Revista Atalaya Medica nº 15 / 2019
Pág. 62-66

Original entregado 14/04/2019 Aceptado 30/05/2019

SÍFILIS TARDÍA

Dra. Elena Lambán Ibor[1] / Dra. Carmen Vallejo Rodríguez[1] / Dra. Pilar Martín Fortea[1] / Dra. Ana Marcén Miravete[2]
[1] Facultativo Especialista Adjunto Medicina Interna. Hospital Ernest Lluch, Calatayud
[2] Facultativo Especialista Adjunto Cardiología. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

RESUMEN

La sífilis es una infección sistémica, de transmisión sexual y vertical, causada por *Treponema pallidum*, que sin tratamiento evoluciona hacia la cronicidad. Revisamos la sífilis tardía a propósito de un caso de insuficiencia aórtica severa y neurolúes. En esta fase, la enfermedad puede mantenerse asintomática (latencia tardía), cursar con afectación cardiovascular o de otros órganos; la neurosífilis puede presentarse en cualquier etapa. Es importante conocer las pautas diagnósticas y de seguimiento para asegurar la efectividad del tratamiento y resolución de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE

Sífilis. Sífilis terciaria. Sífilis cardiovascular. Neurosífilis

ABSTRACT

Syphilis is a systemic infection, with sexual and vertical transmission, caused by *Treponema pallidum*, which evolves toward chronicity without treatment. We reviewed late syphilis based on a case of severe aortic insufficiency and neurosyphilis. In this phase, disease may remain asymptomatic (late latent syphilis), cause cardiovascular or other organs disease; neurosyphilis can occur at any stage. Knowing diagnostic and follow-up guidelines is important to ensure the effectiveness of treatment and resolution of the disease.

KEY WORDS

Syphilis. Tertiary syphilis. Cardiovascular Syphilis. Neurosyphilis

INTRODUCCIÓN

La sífilis es una infección sistémica causada por *Treponema pallidum*, que sin tratamiento evoluciona hacia la cronicidad, cursando con periodos sintomáticos generalmente cortos, separados por periodos de latencia de duración variable.

La sífilis primaria se caracteriza por la presencia de una úlcera no dolorosa (pueden ser múltiples en VIH) y adenopatías en el sitio de inoculación. La sífilis secundaria coincide con una fase de espiroquetemia a las 3-6 semanas de la infección, y su expresión más característica es un exantema no pruriginoso con afectación palmo-plantar. En la sífilis latente el paciente se encuentra asintomático[1].

Desde un punto vista cronológico distinguimos sífilis precoz, en el primer año después de la infección (incluye sífilis primaria, secundaria y latente precoz), y sífilis tardía, si el contagio se produjo hace más de un año o es de tiempo indeterminado. En la fase latente tardía no hay clínica pero sí reactividad serológica; su infectividad es muy reducida, pero estos pacientes requieren tratamientos de mayor duración. Un 30-40% de los casos no tratados pueden desarrollar sífilis terciaria, que puede ser mucocutánea (gomas), cardiovascular o neurológica (neurosífilis), si bien esta última puede aparecer en cualquier periodo[1].

Presentamos el caso de un paciente que permite revisar la sífilis tardía y destacar la importancia de la historia clínica y la monitorización del tratamiento.

CASO CLÍNICO

Varón de 49 años con antecedentes de tabaquismo y consumo ocasional de alcohol. Ingresa en

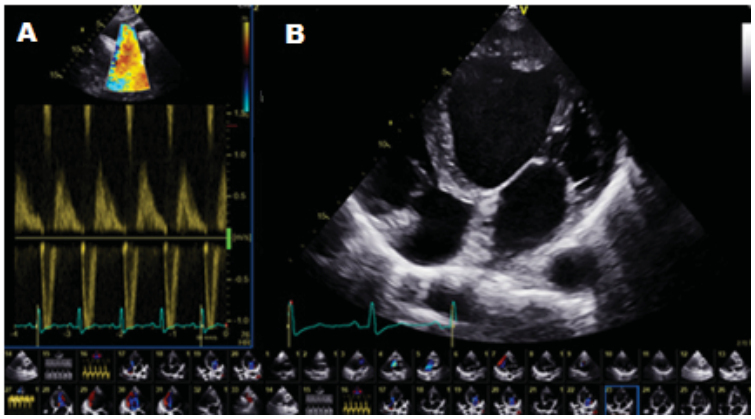

Fig. 1. Imágenes de ecocardiograma transtorácico. A) Imagen desde acceso supraesternal donde se visualiza inversión del flujo pandiastólico en aorta torácica descendente, signo de insuficiencia aórtica severa. B) Plano apical de cuatro cámaras en el que se observa dilatación severa del ventrículo izquierdo.

Medicina Interna por un primer episodio de insuficiencia cardiaca descompensada, con electrocardiograma (ECG) que muestra un ritmo sinusal con frecuencia cardiaca normal y signos de sobrecarga ventricular izquierda y ecocardiograma transtorácico (ETT) con ventrículo izquierdo dilatado y fracción de eyección ligeramente deprimida (FEVI 48%), insuficiencia mitral ligera e insuficiencia aórtica severa, y raíz aórtica ligeramente dilatada (Fig. 1). Tras presentar buena evolución clínica con tratamiento farmacológico (furosemida, ramipril y espironolactona) y encontrándose a la espera de completar el estudio previo a una sustitución quirúrgica valvular programada, continúa el seguimiento en consultas.

El paciente no tenía antecedentes familiares o personales de cardiopatía, hipertensión arterial, dislipemia, enfermedades reumáticas o autoinmunes; la coronariografía fue normal. Reevaluando su historia para orientar el posible origen de la insuficiencia aórtica severa detectada, el paciente manifiesta que hace 20 años, fue tratado de sífilis con penicilina (una dosis intramuscular), sin llevar a cabo controles posteriores; no recordaba la sintomatología presentada, y al parecer el contagio se produjo tras mantener relaciones sexuales sin preservativo.

Se realiza estudio serológico que muestra títulos de RPR (*Rapid Reagin Test*) >1/128, TPHA (*Treponema pallidum haemagglutination assay*) >1/20480 y FTA-Abs (*Fluorescent treponemal antibody absortion*) positivo; de acuerdo con las indicaciones de las guías clínicas, se descartan también la presencia de VIH u otras infecciones de transmisión sexual (ITS)[1].

Aunque el paciente no presentaba signos/síntomas neurológicos, ante la presencia de una sífilis tardía de larga evolución con posible afectación cardiovascular, títulos elevados de RPR y en la que no se podía garantizar que hubiera recibido el tratamiento adecuado al no existir comprobación de la respuesta al mismo, se realiza punción lumbar y estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR), que muestra aspecto macroscópico normal y los siguientes resultados de laboratorio: Leucocitos 126/uL, hematíes 1/uL, polinucleares 2%, mononucleares 98%; glucosa 53 mg/dL, proteínas 40.7 mg/dL, VDRL (*Veneral disease research laboratory*) negativo, IgG anti-*Treponema* p. positivo, y FTA-Abs positivo.

Siendo las alteraciones compatibles con una neurosífilis tardía asintomática, el paciente recibió tratamiento con penicilina intravenosa durante 14 días sin incidencia, quedando pendiente monitorizar las respuestas clínica y serológica.

DISCUSIÓN

Conocida desde hace siglos, la sífilis es el paradigma de infección de transmisión sexual, la que supone la primera vía de contagio; la vía transplacentaria es la segunda en frecuencia, con consecuencias graves en el embarazo en un 80% de los casos[2].

Según la Organización Mundial de la Salud, cada año se producen más de cinco millones de nuevos casos de sífilis en el mundo[3]; en España, en el año 2014 se declararon 3.576 casos (8 sífilis congénitas), con una incidencia de 7,69 casos por 100.000 habitantes[1]. Los casos de sífilis y otras ITS han aumentado en los últimos años en nuestro medio, especialmente en el colectivo de hombres que tienen sexo con otros hombres[4].

La historia natural de la infección no tratada es bien conocida; tras una latencia variable (de meses a decenios) aproximadamente un tercio de estos pacientes desarrollaban sífilis terciaria, que podía implicar a multitud de órganos y tejidos, pero cuyas manifestaciones más frecuentes eran las lesiones cutáneas, la sífilis cardiovascular y la neurosífilis. Hoy en día son casi excepcionales gracias al control y tratamiento de la enfermedad[5].

Las lesiones cutáneas características de la sífilis terciaria son las gomas, nódulos subcutáneos formados por granulomas con necrosis central por endarteritis obliterante; pueden aparecer en hueso u otros órganos[6].

La endarteritis obliterante que afecta a los *vasa vasorum* de la aorta es también la lesión histológica subyacente en la sífilis cardiovascular. Con el paso del tiempo, la aortitis sifilítica puede dar lugar a un aneurisma de aorta ascendente (hasta en un 5-10% de los casos, siendo el 75% de éstos, de naturaleza sacular), asociar IAo por afectación de las valvas y/o dilatación del anillo (hasta en un 85% de los casos) o estenosis en los ostium coronarios (en un 25-30% de los casos)[7]. La afectación cardiovascular evidente y sintomática ocurre en aproximadamente el 10% de las sífilis no tratadas[8].

Actualmente, nuestro paciente se encuentra pendiente de sustitución valvular quirúrgica. En su radiografía de tórax no evidenciamos la calcificación lineal de aorta ascendente característica de la aortitis sifilítica; solo el análisis histológico de la pieza podrá aportar más datos sobre su posible naturaleza luética, sospechada en base a la anamnesis.

Otra de las complicaciones más temidas de la enfermedad y, no siempre bien conocida, es la neurosífilis; es importante destacar que no es exclusiva de la sífilis terciaria, sino que puede presentarse en cualquier etapa. Tras la infección, se produce una invasión del sistema nervioso central (SNC), que no siempre genera síntomas neurológicos; la mayoría de los pacientes aclararán la bacteria del LCR, el 20% desarrollarán una forma asintomática de neurosífilis y sólo un pequeño porcentaje desarrollarán síntomas neurológicos[6]. Entre las manifestaciones precoces de la neurosífilis se incluyen la afectación meníngea, ocular (uveítis, coriorretinitis, neuritis óptica), auditiva (hipoacusia) o meningovascular (presentación similar a un accidente cerebrovascular agudo (ACVA)); entre las formas tardías se encuentran la parálisis general (demencia progresiva por afectación cerebral parenquimatosa) y la tabes dorsal (marcha atáxica por desmielinización de cordones posteriores)[6]. Habitualmente se incluye la serología luética en el estudio de ACVA en pacientes jóvenes y de demencia.

El diagnóstico de neurosífilis requiere el estudio del LCR[1]. Estaría justificado hacer una punción lumbar ante síntomas/signos de afectación neurológica (incluyendo alteraciones visuales o auditivas), y en pacientes asintomáticos con sospecha de sífilis terciaria, fracaso terapéutico o VIH con menos de 350 CD4/mm3[9]. Las alteraciones típicas del LCR en la neurosífilis son: pleocitosis (>5 leucocitos/µL o >20 leucocitos/µL en VIH), hiperproteinorraquia (>45 mg/dL) y VDRL positivo[5]. La prueba de elección en LCR es el VDRL, test no treponémico muy específico, pero poco sensible, que cuando es positivo (en ausencia de contaminación hemática) diagnostica neurosífilis, si bien, un resultado negativo no la descarta; si es negativo y hay síntomas neurológicos en un paciente con sífilis, aumento de proteínas o células en LCR que convierten el caso sospechoso, se realiza la prueba FTA-Abs en LCR, un test treponémico muy sensible, pero menos específico, que hace muy improbable la neurosífilis si resulta negativo[1]. Hay que tener en cuenta que en otosífilis o sífilis ocular el LCR puede ser normal, y que las pruebas de imagen en la neurolúes también pueden ser normales, o con alteraciones inespecíficas[6].

En el caso expuesto, al persistir una elevada sospecha teniendo en cuenta la pleocitosis del LCR y los títulos séricos elevados de RPR (cuando se encuentran >1/32 aumenta la probabilidad de neurosífilis1), aunque inicialmente el VDRL resultó negativo, se amplió el estudio mediante FTA-Abs, que fue positivo.

Las pruebas realizadas en suero para el diagnóstico de la sífilis son:

- No treponémicas: VDRL y RPR (la más utilizada en nuestro medio). Determinan semicuantitativamente (títulos) la presencia de anticuerpos frente a antígenos no específicos de treponema. Reflejan la actividad de la infección y permiten monitorizar la respuesta al tratamiento (negativizan con la curación). Pueden ser negativas en el periodo de incubación y en la neurosífilis tardía, por lo que ante su sospecha, hay que hacer test treponémicos. También pueden observarse falsos positivos (> 70 años, infecciones, lupus…).

- Treponémicas: TPHA, FTA-Abs, inmunoblot, EIA (enzima inmunoanálisis) y quimioluminiscencia (CLIA). Técnicas cualitativas, más específicas y precoces, que permanecen positivas de por vida, incluso en infecciones tratadas (indican que el paciente ha tenido sífilis en algún momento).

En los últimos años y en determinados centros se está realizando el cribado utilizando pruebas treponémicas automatizadas (EIA); si el resultado es negativo excluye la infección, pero ante una sospecha diagnóstica elevada deben repetirse la extracción y el ensayo a las 6 semanas; si el resultado es positivo debe confirmarse con otra prueba treponémica distinta y realizar una no treponémica para conocer el título basal (actividad); si la segunda prueba treponémica no es positiva, puede plantearse realizar inmunoblot[1]. La elección de una secuencia diagnóstica u otra dependerá de cuestiones técnicas y económicas.

El tratamiento de elección de la sífilis continúa siendo la penicilina. En la fase latente tardía (también se considerará como tal la infección de duración indeterminada) se recomienda Penicilina G-benzatina 2,4MU/semana intramuscular, durante 3 semanas. En la neurosífilis, sífilis oftálmica u ótica se indica Penicilina G sódica 3-4MU intravenosa cada 4 horas o 18-24MU en infusión continua, durante 10-14 días. Algunos especialistas consideran que los pacientes con sífilis cardiovascular deben ser tratados como si fuera una neurosífilis (descartándola antes del tratamiento)[1].

El seguimiento de la respuesta al tratamiento requiere una evaluación clínica y serológica (mediante monitorización de VDRL o RPR, idealmente utilizando siempre la misma técnica y laboratorio) a los 6 y 12 meses del tratamiento en sífilis primaria y secundaria, y también a los 24 meses en sífilis latente (en VIH se realizarán controles a los 3, 6, 9, 12 y 24 meses); las pautas de control en la sífilis terciaria no están bien establecidas[1].

En sífilis primaria y secundaria se interpreta como fracaso terapéutico o reinfección la ausencia de una caída de al menos 4 veces el título en test no treponémicos tras 6-12 meses de seguimiento[1]. La infección no confiere inmunidad sólida, de forma que tras un tratamiento efectivo puede haber una reinfección y, puede ser difícil distinguirla de un fracaso terapéutico[6]; además, hasta un 20% de pacientes tratados no logra esta respuesta serológica hasta pasado un año[1]. El tratamiento en fases tardías o en VIH asocia un descenso más lento del título de anticuerpos no treponémicos (hasta 5 años en las formas terciaria)[9], por lo que estos grupos tienen más riesgo de fracaso serológico, y se añade complejidad al seguimiento de estos pacientes. La información sobre la evolución y controles de pacientes con sífilis terciaria es limitada. En la neurosífilis, la presencia de LCR patológico con pleocitosis previa al tratamiento, requiere reevaluación mediante punción lumbar cada 6 meses hasta su normalización; la disminución de la celularidad es el principal marcador de respuesta al tratamiento. Si el recuento celular en LCR no ha disminuido tras 6 meses del tratamiento, o si éste o las proteínas continúan elevadas 2 años después, se debe valorar un retratamiento[1]. Se desconoce si la falta de normalización en los niveles de VDRL en LCR traduce un fracaso terapéutico; los pacientes VIH tienen 2,5 veces menos probabilidades de normalizar los niveles de VDRL en LCR que los pacientes no infectados por VIH[10]. En inmunocompetentes y VIH en TAR, la normalización del título de RPR en suero predice la normalización de los parámetros de LCR tras el tratamiento de la neurosífilis[11].

A día de hoy, el paciente se encuentra pendiente de realizar controles clínicos, serológicos y de la reevaluación del LCR; ya se perdió su seguimiento una vez, tras la primoinfección luética hace 20 años, y hoy vemos las consecuencias. La cumplimentación adecuada del tratamiento de la sífilis y el seguimiento, tanto de los pacientes como de sus contactos sexuales, son claves y fundamentales en el control de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de expertos del Grupo de estudio de SIDA de la SEIMC (GESIDA). Documento de consenso sobre diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual en adultos, niños y adolescentes. Actualización Marzo 2017. Disponible en: http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/06/Documento_de_consenso_sobre_diagnostico_y_tratamiento_de_las_infecciones_de_transmision_sexual_en_adultos_02.pdf
2. Ballard R, et al. Eliminación mundial de la sífilis congénita: fundamentos y estrategia para la acción. Organización Mundial de la Salud. 2008
3. Newman L, et al. Global Estimates of Syphilis in Pregnancy and Associated Adverse Outcomes: Analysis of Multinational Antenatal Surveillance Data. PLoS Med. 2013 Feb; 10(2): e1001396. Published online 2013 Feb 26. doi: 10.1371/journal.pmed.1001396.
4. Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease C, Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep 2015; 64 (RR-03):1-137.
5. Hook EW. Syphilis. Lancet. 2017; 389: 1550–7.
6. M. Torralba González de Suso et al. Infecciones por treponemas. Sífilis. Medicine. 2018; 12(59):3435-46.
7. Lindsay J. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de la aorta. Curr Probl Cardiol (ed. esp.) 1998; 2: 133-93.
8. Tramont EC. *Treponema pallidum*. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennett, editores. Principles and practice of infectious diseases (2 ed.). Nueva York: Churchill Livingstone, 1985; 1323-33.
9. J. Mensa, et al. Guía de Terapéutica Antimicrobiana 2018. Antares; 2018.
10. Marra CM, et al. Normalization of cerebrospinal fluid abnormalities after neurosyphilis therapy: does HIV status matter? Clin Infect Dis 2004; 38:1001-6.
11. Marra CM, et al. Normalization of serum rapid plasma reagin titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment of neurosyphilis. Clin Infect Dis 2008; 47:893-9.