

# Neurosífilis

## Neurosyphilis

Enrique Steff Hernández Rojas (1,3), Michael Andrés Ariza Varón (2,3)

### RESUMEN

La neurosífilis, causada por la espiroqueta *Treponema pallidum*, con una incidencia de 0,47-2,1 casos por 100 000 habitantes, puede generar neuroinvasión desde etapas tempranas de la infección. Se conoce como “la gran simuladora”, con manifestaciones que incluyen casos asintomáticos, compromisos parenquimatosos (encefálicos o medulares) o afectación meníngea con daño vascular asociado. El diagnóstico se basa principalmente en pruebas treponémicas y no treponémicas, tanto séricas como en líquido cefalorraquídeo (LCR). Aquí Un VDRL positivo es la prueba más específica para el diagnóstico, sin embargo, debido a su limitada sensibilidad, ciertos cambios citoquímicos en un contexto clínico adecuado permiten sospechar la enfermedad. Los pacientes con VIH suponen un reto especial. El tratamiento con penicilina cristalina sigue siendo la primera opción terapéutica a dosis de 3-4 millones de unidades IV cada 4 horas o 24 millones de unidades en infusión continua por 10-14 días. En algunos casos se requiere desensibilización o esquemas alternativos. La reacción de Jarisch-Herxheimer secundaria al tratamiento antibiótico es imprevisible y puede generar graves complicaciones, por lo que se recomienda prednisolona 40-60 mg al día por 3 días, iniciando 24 horas antes de la primera dosis de antibioticoterapia. El seguimiento del LCR suele ser útil y necesario.

PALABRAS CLAVE: neurosífilis; *treponema pallidum*; líquido cefalorraquídeo (DeCS).

### SUMMARY

Neurosyphilis is caused by the spirochete *Treponema pallidum*, with an incidence of 0.47-2.1 cases per 100,000 inhabitants, can generate neuroinvasion from early stages of the infection. It is known as “the great simulator”, with manifestations that include cases asymptomatic, parenchymal compromises (encephalic and / or spinal cord) or meningeal involvement with associated vascular damage. Diagnosis is based primarily on treponemal tests and not treponemal, both serum and cerebrospinal fluid (CSF). Here a positive VDRL is the most specific test for diagnosis, however, having limited sensitivity, certain cytochemical changes in an appropriate clinical context allow suspicion of the disease. HIV patients pose a special challenge. Treatment with Crystalline Penicillin continues being the first therapeutic option at doses of 3-4 million units IV every 4 hours or 24 million units in continuous infusion for 10 to 14 days. In some cases it is required desensitization or alternative regimens. The Jarisch-Herxheimer reaction secondary to Antibiotic treatment is unpredictable and can lead to serious complications. recommends Prednisolone 40-60 mg a day for 3 days, starting 24 hours before the first dose of antibiotic therapy. CSF monitoring is often useful and necessary.

KEYWORDS: neurosyphilis; *treponema pallidum*; cerebrospinal fluid (MeSH).

- (1) Neurólogo, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.
- (2) Residente de III año, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia,
- (3) Grupo de investigación en Neurología de la Universidad Nacional de Colombia (NeuroUnal), Bogotá, Colombia.

## INTRODUCCIÓN

El compromiso del sistema nervioso por sífilis es una de las condiciones más complejas que se enfrentan a diario en el campo de la neuroinfectología, todavía existen debates y discrepancias en aspectos fundamentales como la clasificación de casos, las indicaciones de punción lumbar, los métodos diagnósticos y el tratamiento empírico. Este capítulo pretende hacer claridad acerca de la evidencia actual y los avances recientes en los aspectos más relevantes de esta enfermedad, especialmente en un país en el que continúa siendo un problema de salud pública tan relevante.

## ETIOLOGÍA

La sífilis es una infección transmitida por el *Treponema pallidum subespecie pallidum* (1,2), uno de los cinco géneros de la familia Spirochaetaceae, que son bacterias delgadas, helicoidales, microaerófilas, de 6-20 µm de longitud y 0,10-0,18 µm de diámetro, con un cilindro protoplasmático, una membrana con peptidoglicano y múltiples flagelos (3). Estas bacterias carecen de lipopolisacáridos (LPS), contienen baja proporción de proteínas integrales de membrana, en tanto que las lipoproteínas y los patrones moleculares asociados con patógenos (PAMP) se ubican en la membrana citoplasmática y no en la membrana externa. Todo lo previamente mencionado está diseñado para evadir el sistema inmune (1,3). Asimismo, tienen ADN circular, pero carecen de plásmidos, islas de patogenicidad o puntos de modificación-restricción, lo que limita su capacidad de adquirir DNA externo; esto último explica su baja resistencia a los antibióticos (1).

## EPIDEMIOLOGÍA

La sífilis fue reconocida en Europa por primera vez en el siglo XV, pero se tiene conocimiento de que afecta a la humanidad desde muchos siglos antes (4). En Colombia se ha demostrado su presencia por datación de carbono en restos óseos de más de 5000 años antes de la era moderna (5). Se estiman cerca de 10,5 millones de nuevos casos en el mundo cada año y 36 millones tienen infección activa. Para el 2017 se calculó una incidencia de 9,5/100 000 personas en Estados Unidos y es tan alta como 78,8/100 000 en países como Rusia (6,7).

El 90% de los infectados se encuentra en regiones subdesarrolladas, aunque hay un aumento importante en países del Primer Mundo (1). Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC, por sus siglas en inglés) calculan aproximadamente 28 000 nuevos casos de sífilis primaria y secundaria en los Estados Unidos, con incremento del 81% entre el 2014 y el 2018, de los cuales 86% eran hombres y 42% pacientes

que viven con VIH/SIDA (PVVS); además, se duplicó el número de casos en mujeres (4,8). Colombia tiene regiones con sífilis endémica, con tasas de sífilis congénita de 2,43/1000 nacidos vivos (9). Esta infección en sus inicios mostraba alta letalidad; en la actualidad se cronifica sin tratamiento (8,9).

La neurosífilis, por su parte, se estima en 0,47-2,1 casos por 100 000 habitantes, más frecuentemente en edades medias y pacientes inmunosuprimidos (8,9). Las formas tempranas son más frecuentes que las tardías, especialmente en PVVS (1,4). Los registros en muchos países no son fiables pues no se trata de eventos de notificación obligatoria (10).

## FISIOPATOLOGÍA

La sífilis se adquiere por contacto con microabrasiones en piel y mucosas contaminadas, usualmente por vía sexual; también se puede transmitir por transfusión, trasplante de órgano sólido o verticalmente. Después de ello se disemina vía hematogena y linfática (1,11). La habilidad de este microorganismo para invadir el sistema nervioso central (SNC) está caracterizada desde principios del siglo XX con el test de Wassermann y los estudios de infectividad en conejos, llevados a cabo en 1920 y 1930, que establecieron la relación de los cambios en el líquido cefalorraquídeo (LCR) con la presencia bacteriana (1,2). La invasión ocurre desde etapas tempranas, en el 40% de los pacientes en un plazo de 3-18 meses por la unión de la bacteria a células endoteliales, especialmente si los títulos en sangre son mayores a 1:32 diluciones (2,3,11). Se ha descrito que hay tipos de cadena de treponema asociados con neurosífilis, como el tipo 14 d/f (2,5,10).

Posteriormente a la invasión, los macrófagos, el complemento y la opsonización intentan eliminar la bacteria, en muchos casos exitosamente, mediante una respuesta Th1 consistente en CD4+ e interferón gamma (11). De no lograrse se desencadena el daño del SNC, en particular por actividad humoral mediante aumento de IL-17 y actividad de linfocitos T helper-17. La severidad se asocia con aumento de inmunoglobulinas y migración de linfocitos B estimulados por quimioquinas como CCL19, CCL21, CCL12 y CXCL13/CXCR5, esta última asociada con la agregación de las células B a través de centros ectópicos germinales (12).

## CLÍNICA

La sífilis primaria aparece entre 2-4 semanas desde la infección inicial, se caracteriza por una úlcera no dolorosa (chancro). Posteriormente, en la sífilis secundaria, entre las semanas 4-10, aparecen lesiones dermatológicas palmo-plantares (1,8). Después de un periodo latente, suele haber

afectación del SNC, el corazón, los grandes vasos y los huesos (1). Sin embargo, la neurosífilis puede presentarse en cualquier estadio de la enfermedad (3,4).

En el SNC las manifestaciones son múltiples, por lo que a la sífilis se le ha denominado “la gran simuladora” (13). Un tercio de los pacientes con sífilis no tratada desarrollan neurosífilis; dos años después la probabilidad disminuye a 5%, y al final de los primeros cinco años baja a 1% (1,3). El 30% de los infectados son asintomáticos; quienes tienen manifestaciones desarrollan formas meníngeas o parenquimatosas, y en algunos casos hay mezcla de varios síndromes, rara vez síndromes puros (2,3,8). Las principales características clínicas se mencionan a continuación.

## Neurosífilis meníngea

### Neurosífilis asintomática

Diagnóstico clínico o serológico de sífilis y anormalidades en LCR, pero sin alteraciones neurológicas. Los cambios más comunes incluyen pleocitosis (< 100 células), hiperproteíorraquia (< 100 mg/dL) y Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) reactiva; adicionalmente, incremento de gammaglobulinas y bandas oligoclonales, con glucosa usualmente normal (3,9,13).

El 10-20% de pacientes con sífilis primaria y el 30-70% con sífilis secundaria tienen cambios en LCR (2,13). En el 70% los cambios son transitorios (mejorando primero proteínas y pleocitosis, por último VDRL); el restante 30% progresa a neurosífilis sintomática, más probable en sífilis tardía, si el LCR empeora en el seguimiento, o si hay reinfección (2,9,10).

## Meningitis

La sífilis corresponde al 3% de las meningitis asépticas (8). Suele encontrarse en los primeros años de infección, 10% en sífilis secundaria y 2% en primaria (1,13). Infrecuente en la era preantibiótica, en la actualidad se diagnostica en mayor proporción (2,7). Cursa con un síndrome meníngeo (cefalea, náuseas, emesis, alteración de conciencia, rigidez nuchal) en menos del 10% de los casos; como signo excepcional puede existir hipertensión endocraneana (1,3,7).

Puede manifestarse como hidrocefalia aguda, meningitis del vertex (con focalización frecuente) o meningitis basilar (compromiso de nervios craneales oculomotores, facial, vestibulococlear). También es posible que genere meningomielitis y paquimeningitis hiperplásica con lumbalgia, debilidad y atrofia muscular (2). Se presentan cambios en LCR similares a los pacientes asintomáticos, pero en mayor magnitud (1,10).

## Meningovascular

Con infartos cerebrales y medulares, puede comprometer arterias pequeñas (endarteritis de Nissl) o grandes (arteritis de Heubner) (2). La arteria más afectada es la cerebral media (ACM); puede haber compromiso difuso por vasculitis, en tronco encefálico o síndromes lacunares. También se han descrito aneurismas, hemorragias intracraniales y disecciones carotídeas (11,13). Esta condición es más frecuente ahora que en la era preantibiótica, se presenta en el 25-35% de los casos (2,3,13).

Suele aparecer en menores de 50 años, por lo general seis años a partir de la primoinfección, y se manifiesta con cefalea, insomnio, vértigo y cambios de personalidad días a meses antes del evento agudo (con mayor frecuencia hemiparesia y afasia) (3,13). Los infartos espinales generan síndromes medulares con paraplejía y alteración sensitiva, en muchas ocasiones a nivel torácico (1,4). El tratamiento con alteplasa se ha aplicado de manera segura en estos pacientes (2).

## Síndromes parenquimatosos

En la era preantibiótica correspondían al 50% de todas las neurosífilis, especialmente en hombres. En la actualidad, las formas meníngeas son más frecuentes, en particular en PVVS (1,2).

## Parálisis general progresiva

Meningoencefalitis crónica con predominio frontal y temporal. Representa el 3,6% de los casos de deterioro cognitivo crónico y el 7-11% de los ingresos hospitalarios neuropsiquiátricos en los Estados Unidos y Europa (1,6). Tiene lugar 5-25 años después de la primoinfección, genera cambios psiquiátricos (manía, depresión, psicosis) o deterioro cognitivo mayor. En algunos casos puede observarse una demencia rápidamente progresiva con psicosis, sobre todo en PVVS (13). Pueden encontrarse mioclonías, disartria, temblor de acción, hiperreflexia; hasta el 20% puede tener convulsiones (2,3,4). Se puede resumir con la mnemotecnía PARESES:

**Personality** (paranoia, labilidad emocional, ideas megalomaniacas)

**Affect** (aplanamiento afectivo, apatía)

**Reflex** (hiperreflexia simétrica o asimétrica)

**Eyes** (pupila de Argyll Robertson)

**Sensorial** (ilusiones, alucinaciones)

**Intellect** (alteraciones de la memoria, introspección, juicio)

**Speech** (disartria).

Progresan a afasias, agnosias, apraxias, trastornos de la marcha y signos focales que pueden ser unilaterales (esclerosis cerebral de Lissauer). El tratamiento en fases tempranas puede detener la enfermedad, con recuperación parcial. La condición es fatal en tres años en promedio, con retraso del diagnóstico hasta en el 36% de los pacientes (2,3).

### Tabes dorsal

Proceso desmielinizante de los cordones posteriores de la médula espinal, común en pacientes entre 45 y 60 años, hasta 45 años después de la primoinfección. Los pacientes presentan anomalías pupilares (94%, pupila de Argyll Robertson en 45%), ataxia sensitiva (42-80%), parestesias o dolores lancinantes en miembros inferiores (75%), signo de Romberg o alteración de sensibilidad profunda (50%), alteración esfínterica (30%), crisis viscerales (20%) y atrofia papilar (16%) (1,4,8,11). Puede aparecer compromiso articular, conocido como artropatía neuropática (3,6).

La sífilis también genera meningomielitis sífilítica (paraplejía espástica de Erb) con meningitis crónica fibrótica y compromiso meningovascular espinal. Asimismo, se ha descrito asociación con atrofia muscular progresiva y coinfección con otros agentes que generan mielopatía como HTLV-1, incluso en nuestra población (3,14).

### Otras formas

#### Gomas

Infrecuentes, son lesiones ocupantes de espacio de progresión crónica secundaria a meningoencefalitis por infiltración de linfocitos con endarteritis y necrosis (2,10). Aparecen en las convexidades cerebrales, especialmente en regiones frontoparietales hasta en el 60% de los casos (1,10); puede cursar con hidrocefalia y convulsiones. El citoquímico puede ser normal, pero el 65% tiene VDRL positiva en LCR; podría requerir diagnóstico histológico (2,11). Rara vez se presentan en médula espinal o meninges raquídeas (3).

#### Sífilis ocular

Puede presentarse de manera aislada, cursa con uveítis anterior/posterior con disminución de agudeza visual, dolor ocular y fotofobia, principalmente en PVVS con linfocitos T CD4+ (LTCD4) menores a 200/uL (11). Además, genera neuritis óptica, epiescleritis, vitritis, coriorretinitis, papilitis, atrofia óptica, queratitis intersticial, retinitis, necrosis retiniana y desprendimiento de retina (1,13). En pacientes con sífilis secundaria, la mitad hace compromiso asintomático de cámara anterior (2). Suelen mejorar con el tratamiento; el mal pronóstico depende de la agudeza visual inicial (1,2). El LCR suele ser anormal, sin embargo, el trastorno visual puede progresar después de su normalización (3).

### Otosífilis

Ocurre por osteítis del temporal con destrucción de la cóclea, por vía hematogena o más comúnmente por inflamación y atrofia del VIII nervio craneal (1). Hay pérdida de la agudeza auditiva que puede ser bilateral y asimétrica (11). Se debe sospechar en pacientes con compromiso auditivo con serología positiva. El daño puede ser permanente (2, 11).

### Sífilis congénita

Se ha detectado en aproximadamente el 13% de los nacidos con madres positivas, las manifestaciones tempranas y tardías también se presentan en la infancia (2,3).

### Atípicas

Se han descrito movimientos anormales, parkinsonismo, lesiones similares a enfermedades desmielinizantes como ADEM, encefalitis mesial o esclerosis hipocámpal con epilepsia (7,11).

### VIH/sífilis

La infección primaria por sífilis aumenta el riesgo de contagio por VIH hasta dos veces (6,10,15). Las PVVS pueden tener chancros múltiples, anomalías más frecuentes en LCR con pleocitosis dependiente de LTCD4 y mayor hipogluorraquia, enfermedad neurológica más temprana y mayor probabilidad de persistencia de la infección. Las anomalías del LCR pueden asociarse con la meningoencefalitis viral (3,13).

## DIAGNÓSTICO

Este patógeno no se puede aislar en cultivo, no hay un estándar de oro y es infrecuente la confirmación de esta infección mediante estudios de histopatología. Por tal motivo, son fundamentales las pruebas serológicas y en LCR en un contexto clínico adecuado.

### Serológico

El rendimiento de los test serológicos es bueno, inclusive en PVVS; en la actualidad no existe un consenso global respecto al diagnóstico. Por ejemplo, el CDC sugiere realizar el *screening* inicial con pruebas no treponémicas y posteriormente una treponémica confirmatoria (16), en contraste con el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC, por sus siglas en inglés), que propone la tamización con prueba treponémica y confirmar con otra prueba treponémica de diferentes características (17). Se han propuesto pruebas serológicas combinadas (treponémicas y no treponémicas), con resultados promisorios (18,19).

El VDRL y la Reagina Plasmática Rápida (RPR) son las pruebas serológicas más usadas de tipo no treponémico y detectan anticuerpos para cardiolipinas. Tienen una clara correlación entre sus niveles y la infección activa y tratada, por lo cual aún hoy se emplean día para seguimiento; son sencillas, ampliamente disponibles y económicas (8). Su riesgo de falsos positivos no es despreciable, dado que se pueden presentar en otras condiciones (patologías autoinmunes, embarazo, otras infecciones principalmente por espiroquetas, etc.).

Los títulos muy altos pueden resultar en falsos negativos por el efecto prozona (20). Pacientes con sífilis primaria y terciaria, especialmente las formas más tardías, pueden dar pruebas no treponémicas negativas hasta en un tercio de los casos (21) y un cuarto específicamente para neurosífilis, más aún en formas asintomáticas (22). Además, los PVVS tienen mayor incidencia de falsos negativos (23). Durante el seguimiento serológico en el tratamiento de otras formas de sífilis, la no disminución de cuatro veces en las diluciones con respecto a la prueba inicial sugiere la posibilidad de estudiar el LCR para descartar neurosífilis (24). En algunos pacientes, principalmente PVVS, es posible que las pruebas no treponémicas nunca se normalicen a pesar de un tratamiento óptimo (25).

Todo lo anterior plantea que, idealmente, la tamización debe realizarse con pruebas treponémicas. En varias instituciones a escala nacional se dispone de pruebas rápidas para el diagnóstico de sífilis, las cuales por definición son pruebas treponémicas con sensibilidad y especificidad adecuadas (26). La Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption (FTA-ABS) ha sido la más ampliamente usada, incluso considerada en algunos algoritmos el estándar de oro, si bien ningún paraclínico a la fecha cumple con esta definición en sífilis (27). Los test treponémicos se basan en la detección indiscriminada de anticuerpos IgG e IgM, otras técnicas usadas son la aglutinación de partículas o hemaglutinación (TTPA-TPHA).

### **Análisis del líquido cefalorraquídeo**

Una prueba treponémica positiva, sin antecedente de sífilis previa adecuadamente tratada, en el contexto de un paciente con un cuadro clínico compatible con neurosífilis y sin otras hipótesis diagnósticas más probables, podría ser suficiente para establecer el tratamiento para esta condición. Lo anterior cobra más importancia en aquellos escenarios en los cuales se encuentra contraindicada la punción lumbar.

El papel más importante del análisis del LCR quizá se encuentre en el proceso de diagnóstico diferencial y seguimiento para establecer curación o necesidad de retratamiento, así como la necesidad de excluir una neurosífilis concomitante con un compromiso terciario con

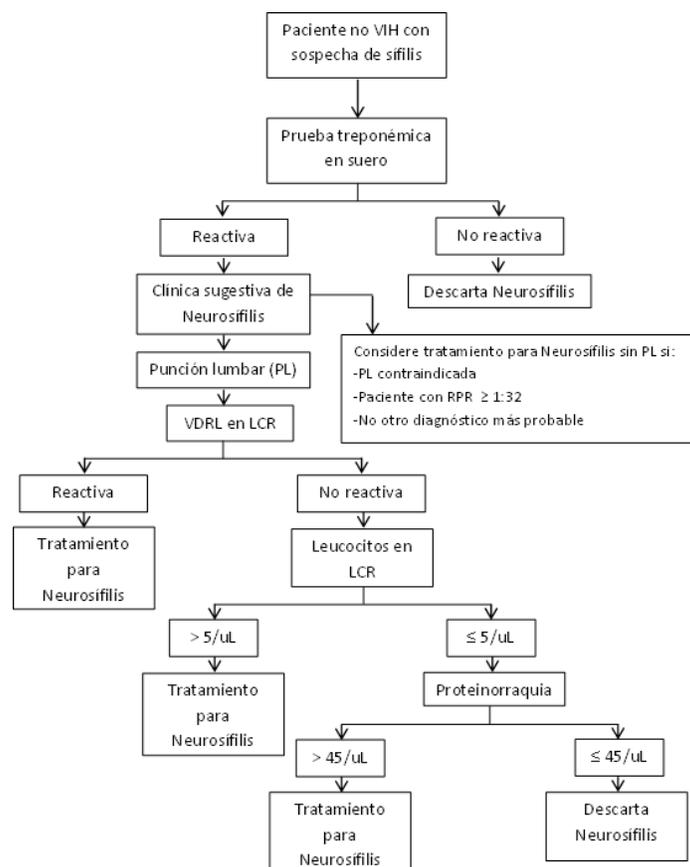
afectación de otros órganos, una otosífilis o una sífilis ocular. Puede ser útil en la falla del tratamiento (no adecuado descenso en pruebas no treponémicas serológicas), en otras formas de sífilis o en sospecha de neurosífilis asintomática, específicamente en PVVS, sobre todo en pacientes con serología RPR  $\geq 1:32$ , LTCD4  $\leq 350$ /uL, ARN viral detectable en plasma o aquellos sin terapia antiretroviral (TARV) (28).

Las características del LCR son pleocitosis linfocítica con hiperproteínoorraquia. Las formas tempranas muestran una mayor presencia de leucocitos y proteínas. Estos hallazgos en PVVS son de más difícil interpretación. La pleocitosis por VIH es menos probable en individuos con TARV, carga viral indetectable o un conteo de LTCD4 menor de 200 uL (29). Un VDRL en LCR positivo es confirmatorio de neurosífilis; no obstante, la sensibilidad de la prueba (30-70%) no es tan buena como su especificidad, por lo que una prueba negativa no permite excluir el diagnóstico (2). Los falsos positivos del VDRL en LCR suelen presentarse ante una importante presencia de sangre en el líquido (30).

No se recomienda emplear el RPR en LCR en lugar del VDRL, presenta más falsos positivos y es menos confiable (31). El FTA-ABS en LCR cuenta con una sensibilidad muy alta, pero una especificidad baja, dado que puede resultar positiva no por una producción intratecal de anticuerpos IgG, sino por transferencia pasiva a través de la barrera hematoencefálica (32). A pesar de esto, continúa siendo una herramienta útil sugerida en algunos algoritmos, especialmente en PVVS y cuándo con anterioridad ya otros parámetros no permiten llegar al diagnóstico. En pacientes con baja sospecha de neurosífilis y VDRL en LCR no reactivo, un FTA-ABS en LCR negativo podría excluir el diagnóstico de manera definitiva, no siendo así en quienes se tiene una alta sospecha clínica (33).

En otros hallazgos en LCR, se puede encontrar la presencia de bandas oligoclonales y la síntesis aumentada de IgG. Con respecto a este último parámetro, se han propuesto también índices que buscan comparar los niveles de producción en suero versus líquido, teniendo en cuenta que una mera positividad en LCR puede no ser diagnóstica por la transferencia pasiva ya expuesta (8). Los estudios a través de PCR en LCR, a pesar de realizarse en un líquido con cambios francamente inflamatorios, muestran una sensibilidad baja (34). CXCL13, una quemoquina presente en el LCR de pacientes con neurosífilis, parece ser otro parámetro promisorio, particularmente en PVVS (35). Infortunadamente, la mayoría de estos últimos métodos de análisis no se encuentra disponible en nuestro medio.

Con base en lo expuesto se recomiendan los siguientes algoritmos diagnósticos: (Algoritmos I y II)



Algoritmo I. Adaptado de Christina M. Marra (45)

## Neuroimagen

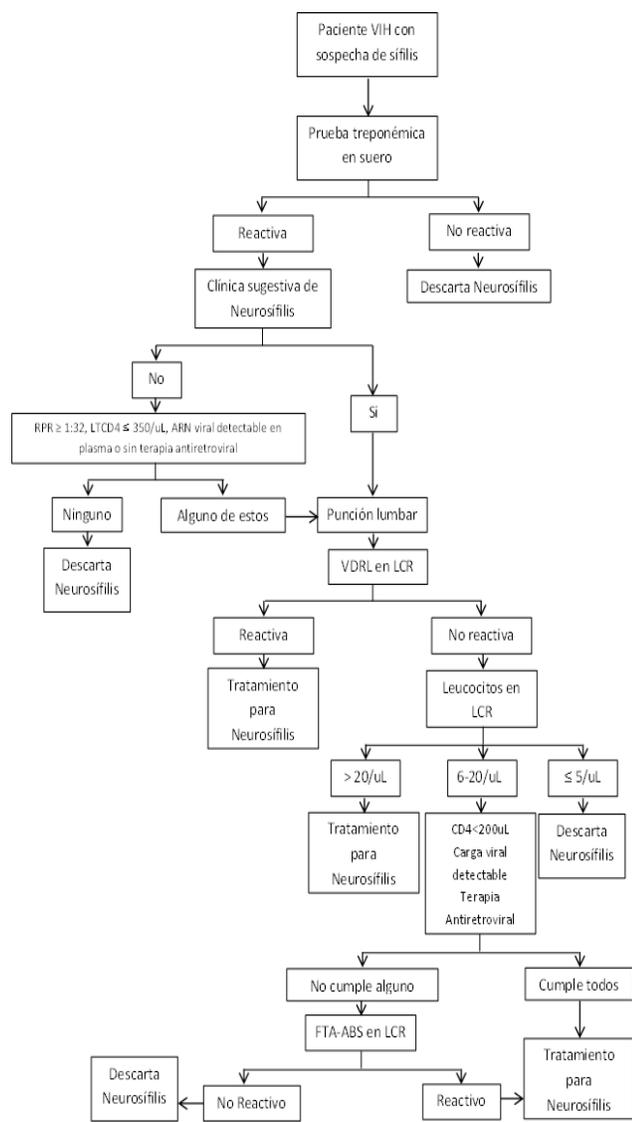
Algunos hallazgos neurorradiológicos, en imágenes por TAC y resonancia, si bien inespecíficos, en un escenario clínico adecuado y dependiendo del estadio de la sífilis pueden aportar al diagnóstico y descartar otros diferenciales (22): realce meníngeo, gomas (16), ACV, hidrocefalia, atrofia, mielitis, periostitis y osteítis. Se pueden encontrar alteraciones además en sustancia blanca, pares craneales, raíces espinales y cóclea, entre otros.

## TRATAMIENTO

En el contexto de un uso racional de antibióticos y la bien conocida sensibilidad del *Treponema pallidum* a la penicilina, se favorece esta terapia como manejo de primera línea en neurosífilis, sea PVVS o no, así como en otosífilis y sífilis ocular. El tratamiento de elección es penicilina G cristalina, 3-4 millones de unidades IV cada 4 horas, o 24 millones de unidades en infusión continua por 10-14 días, seguido o no de una dosis semanal por 3 semanas de 2,4 millones de unidades IM de penicilina G benzatínica (36).

La ceftriaxona (37) y la doxiciclina (38) son alternativas con evidencia limitada en personas con alergia a la penicilina, con la salvedad de que algunos autores recomiendan la desensibilización antes que usar otros antibióticos (6). Otro escenario para la desensibilización a la penicilina es en el que se confirma una genuina alergia a este antibiótico y no se dispone de otras opciones farmacológicas (39). Cuando se compara la penicilina con la ceftriaxona, no es posible concluir que un tratamiento sea superior al otro (40). En la tabla 1 se resumen los esquemas terapéuticos disponibles (41).

La reacción de Jarisch-Herxheimer es una respuesta inmunológica transitoria, que suele presentarse dentro del primer día del inicio del tratamiento antibiótico para enfermedades causadas por espiroquetas, aunque se ha descrito con otro tipo de infecciones. Los síntomas más comunes son fiebre, escalofríos, mialgias y lesiones cutáneas, que pueden manejarse con antiinflamatorios y cuidados generales (42). Se presenta con mayor frecuencia relacionada con formas tempranas de la sífilis, no obstante, dado el riesgo de complicaciones neurológicas severas (estado epiléptico, ACV,



**Algoritmo II Adaptado de Christina M. Marra (45)**

manía y psicosis, entre otras), inclusive en cuadros terciarios, se puede considerar un régimen de prednisolona 40-60 mg al día por 3 días, iniciando 24 horas antes de la primera dosis de la antibioticoterapia seleccionada (43).

**Tabla 1 Tratamiento de neurosífilis. Fuente: Autores.**

**Tratamiento recomendado**

**De elección**

1. Penicilina G cristalina: 3-4 millones de unidades IV cada 4 horas o 24 millones de unidades en infusión continua por 10-14 días
2. Penicilina g procaínica: 2,4 millones IM diaria + probenecid 500 mg 4 veces al día VO, por 10-14 días

**Alternativas**

1. Ceftriaxona 2gr IV o IM una vez al día por 14 días
2. Doxiciclina 200 mg 2 veces al día VO por 21-28 días

Si no se normalizan los leucocitos en LCR seis meses después del tratamiento, no se negativiza o disminuye cuatro veces con respecto a los títulos iniciales el VDRL en el LCR al año, se recomienda tratar nuevamente. Otros criterios para retratamiento son el aumento de los leucocitos o el incremento en cuatro veces las diluciones del VDRL en LCR en cualquier punción lumbar de control, o la no normalización de todos los parámetros del LCR dos años después de la terapia inicial (44,45), aunque la hiperproteíorraquia podría persistir de manera indefinida. Durante el seguimiento, la adecuada reducción del RPR plasmático podría predecir la normalización de los parámetros en el LCR y plantear la no realización de nuevas punciones lumbares (45).

**CONCLUSIÓN**

La neurosífilis, una vieja conocida, es una enfermedad retadora, que continúa siendo todo un desafío. Si bien es deber del neurólogo apropiarse de su diagnóstico y manejo, debe realizarse una adecuada tamización desde los primeros niveles de atención. Es fundamental la consolidación de algoritmos claros que guíen la práctica clínica de forma certera y efectiva, en una condición potencialmente curable que aún tiene mucho por esclarecer.

**Conflicto de interés**

No se informó ningún conflicto de intereses potencial relevante para este artículo.

**REFERENCIAS**

1. Salazar JC. Cap. 12 Neurosyphilis. En: García-Monco JC. CNS infections. A clinical approach. Springer; 2014. p. 227-53.
2. Marra CM. Cap. 38 Neurosyphilis. En: Scheld WM, Marra CM, Whitley RJ. Infections of the central nervous system. 4a ed. Filadelfia: Wolters Kluwer Health; 2014. p. 659-73.
3. Ropper AH, Samuels MA. Adams and Victor's principles of neurology. 10a ed. Mc-Graw Hill; 2017. p. 723-8.
4. Ghanem KG, Ram S, Rice PA. The modern epidemic of

- syphilis. *N Engl J Med.* 2020;382(9):845-54. doi: 10.1056/NEJMra1901593.
5. Burgos JD, Correal-Urrego G, Arregocés C. Treponematosi en restos óseos precerámicos de Colombia. *Rev Acad Colomb Cienc* 1994;19(73): 237-41.
  6. Ropper AH. Neurosyphilis. *N Engl J Med.* 2019;381(14):1358-63. doi: 10.1056/NEJMra1906228.
  7. Skalnaya A, Fominykh V, Ivashchenko R, Averchenkov D, Grazhdantseva L, Frigo N, et al. Neurosyphilis in the modern era: Literature review and case series. *J Clin Neurosci.* 2019;69:67-73. doi: 10.1016/j.jocn.2019.08.033.
  8. Halperin JJ. Neuroborreliosis and neurosyphilis. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2018;24(5, Neuroinfectious disease):1439-58. doi: 10.1212/CON.0000000000000645.
  9. Galindo J, Mier JF, Miranda CA, Rivas JC. Neurosífilis: un problema antiguo que no pierde actualidad. *Rev Colomb Psiquiat.* 2017;46(S1): 69-76. doi: 10.1016/j.rcp.2017.05.002.
  10. Antezana AO, Antezana AN, Teran CG. Neurosífilis. *Gac Med Bol.* 2017;40(1):56-8.
  11. Gonzalez H, Koralnik IJ, Marra CM. Neurosyphilis. *Semin Neurol.* 2019;39(4):448-55. doi:11. 10.1055/s-0039-1688942.
  12. Yu Q, Cheng Y, Wang Y, Wang C, Lu H, Guan Z, et al. Aberrant humoral immune responses in neurosyphilis: CXCL13/CXCR5 play a pivotal role for B-cell recruitment to the cerebrospinal fluid. *J Infect Dis.* 2017;216(5):534-44. doi: 10.1093/infdis/jix233.
  13. Westover MB, DeCros E, Awad K, Bianchi M. *Neurología de bolsillo. 2.a ed.* Filadelfia: Kluwer Health; 2017.
  14. Enriquez-Ruan P, Navarro CE, Ariza-Varón M, Calderon-Castro AP. Myelopathy secondary to human T-lymphotropic virus and Treponema pallidum infection: case report. *Spinal Cord Ser Cases.* 2019;5(1):93. 14. doi: 10.1038/s41394-019-0238-0.
  15. Hobbs E, Vera JH, Marks M, Barritt AW, Ridha BH, Lawrence D. Neurosyphilis in patients with HIV. *Pract Neurol.* 2018; 18(3):211-8. doi: 10.1136/practneurol-2017-001754.
  16. Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015;64(RR-03):1-137.
  17. Tong ML, Lin LR, Liu LL, Zhang HL, Huang SJ, Chen YY, et al. Analysis of 3 algorithms for syphilis serodiagnosis and implications for clinical management. *Clin Infect Dis.* 2014;58(8):1116-24. doi: 10.1093/cid/ciu087.
  18. Causer LM, Kaldor JM, Conway DP, Leslie DE, Denham I, Karapanagiotidis T, et al. An evaluation of a novel dual treponemal/nontreponemal point-of-care test for syphilis as a tool to distinguish active from past treated infection. *Clin Infect Dis.* 2015;61(2):184-91. doi: 10.1093/cid/civ243.
  19. Marks M, Yin YP, Chen XS, Castro A, Causer L, Guy R, et al. Metaanalysis of the performance of a combined treponemal and nontreponemal rapid diagnostic test for syphilis and yaws. *Clin Infect Dis.* 2016;63(5):627-33. doi: 10.1093/cid/ciw348.
  20. Liu LL, Lin LR, Tong ML, Zhang HL, Huang SJ, Chen YY, et al. Incidence and risk factors for the prozone phenomenon in serologic testing for syphilis in a large cohort. *Clin Infect Dis.* 2014;59(3):384-9. doi: 10.1093/cid/ciu325.
  21. Creggan I, Bauer HM, Samuel MC, Klausner J, Liska S, Bolan G. An evaluation of the relative sensitivities of the venereal disease research laboratory test and the Treponemal-particle agglutination test among patients diagnosed with primary syphilis. *Sex Transm Dis.* 2007;34(12):1016-8.
  22. Gookin K, Shapshak P, Verma A. *The spectrum of neuro-AIDS disorders. Pathophysiology, diagnosis, and treatment.* Washington D. C.: ASM Press; 2008.
  23. Hernández-Aguado I, Bolumar F, Moreno R, Pardo FJ, Torres N, Belda J, Espacio A. False-positive tests for syphilis associated with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus infection among intravenous drug abusers. *Valencian Study Group on HIV Epidemiology. Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1998;17(11):784-7. doi: 10.1007/s100960050186.
  24. Ghanem KG, Workowski KA. Management of adult syphilis. *Clin Infect Dis.* 2011;53 Suppl 3:S110-28. doi: 10.1093/cid/cir701.
  25. Ghanem KG, Erbeding EJ, Wiener ZS, Rompalo AM. Serological response to syphilis treatment in HIV-positive and HIV-negative patients attending sexually transmitted diseases clinics. *Sex Transm Infect.* 2007;83(2):97-101. doi: 10.1136/sti.2006.021402.
  26. World Health Organization (WHO). *The use of rapid syphilis test.* Ginebra: WHO; 2007.
  27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Discordant results from reverse sequence syphilis screening-five laboratories, United States, 2006-2010.* *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60(5):133-7.
  28. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbeding EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Lumbar puncture in HIV-infected patients with syphilis and no neurologic symptoms [published correction appears in *Clin Infect Dis.* 2009;48(10):1491]. *Clin Infect Dis.* 2009;48(6):816-21. doi: 10.1086/597096.
  29. Marra CM, Maxwell CL, Collier AC, Robertson KR, Imrie A. Interpreting cerebrospinal fluid pelocytosis in HIV in the era of potent antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis.* 2007;7:37. doi: 10.1186/1471-2334-7-37.
  30. Izzat NN, Bartruff JK, Glicksman JM, Holder WR, Knox JM. Validity of the VDRL test on cerebrospinal fluid contaminated by blood. *Br J Vener Dis.* 1971;47(3):162-4. doi: 10.1136/sti.47.3.162.
  31. Marra CM, Tantaló LC, Maxwell CL, Ho EL, Sahi SK, Jones T. The rapid plasma reagin test cannot replace the venereal disease research laboratory test for neurosyphilis diagnosis. *Sex Transm Dis.* 2012;39(6):453-7. doi: 10.1097/OLQ.0b013e31824b1cde.
  32. Jaffe HW, Larsen SA, Peters M, Jove DF, Lopez B, Schroeter AL. Tests for treponemal antibody in CSF. *Arch Intern Med.* 1978;138:252-5.
  33. Harding AS, Ghanem KG. The performance of cerebrospinal fluid treponemal-specific antibody tests in neurosyphilis: a systematic review. *Sex Transm Dis.* 2012;39(4):291-7. doi: 10.1097/OLQ.0b013e31824c0e62.
  34. Vanhaecke C, Grange P, Benhaddou N, Blanche P, Salmon D, Parize P, et al. Clinical and biological characteristics of 40 patients with neurosyphilis and evaluation of treponema pallidum nested polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid samples. *Clin Infect Dis.* 2016;63(9):1180-6. doi: 10.1093/cid/ciw499.
  35. Dersch R, Hottenrott T, Senel M, Lehmsiek V, Tumani H, Rauer S, Stich O. The chemokine CXCL13 is elevated in the cerebrospinal fluid of patients with neurosyphilis. *Fluids Barriers CNS.* 2015;12:12. doi: 10.1186/s12987-015-0008-8.
  36. Li C, Wang SJ, Tang GC, Liu LT, Chen GX. Neuroimaging findings of cerebral syphilitic gamma. *Exp Ther Med.* 2019;18(6):4185-92. doi: 10.3892/etm.2019.8089.
  37. Marra CM, Boutin P, McArthur JC, Hurwitz S, Simpson PA, Haslett JA, et al. A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin G as treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis.* 2000;30(3):540-4. doi: 10.1086/313725.
  38. Yim CW, Flynn NM, Fitzgerald FT. Penetration of oral doxycycline into the cerebrospinal fluid of patients with latent or neurosyphilis. *Antimicrob Agents Chemother.*

- 1985;28(2):347-8. doi: 10.1128/aac.28.2.347.
39. Nasr I, Chua I, Alam S, Rotiroti G, Blanca M, Lukawska J. Penicillin allergy diagnosis and desensitization. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2014;75(7):C98-100, C102. doi: 10.12968/hmed.2014.75.sup7.e98.
40. Buitrago-García D, Martí-Carvajal AJ, Jimenez A, Conterno LO, Pardo R. Antibiotic therapy for adults with neurosyphilis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;5(5):CD011399. doi: 10.1002/14651858.CD011399.pub2.
41. García-Moncó JC, editor. *CNS infections: A clinical approach*. Springer; 2014.
42. Belum GR, Belum VR, Chaitanya Arudra SK, Reddy BS. The Jarisch-Herxheimer reaction: revisited. *Travel Med Infect Dis*. 2013;11(4):231-7. doi: 10.1016/j.tmaid.2013.04.001.
43. Kingston M, French P, Higgins S, McQuillan O, Sukthankar A, Stott C, et al. UK national guidelines on the management of syphilis 2015. *Int J STD AIDS*. 2016;27(6):421-46. doi: 10.1177/0956462415624059.
44. Marra CM. Neurosífilis. *UpToDate*.2020;1-21. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/neurosyphilis/print?source=Out%20of%20date%20-%20zh-Hans>.
45. Marra CM, Maxwell CL, Tantaló LC, Sahi SK, Lukehart SA. Normalization of serum rapid plasma reagin titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment of neurosyphilis. *Clin Infect Dis*. 2008;47(7):893-9. doi: 10.1086/591534.