática
<b>Test serológicos</b>			
VDRL y RPR séricos	100	50-75	90
VDRL en LCR	75	30-70	100 (si no está contaminada con sangre)
FTA-ABS, TPHA séricos	100	96 aprox	60 aprox
FTA-ABS en LCR	100	99 aprox	50-70 aprox
<b>Citoquímico de LCR</b>			
Recuento de GB > 5-10/ $\mu$ L	100	95	97 aprox

### Diagnóstico de laboratorio de neurosífilis

El diagnóstico de neurosífilis se basa en resultados serológicos anormales en plasma y LCR y en la elevación de recuento de GB en LCR. Pero estos exámenes son imperfectos y no tienen puntos de referencia.

La neurosífilis generalmente se acompaña de pleocitosis en LCR, que disminuye a lo largo de los años, y aumento moderado de proteínas.

Los exámenes serológicos se dividen en no treponémicos (VDRL y RPR) y treponémicos (FTA-ABS y TPHA).

Las pruebas no treponémicas en suero son reactivas en casi todos los casos de neurosífilis, durante y luego de la etapa de sífilis secundaria, pero puede negativizarse en las formas crónicas porque disminuye los niveles con el tiempo, especialmente con el tratamiento.

El VDRL en LCR es altamente específico de neurosífilis, pero su sensibilidad es baja, entre 30-70%.

Si el VDRL en LCR es no reactivo y el cuadro clínico es compatible, se deberían hacer pruebas

treponémicas en LCR. Ya que el diagnóstico de neurosífilis en LCR es muy poco probable con pruebas treponémicas no reactivas en LCR.

Las pruebas treponémicas en suero y LCR permanecen positivas para toda la vida en personas sin tratamiento, pero en LCR pueden negativizarse luego de años tras el tratamiento de sífilis no complicada hasta en 15% de los pacientes.

Un falso positivo de prueba treponémica en LCR debido a contaminación con sangre requiere más de 1000 glóbulos rojos /  $\mu$ L.

Un test treponémico no reactivo en LCR prácticamente excluye el diagnóstico de LCR.

Siempre se debe testear VIH.

### Punción lumbar

Se debe hacer punción lumbar si la serología en suero es reactiva y el cuadro clínico es compatible con neurosífilis.

Se ha sugerido realizar punción lumbar en serie para control de tratamiento. Si no disminuye la pleocitosis a los 6 meses entonces retratar. Otros autores sugieren que, si el RPR en suero

disminuye 4 diluciones o se negativiza, no estaría indicado repetir la punción lumbar de control. El autor del artículo y sus colegas mantienen la conducta de repetir la punción lumbar para el control del tratamiento.

No está claro sobre la punción lumbar de control en meningitis asintomáticas.

### Tratamiento

La penicilina parenteral es el tratamiento de elección para todas las formas de neurosífilis.

En las formas tardías, la penicilina probablemente no mejora el cuadro, pero puede enlentecer o detener la progresión.

En pacientes con alergia, se recomienda el test cutáneo y la desensibilización. Existe evidencia muy limitada sobre el uso de Ceftriaxona, Tetraciclinas o doxiciclinas en neurosífilis.

Se recomienda fuertemente el uso de penicilina parenteral.

En la Tabla 3 se recogen las recomendaciones de tratamiento de guías europeas, británicas y americanas.

**Tabla 3.** Recomendaciones de tratamiento para neurosífilis temprana y tardía

Región geográfica	Guías de Tratamiento
Estados Unidos (CDC)	Penicilina G cristalina acuosa 3-4 millones UI intravenoso cada 4 horas o 18-24 millones UI cada 24 horas en perfusión continua, por 10-14 días; o 2.4 millones UI intramuscular diario más probenecid 500 mg oral 4 veces al día, por 10 a 14 días
Reino Unido	Penicilina G procaína 1,8-2,4 millones UI intramuscular cada 24 horas más probenecid 500 mg oral cada 6 horas, o benzylpenicilina 1,8 a 2,4 gr intravenoso cada 4 horas, por 14 día; asimismo sugerida prednisolona, 40-60mg día por 3 días, empezando 24 horas de la primera dosis de penicilina.
Europa	Benzylpenicilina 3-4 millones UI intravenoso cada 4 horas por 10-14 días (alternativa hay evidencia débil de Ceftriaxona 1-2 gr cada 24 horas por 10-14 días); o penicilina G procaína, 1,2-2,4 millones UI intramuscular cada 24 horas más probenecid, 500 mg oral 4 veces al día, por 10-14 días

### Conclusiones

La neurosífilis persiste, tiene varias formas de presentación clínica, y puede ser detectada por

exámenes de laboratorio. El diagnóstico y el tratamiento, como en la era previa, depende del reconocimiento clínico.



## Cátedra de Enfermedades Infecciosas

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. Julio Medina

**Dirección:** Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela",  
Piso 16. Av. Italia, S/N.

Montevideo, 11600. Uruguay.

**Mail:** [clinfec@fmed.edu.uy](mailto:clinfec@fmed.edu.uy)

**Tel/Fax:** (+598 2) 4876981

**Twitter:** @Infectologia\_uy

**Sitio web:** [www.infectologia.edu.uy](http://www.infectologia.edu.uy)