

Neurosífilis: Descripción de una serie de casos y revisión de la literatura en España

Neurosyphilis: Description of a series of cases and review of the literature in Spain

Paula Hernández Calvo¹, Vega Albares Vicente², Montserrat Alonso-Sardón³, Virginia Velasco-Tirado⁴, Catalina del Mar Lorenzo Mateos⁵, Beatriz Rodríguez-Alonso⁶, Santiago Muñoz Criado⁷, Ana María Blázquez de Castro⁷, Josué Pendones Ulerio⁷, Juan Luis Muñoz Bellido⁸, Moncef Belhassen-García⁹

¹ Servicio de Microbiología y Parasitología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA). Salamanca.

² Universidad de Salamanca. Salamanca.

³ Área de Medicina Preventiva y Salud Pública. Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales de la Universidad de Salamanca (CIETUS). Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Universidad de Salamanca. Salamanca.

⁴ Servicio de Dermatología. CAUSA. CIETUS. IBSAL. Salamanca.

⁵ Servicio de Medicina Interna. CAUSA. Salamanca.

⁶ Servicio de Medicina Interna. CAUSA. CIETUS. IBSAL. Salamanca.

⁷ Servicio de Microbiología y Parasitología. CAUSA. Salamanca.

⁸ Servicio de Microbiología y Parasitología. CAUSA. CIETUS. IBSAL. Departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico de la Universidad de Salamanca. CSIC. Universidad de Salamanca. Salamanca.

⁹ Servicio de Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Infecciosas. CAUSA. CIETUS. IBSAL. Universidad de Salamanca. Salamanca.

ABSTRACT

Introduction: Neurosyphilis occurs at any stage of development. Most cases are asymptomatic, although they may present different symptomatology. Its incidence seems to have increased. Diagnosis requires the study of cerebrospinal fluid (CSF), together with clinical and serological findings. The treatment of choice is still Penicillin G sodium.

Methods: Work in two phases i) review of neurosyphilis cases from the University Hospital of Salamanca (HUS) between 2004 and 2021. ii) Systematic review using the PRISMA method of neurosyphilis series published in Spain from 1990-2021.

Results: 34 HUS patients were analyzed. 85.3% were men with an average age of 53 years. 50% were HIV+. Headache was the most common symptom. In a systematic review, a total of 121 cases were analyzed, of which 92.4% of the patients were men between 35 and 50 years old. Furthermore, 87.1% of the subjects were men who had sex with men and 71.6% were HIV+. The treatment most frequently used in patients was Penicillin G.

Discussion: A change is observed in the clinical pattern, with asymptomatic and early forms becoming more frequent compared to late ones. Half of the patients with suspected neurosyphilis present VDRL positivity in the CSF, the rest of the patients were diagnosed by clinical symptoms and RPR titers. The treatment used coincides with clinical guidelines.

Keywords: Neurosyphilis, *Treponema pallidum*, Human Immunodeficiency Virus (HIV), Spain, Epidemiology.

RESUMEN

Introducción: La neurosífilis se produce en cualquier momento evolutivo. La mayoría de casos son asintomáticos, aunque pueden presentar diferente sintomatología. Su incidencia parece que ha aumentado. El diagnóstico precisa del estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR), junto con la clínica y la serología. El tratamiento de elección sigue siendo la Penicilina G sódica.

Métodos: Trabajo en dos fases i) revisión de casos de neurosífilis del Hospital Universitario de Salamanca (HUS) entre 2004 y 2021. ii) Revisión sistemática mediante el método PRISMA de las series de neurosífilis publicadas en España desde 1990-2021.

Resultados: Se analizaron 34 pacientes del HUS. El 85,3% eran hombres con una media de edad de 53 años. El 50% eran VIH+. La cefalea fue el síntoma más frecuente. En revisión sistemática, se analizaron un total de 121 casos, de los cuales un 92,4% de los pacientes eran hombres de entre 35 y 50 años. Además, un 87,1% de los sujetos eran hombres que mantenían sexo con hombres y un 71,6% eran VIH+. El tratamiento empleado con mayor frecuencia en los pacientes fue la Penicilina G.

Discusión: Se observa un cambio en el patrón clínico, siendo cada vez más frecuentes las formas asintomáticas y tempranas respecto a las tardías. La mitad de los pacientes con sospecha de neurosífilis presenta positividad de VDRL en el LCR, en el resto de los pacientes fueron diagnosticados por la clínica y títulos de RPR. El tratamiento empleado coincide con las guías clínicas.

Palabras clave: Neurosífilis, *Treponema pallidum*, Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), España, Epidemiología.

INTRODUCCIÓN

La sífilis es una infección sistémica de curso crónico producida por la bacteria *Treponema pallidum* subespecie *pallidum*, que ha acompañado al hombre durante la historia. Es una de las grandes simuladoras, ya que las manifestaciones clínicas que presenta son amplias e inespecíficas, confundiendo en muchas ocasiones con otras entidades¹. La transmisión habitual es mediante contacto sexual, aunque no se puede olvidar la transmisión vertical². Su importancia ha ido oscilando a lo largo de los siglos, teniendo un descenso considerable tras el

descubrimiento de la penicilina y volviendo a presentar un repunte tras el inicio de la pandemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)¹. En 2016, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó en 6 millones el número de nuevos casos anuales, con unas tasas de 160 casos por 100.000 varones de entre 15 a 49 años y una tasa de 170 cada 100.000 mujeres³. En España, las tasas de incidencia también han aumentado. En el año 2019 se notificaron 5.822 nuevos casos, lo que supone una tasa de 13,29 casos por 100.000 habitantes,

siendo varones el 88,7% de los casos notificados. La neuroinfección por *T. pallidum* se origina con la invasión del líquido cefalorraquídeo (LCR), que se puede producir durante la primoinfección (días-semanas), por lo que no debería considerarse, en exclusiva, como una manifestación tardía de sífilis⁴. Se puede presentar con diversos síntomas de la esfera psiquiátrico-neurológica, desde pérdidas de memoria y cambios de comportamiento hasta manía, depresión o psicosis. En estadios finales, es frecuente la progresión hacia la demencia, con mayor riesgo de síndromes convulsivos, además de anomalías pupilares e hipotonía facial. Numerosos estudios sugieren que la coinfección con el VIH acelera el curso de la sífilis^{4,5,7}, desarrollándose de forma más precoz y con mayor gravedad meningitis y meningovascularitis, sobre todo en aquellos pacientes con un recuento de linfocitos-T CD4 ≤ 350 células/mL¹. En la era preantibiótica, llegaban a desarrollar neurosífilis aproximadamente el 25% de los pacientes con sífilis⁵. Actualmente, con el uso de la penicilina, las formas de neurosífilis más frecuentes son las tempranas⁶.

Para el diagnóstico de neurosífilis son fundamentales la clínica, las pruebas serológicas y los análisis del LCR. Para poder conocer la afectación del SNC es necesario realizar un examen del LCR, en el que encontraremos pleocitosis (>5 leucocitos/ μ L), aumento de la concentración de proteínas (>45 mg/dL) y/o reactividad en pruebas microbiológicas. Se distinguen dos tipos de pruebas serológicas para el diagnóstico de sífilis: las reagínicas o no treponémicas, muy sensibles, pero no totalmente específicas, (prueba de investigación de laboratorio de enfermedad venérea (VDRL), prueba reagina plasmática rápida (RPR) y las treponémicas (prueba de aglutinación de partículas para el *Treponema pallidum* (TPPA), absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-ABS) IgG EIA). No todas las pruebas son igualmente aptas para el diagnóstico de neurosífilis, ya que las pruebas reagínicas, que de manera habitual son extremadamente sensibles, pueden ser falsamente negativas en casos de neurosífilis. El diagnóstico de neurosífilis, una vez se tiene la sospecha clínica, se confirma por tanto con la reactividad de pruebas microbiológicas como el VDRL, considerándose ésta específica de neurosífilis. Sin embargo, por lo referido anteriormente un resultado no reactivo no descarta el diagnóstico, ya que puede presentarse como un falso negativo hasta en el 70% de los pacientes con neurosífilis. En pacientes con sospecha de neurosífilis sin infección por el VIH y con VDRL en LCR no reactivo, un recuento de linfocitos $> 5/\mu$ L o una concentración de proteínas > 45 mg/dL son diagnósticos de neuroinfección. Otros marcadores típicos son la pleocitosis y la proteinorraquia, aunque no son específicos de la neurosífilis.

En la actualidad, las técnicas de biología molecular pueden ser una herramienta útil para el diagnóstico en sífilis primaria y secundaria, si bien no todos los tipos de muestra se comportan igual, y en el caso de la neurosífilis, y debido a la baja sensibilidad de la reacción en cadena de la polimerasa en el líquido cefalorraquídeo, no se recomiendan.

El tratamiento habitual es la Penicilina G cristalina acuosa 18-24 millones UI/24h intravenosa (i.v.), con administración de 3-4 millones UI/4h o infusión continua i.v., durante 10-14 días⁶. Debido al aumento de la incidencia de sífilis en los últimos años y a que las manifestaciones clínicas de la neurosífilis son inespecíficas y similares a otros cuadros, lo que retrasa el diagnóstico, consideremos fundamental conocer el estado de esta infección en las diferentes áreas geográficas de España, así como conocer las características clínico-epidemiológicas

de los mismos. El objetivo de este estudio es, primero, analizar los casos de nuestro centro hospitalario y, en segundo lugar, realizar una revisión sistemática de las series de neurosífilis publicadas en nuestro país para evaluar el patrón clínico-epidemiológico y su evolución a lo largo de los años.

MÉTODOS

Este trabajo se divide en dos partes:

1. Estudio retrospectivo de los casos con diagnóstico de neurosífilis del Hospital Universitario de Salamanca entre 2004 y 2021.
2. Revisión sistemática de las series de casos y/o series de neurosífilis publicadas en España siguiendo la metodología PRISMA del año 2020.⁷

En primer lugar, para realizar el estudio retrospectivo de los casos con diagnóstico de neurosífilis del Hospital Universitario de Salamanca se llevó a cabo un análisis clínico y epidemiológico de los pacientes que habían tenido un resultado positivo en la prueba del VDRL en el líquido cefalorraquídeo. Se recogieron los siguientes ítems: sexo, fecha de nacimiento, área de residencia, actividad laboral, fecha de realización de la punción lumbar y diagnóstico final del proceso diagnóstico. También se recogieron los antecedentes personales de los pacientes, si tenían diagnóstico de sífilis previa, en caso afirmativo, fecha de su diagnóstico y si fue correctamente tratada, antecedentes de estudio sugerente de neurosífilis previo, y en caso afirmativo el número de especialidades por las que pasó, número de enfermedades crónicas, tratamientos crónicos, si se encuentran en un estado de inmunosupresión y el motivo de esta. En las pruebas complementarias, se analizaron las pruebas diagnósticas de sífilis y neurosífilis, estudios microbiológicos de coinfección con VIH, hepatitis B y hepatitis C (VIH Ag-Ac, HBsAg, HBsAc, HbCac, anti-VHC) y enfermedades pasadas (anticuerpos frente a citomegalovirus, *Toxoplasma spp* y virus de Epstein-Barr), las características del LCR y las pruebas de imagen, en caso de haberse realizado. Por último, si se realizó un tratamiento adecuado y las características de éste, la respuesta al mismo, y el seguimiento posterior en caso de haberse realizado.

En segundo lugar, para realizar la revisión sistemática de los casos de neurosífilis publicados en España, se llevó a cabo una búsqueda en las siguientes bases de datos: Medline, PubMed, Web of Science y Cochrane. Se incluyeron aquellas revisiones de casos de pacientes diagnosticados de neurosífilis en hospitales de España publicadas desde 1990 hasta la actualidad, como se muestra en la tabla 2. La última consulta se realizó el 31 de mayo de 2022. Los estudios tenían que tener recogidos al menos 3 datos de los siguientes: sexo, edad, relaciones sexuales, serología de VIH, Carga VIH, linfocitos CD4, sintomatología y VDRL en LCR. Se excluyeron aquellos artículos duplicados y no elegibles. Además, se realizó una búsqueda del resto de revisiones bibliográficas publicadas en el resto del mundo, para así realizar una comparación con nuestro país, encontrándose únicamente resultados en países asiáticos y latinoamericanos.

RESULTADOS

La revisión de casos que llevamos a cabo en el Hospital Universitario de Salamanca entre 2004 y 2021 arrojó los siguientes resultados: se

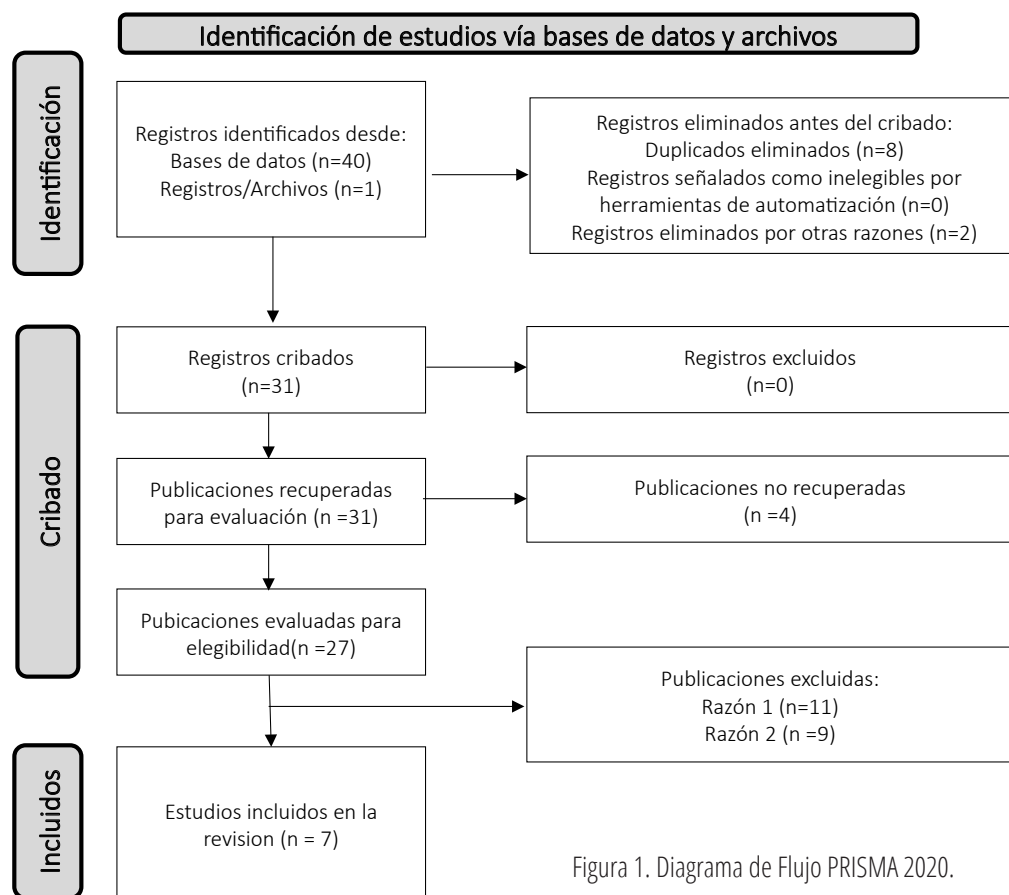


Figura 1. Diagrama de Flujo PRISMA 2020.

solicitó estudio de neurolúes a 308 pacientes diagnosticados de sífilis. Se diagnosticó de neurosífilis a un total de 34 pacientes, todos ellos con enzimmunoanálisis (EIA) positivo en LCR. Las características de los pacientes se recogen en la Tabla 1. La edad de estos pacientes oscilaba entre 24 y 70 años, con una mediana de edad de 53 años. El 85,3% de los pacientes fueron varones. El 50% de los mismos en los que se conocía si padecían VIH presentaron una coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), siendo más habitual esta coinfección en los hombres (94,2%). Las coinfecciones en el momento del diagnóstico de neurolúes con el virus de la hepatitis C (VHC) fueron del 8,8%, en cambio no existió ninguna coinfección con el virus de la hepatitis B (VHB) aunque el 44,1% presentaron anticuerpos positivos (HBcAc). En cuanto a las infecciones pasadas un 8,8% había tenido toxoplasmosis, un 64,7% infección por el virus de Epstein-Barr y un 70,6% infección por citomegalovirus. En la mayoría de los pacientes, el diagnóstico de sífilis y neurosífilis fue simultáneo. Solo 2 pacientes (5,9%) habían sido diagnosticados de sífilis previamente. Uno de ellos había sido correctamente tratado, y del otro no se pudo obtener esta información. El 31,6% de los pacientes no presentaban síntomas neurológicos al diagnóstico. De los sintomáticos, la cefalea fue el síntoma más frecuente (84,6%), seguido de confusión (15,4%) y alteraciones de la memoria (7,7%). Todos los pacientes presentaron EIA en suero positivo. Sobre las características del LCR, lo más destacable es que no presentaba alteraciones en 8 pacientes y era patológico en 18. En el resto de casos no se realizó o bien no está recogido en la historia clínica. De los 18 pacientes con alteraciones en el LCR, 10 de ellos presentaban proteinorraquia aislada, 5 proteinorraquia y pleocitosis y 3 pleocitosis aislada; 14 de estos 18 pacientes eran VIH+. Respecto a las pruebas de imagen, se realizó una Tomografía Com-

putarizada cerebral (TC) al 67,6% de los pacientes, obteniéndose un resultado patológico en el 8,7% de los realizados (atrofia supra e infratentorial y un quiste aracnoideo). En cambio, la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) cerebral se realizó a 5 pacientes, siendo patológicas 3 RMN de las realizadas (quiste aracnoideo y alteraciones en 3 focos inespecíficos). Estas pruebas nos ayudan a conocer la afectación neurológica de los pacientes, así como la evolución de la enfermedad.

Con respecto al tratamiento conocemos datos de 24 pacientes. En estos, la Penicilina G sódica, 24 millones de unidades/24 h durante 14 días fue la empleada en el 70,8% de los casos. Además, en el 95,8% de éstos la respuesta clínica al tratamiento fue adecuada.

Se realizó seguimiento a 30 (88,2%) pacientes, observándose una disminución de los títulos a una cuarta parte en el 56,67% de los analizados. De los 13 que no se obtuvo una disminución de los títulos 8 (61,54%) son VIH. Nuestro estudio no muestra una recuperación más lenta de los niveles RPR en suero en los pacientes VIH positivos. El seguimiento en nuestro centro se realizó mediante títulos RPR en suero, no realizándose ninguna punción lumbar de seguimiento. Ningún paciente falleció por la neurolúes.

En cuanto a la revisión sistemática llevada a cabo de las series de casos de neurosífilis publicadas en España, la búsqueda arrojó un total de 41 trabajos. De todos ellos se seleccionaron un total de 7 artículos (Figura 1). Todos los artículos incluidos en nuestra revisión fueron estudios descriptivos retrospectivos (Tabla 2). Se revisaron un total de 121 casos de pacientes con neurosífilis (Tabla 3). La mayoría de los pacientes eran hombres (92,4%). De los pacientes estudiados la ma-

| Características de los pacientes | N |
|---|--------------|
| Edad, mediana DE, años | 53,12 |
| Sexo (varón) | 85,3% |
| Antecedente de lúes | 5,9% |
| Factores de riesgo | |
| VIH | 50% |
| VHC | 8,8% |
| Corticoesteroides | 8,8% |
| Neoplasias | 2,9% |
| Enfermedad inflamatoria intestinal | 2,9% |
| Enfermedad tuberculosa latente | 2,9% |
| Principales manifestaciones clínicas | |
| Asintomático | 26,4% |
| Tabes dorsal | 0% |
| Cefalea | 84,6% |
| Confusión | 15,4% |
| Alteraciones de la memoria | 7,7% |
| Afectación Ocular | 5,9% |
| Cardiaca (HTA, insuficiencia cardiaca, estenosis aórtica) | 8,8% |
| Fiebre | 2,9% |
| Diagnóstico | |
| Serológico (EIA y RPR en LCR) | 100% y 88,2% |
| Radiológico (TC o RM patológico) | 14,6% |
| Tratamiento y respuesta | |
| Penicilina | 70,8% |
| Tratamiento desconocido | 29,2% |
| Respuesta favorable | 95,8% |

Tabla 1. Principales características clínico-epidemiológicas de los pacientes con neurosífilis del Hospital Universitario de Salamanca.

DE: desviación estándar.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

VHC: virus de la hepatitis C.

HTA: hipertensión arterial.

EIA: enzimoimmunoensayo.

RPR: reagina plasmática rápida.

LCR: líquido cefalorraquídeo.

TC: tomografía computarizada.

RM: resonancia magnética.

Tabla 2. Estudios incluidos en la revisión sistemática

| Artículo | Nivel de evidencia | Lugar estudio | Período de revisión |
|--|--------------------|-------------------|---------------------|
| Menaya Macías RG, <i>et al.</i> ⁸ | III | Badajoz | 1990-2014 |
| Fustà-Novell X, <i>et al.</i> ⁹ | III | Barcelona | 2012-2016 |
| Hernández Betancor MA, <i>et al.</i> ¹⁰ | III | Gran Canaria | 2007-2015 |
| Villar-Quiles RN, Porta-Etessam J, <i>et al.</i> ¹¹ | III | Madrid | 2008-2015 |
| Gállego-Lezáun C, <i>et al.</i> ¹² | III | Palma de Mallorca | 2005-2013 |
| Ibáñez de Gauna López de Robles A, <i>et al.</i> ¹³ | III | Vitoria | 2009-2012 |
| Albares Vicente V, <i>et al.</i> | III | Salamanca | 2007-2021 |

Tabla 3. Principales características clínico-epidemiológicas de las series españolas de neurosífilis.

| Artículo | Menaya Macías RG, et al. (8) | Fustà-Novell X, et al. (9) | Hernández Betancor MA, et al. (10) | Villar-Quiles RN, et al. (11) | Gállego-Lezáun C, et al. (12) | Ibáñez de Gauna López de Robles A, et al. (13) | Albares Vicente V, et al. |
|--------------------------|------------------------------|--------------------------------------|--|---|-------------------------------|--|--|
| Nº de casos neurosífilis | 13 | 1 | 33 | 28 | 7 | 5 | 34 |
| Hombres | 12 | 1 | 33 | 25 | 7 | 4 | 29 |
| Edad media | SD | 36 | SD | 53 | SD | 4 > 65 años 1 < 35 años | 45 |
| Relaciones sexuales | 10 HSH | 1 HSH | SD | SD | 5 HSH | 5 HSH | SD |
| VIH | 7 | 1 | 25 | 14 | 5 | 4 | 17 |
| Carga VIH | SD | 1.350.000 | SD | SD | SD | SD | SD |
| CD4 | SD | 250 | SD | Asint: 404,8 ± 268,95 Sint: 100,75 ± 24,17 | 422 | SD | SD |
| Asintomáticos | 11 | 0 | SD | 11 | SD | 2 | 6 |
| Afectación ocular | 2 | 1 | SD | 6 | SD | 0 | 2 |
| Síntomas neuróticos | 3 | 1 | SD | 6 | SD | 3 | 11 |
| VDRL + en LCR | SD | 1 | SD | 14 | SD | 5 | 30 |
| Tratamiento | SD | Penicilina G acuosa 24MU iv 15 días. | Bencilpenicilina acuosa iv. +/- ceftriaxona En alérgicos doxiciclina. | Penicilina G en dosis de 12 a 24MU/día al menos 10 días | SD | Penicilina G acuosa 2.4MU iv 15 días. | Penicilina G en dosis de 25MU/día 14 días. |

SD: Sin Datos; HSH: Hombres que tienen sexo con hombres; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; CD4: linfocitos CD4; VDRL: ;LCR: líquido cefalorraquídeo; MU: millones de unidades; iv: intravenosa; Asint: asintomático; Sint: sintomático.

yor incidencia de esta infección se encontraba en el rango de edad comprendido entre 35 y 50 años. Un 87,1% de los sujetos eran hombres que mantenían sexo con hombres (HSH) y un 71,6% estaban infectados por VIH. En cuanto a la sintomatología producida por esta enfermedad un 24,8% de los pacientes se encontraban asintomáticos. El resto de los pacientes presentaban síntomas neurológicos característicos (sífilis meníngea, meningovascular, parálisis general progresiva y tabes dorsal).

En cuanto a la afectación ocular entendida como la presencia de uveítis anterior, intermedia, posterior o panuveítis, epiescleritis/escleritis, queratitis, vitritis, coriorretinitis, neuropatía óptica, neurorretinitis o gomas en el nervio óptico no explicables por otra etiología, un 38,8% de los pacientes presentaron alguna de estas manifestaciones. Por último, la positividad de la prueba de VDRL en líquido cefalorraquídeo fue de un 84,5% mientras que el resto de los pacientes fueron diagnosticados por FTA-ABS y clínica neurológica compatible. El tratamiento empleado con mayor frecuencia en los pacientes fue la Penicilina G cristalina acuosa 18-24 millones U/día i.v. Por último, los artículos revisados en nuestro estudio, no describen ni la mortalidad ni las recidivas.

DISCUSIÓN

Presentamos los resultados de las series de neurosífilis publicadas en nuestro país en los últimos años. Resulta llamativo el escaso número de publicaciones, a pesar de que se trata de una patología grave, en el contexto de un aumento de incidencia de la sífilis^{14,15,16}. De hecho, la incidencia de neurosífilis es difícil de cuantificar, ya que no disponemos de un sistema de vigilancia sistemático ni específico para la misma. Pero sí que se ha podido observar un cambio en el patrón de presentación clínica, siendo cada vez más frecuentes las formas tempranas y asintomáticas y menos frecuentes las tardías.

El perfil predominante de los pacientes con neurosífilis en España, pese a la diversidad de áreas geográficas, es de varones jóvenes de entre 35 y 50 años con coinfección por el VIH. Predominan los pacientes asintomáticos, con un 46,2%, seguidos de aquellos que presentan sintomatología neurológica (36,9%), especialmente los que presentan sífilis meníngea, siendo sus principales manifestaciones cefalea, náuseas, vómitos y rigidez de nuca, crisis convulsivas, confusión-delirio, afasia, hidrocefalia o arteritis de pequeños vasos.

En nuestro estudio, el perfil predominante de nuestros pacientes con neurosífilis se asimila a los descritos en la literatura disponible, siendo éste de varones jóvenes de entre 35 y 54 años con coinfección por el VIH, algo mayor a la media de edad de los pacientes con sífilis en España. Asimismo, el 50% de los pacientes presentaban coinfección con el VIH. Este porcentaje algo menor a los encontrados se sitúa en el margen inferior del intervalo observados en las series de neurosífilis españolas más recientes, ya que dos series se sitúan en cifras similares (50%¹¹, 53,9%⁸) mientras otras dos se sitúan en cifras netamente superiores (75,8%¹⁰, 80%¹³). En correlación con la bibliografía más reciente, en nuestro estudio es más común la presentación asintomática y como neurosífilis temprana, siendo el síntoma más comúnmente presentado la cefalea. Nuestra serie incluye dos casos de neurosífilis ocular, ninguno de ellos VIH+, una presentación menos frecuente que en el resto de series españolas. En nuestra serie todos los pacientes presentaron una prueba treponémica en suero positiva y la mitad presentaron títulos mayores o iguales a 1/32 en la prueba no treponémica. A pesar de que en el 95,8% la respuesta clínica al tratamiento es favorable, únicamente el 56,7% de los pacientes reflejaron una disminución de los títulos. Nuestro estudio no demuestra una recuperación más lenta de los niveles RPR en suero en los pacientes VIH positivos. El seguimiento, por tanto, a pesar de las recomendaciones de realización de punción lumbar a los 6 meses del tratamiento, en nuestro caso se realizó únicamente con el seguimiento de los títulos RPR en suero. En la literatura disponible se observa que el descenso de los títulos de RPR 4 veces por debajo del basal se relaciona con una posterior normalización de la celularidad del LCR. En nuestra serie la totalidad de los pacientes presentan positividad en el enzimoanálisis para VIH. Además, los títulos de RPR en el líquido cefalorraquídeo fueron positivos en la práctica totalidad de los casos (85,3%), al igual que en otras series publicadas en España^{9,11,13}. En las restantes el diagnóstico se realizó por la positividad del RPR^{8,10,12}. Todos los pacientes de las series analizadas son tratados con penicilina en diferentes presentaciones. En las series recogidas no se suele realizar un análisis posterior del LCR, a pesar de las recomendaciones de las guías. Por último, encontramos 111 casos de neurosífilis en series de países asiáticos y latinoamericanos: Chile¹⁷, Perú¹⁸, Colombia¹⁹ e Indonesia²⁰. Si las comparamos con las series españolas, encontramos similitudes en cuanto al sexo, con predominio de varones (91,5%), aunque la media de edad fue superior y la tasa de coinfección VIH (66,6%) fue algo inferior en los pacientes de otros países. La diferencia más llamativa radica en la mayor prevalencia de afectación neurológica fuera de España (88,2%), que podría explicarse por un acceso al sistema sanitario más deficitario, lo que conlleva un importante retraso diagnóstico. La afectación ocular fue menor que en nuestro país (10,5%) y la positividad de VDRL en LCR (84,8%) similar a la encontrada en España

En conclusión, los pacientes diagnosticados de neurosífilis en los últimos 15 años en nuestro centro son fundamentalmente varones VIH positivo entre 35 y 54 años, con un perfil similar a las series españolas. La presentación clínica más común fue la neurosífilis temprana y la presentación asintomática. Debido al impacto de esta entidad consideramos que sería deseable un sistema de recogida y vigilancia de casos de neurosífilis, ya que la gran mayoría de los casos diagnosticados en nuestro país están correctamente recogidos y no se realiza un seguimiento adecuado.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

Los autores de esta publicación no recibieron financiación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización del presente trabajo se han cumplido las normas éticas del Comité de Investigación y de la Declaración de Helsinki de 1975.

REFERENCIAS

- Carrada-Bravo T. Síndromes neuropsiquiátricos causados por *Treponema pallidum*. *Rev Chil Neuro-psiquiatr*. 2015;53(3):175-186.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Syphilis and congenital syphilis in Europe – A review of epidemiological trends (2007–2018) and options for response. Stockholm: ECDC; 2019.
- World Health Organization. Report on global sexually transmitted infection surveillance 2018. Geneva: WHO; 2018.
- Lukeheart SA. Sífilis. En: Kasper D, Fauci A, Stephen H, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison. Principios de Medicina Interna. 20 ed. México: McGraw Hill; 2018. p. 1279-1286.
- Galindo J, Mier JF, Miranda CA, Rivas JC. Neurosífilis: un problema antiguo que no pierde actualidad. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2017;46 (Suppl 1):69–76.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Syphilis. En: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2020.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372:n71.
- Menaya Macías RG, Rodríguez Vidigal FF, Muñoz-Sanz A. Neurosífilis, ¿un problema emergente? *Med Clin (Barc)*. 2017;148(1):46-7.
- Fustá-Novell X, Morgado-Carrasco D, Barreiro-Capurro A, Manzardo C, Alsina-Gibert M, Miembros del Grupo de Trabajo de Infecciones de Transmisión Sexual del Hospital Clínic de Barcelona, et al. Sífilis maligna, una presentación de sífilis a tener en cuenta. *Actas Dermosifiliogr* 2019;110(3):232-7.
- Hernández Betancor MA. Sífilis en el área sur de Gran Canaria (análisis de 5 años). Epidemiología, diagnóstico y prevención. Tesis doctoral. Las Palmas de Gran Canaria: Universidad de Las Palmas de Gran Canaria; 2015. <http://hdl.handle.net/10553/18433>
- Villar-Quiles RN, Porta-Etessam J. Neurosífilis en el siglo XXI: estudio descriptivo en un hospital terciario de Madrid. *Rev Neurol*. 2016; 63(09): 393-402.
- Gállego-Lezáun C, Arrizabalaga Asenjo M, González-Moreno J, Ferullo I, Teslev A, Fernández-Vaca V, et al. Sífilis en hombres que tienen sexo con hombres: una alarma para la detección de infección por VIH. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106(9):740-5.
- Ibáñez de Gauna López de Robles, S, Cantera Sáez de Argandoña, P, Tarabini Castellani, L, Garro Núñez, J, Cabrejas Ugartondo, et al. Neurosífilis: análisis de un periodo de 5 años. *Rev Clin Esp*. 2013;213(Espec Congr):175.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Syphilis and congenital syphilis in Europe – A review of epidemiological trends (2007–2018) and options for response. Stockholm: ECDC; 2019.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Syphilis. En: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2020.
- Unidad de vigilancia de VIH, ITS y hepatitis B y C. Vigilancia epidemiológica de las infecciones de transmisión sexual, 2019. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III/ Plan Nacional sobre el Sida, Dirección General de Salud Pública; 2021.
- Rivera Enzo, Codjambassis Ludwig, Cabello Francisco. Neurosífilis: estudio de 19 casos en Valparaíso, Chile. *Rev. chil. neuro-psiquiatr*; 40(3): 253-257.
- De la Cruz W. Incidencia, características clínicas y tratamiento de la neurosífilis en el Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión", Callao, Perú. 1997-2007 [Trabajo de Investigación]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2008.
- Uribe CS, Arana A, Borrego C, Cornejo W. Estudio clínico y serológico de 22 pacientes con sífilis del sistema nervioso central. *Acta Med Colomb* 1985; 10: 125-9.
- O. Wibisono, I. Idrus, K. Djawad, Sífilis maligna: revisión sistemática de los casos publicados entre los años 2014-2018, *Actas Dermosifiliográficas*, Volume 112, Issue 8, Pages 725-734, 2021.