



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

## La evolución serológica en sífilis precoz

Maidar Arando<sup>a,b,\*</sup>, Miriam Mota-Foix<sup>c</sup>, Pere Armegol<sup>a</sup>, María Jesús Barberá<sup>a</sup>, Juliana Esperalba<sup>d</sup> y Martí Vall-Mayans<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad de ITS Vall d'Hebron-Drassanes, Servicio Infecciosas, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>b</sup> Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>c</sup> Unidad de Estadística y Bioinformática, Institut de Recerca Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>d</sup> Servicio de Microbiología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España



### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 9 de mayo de 2018

Aceptado el 2 de julio de 2018

On-line el 23 de agosto de 2018

#### Palabras clave:

Sífilis precoz

Evolución serológica

Virus de la inmunodeficiencia humana

#### Keywords:

Early syphilis

Serological evolution

Human immunodeficiency virus

### R E S U M E N

**Introducción:** La evolución serológica de la sífilis se puede ver influenciada por diferentes factores, entre ellos el VIH. Por este motivo en ocasiones los pacientes positivos para el VIH reciben mayor número de dosis de penicilina (PBG).

El objetivo del estudio es describir y comparar la evolución serológica según diferentes factores en pacientes con sífilis precoz en Barcelona.

**Métodos:** El seguimiento serológico se realizó durante 12 meses. El análisis de la evolución hasta el criterio de curación se realizó mediante curvas de Kaplan-Meier.

**Resultados:** De los 208 pacientes incluidos el 97,5% eran HSH y el 42,5% VIH-positivos. La curación se observó a los 99 días de mediana (97-134), sin diferencias según VIH, estadio, títulos de RPR o sífilis previa. Se observó mejor evolución en los pacientes tratados con doxiciclina  $p=0,021$ .

**Conclusiones:** La evolución serológica es similar tanto en pacientes VIH-positivos como en VIH-negativos tratados según las recomendaciones actuales, objetivándose la curación a los 3 meses del tratamiento.

© 2018 Elsevier España, S.L.U.

y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

### Serological evolution in early syphilis

#### A B S T R A C T

**Introduction:** The evolution of syphilis after treatment could be affected by different factors, for example HIV. In consequence, HIV positive patients are sometimes treated with more doses of penicillin (PBG). The aim of the study is to describe and compare the serological evolution by different factors in patients with early syphilis in Barcelona.

**Methods:** The serological control was made over the following year. A time analysis was performed through the study of Kaplan-Meier curves.

**Results:** The serological control was made in 208 patients, 42.5% of whom were HIV-positive. In a Kaplan-Meier curve the median of days needed to observe the cure was 99 [97-105] without differences depending on HIV, previous syphilis, stage or RPR titers. A better evolution was observed in patients treated with doxycycline  $P=.02$ .

**Conclusions:** The serological evolution is similar in HIV-negative and HIV-positive patients treated according to current recommendations, observing the cure at 3 month after treatment.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [marando@vhebron.net](mailto:marando@vhebron.net) (M. Arando).

## Introducción

La sífilis es una infección que actualmente está aumentando en diferentes países occidentales, incluido España, sobre todo entre los hombres que tienen relaciones con hombres. A pesar de los cambios epidemiológicos observados en las últimas décadas, el manejo no ha variado sustancialmente.

Desde el punto de vista microbiológico se han comercializado nuevos test treponémicos, que realizan la determinación de forma automatizada con una buena especificidad y sensibilidad<sup>1</sup>. Para las pruebas reagínicas no ha habido la misma evolución, el *Rapid Plasma Reagin* (RPR) y el *Venereal Diseases Research Laboratory test* son las que se siguen utilizando desde mediados del siglo XX; en ellas se basa la evolución serológica de la sífilis, que determina la correcta evolución o el diagnóstico de posibles reinfecciones<sup>2</sup>. Se define como curación la disminución de 2 diluciones de los títulos de las pruebas no treponémicas en los 6-12 meses siguientes al tratamiento. Por ello, es importante disponer de los resultados de las serologías en el momento del diagnóstico y realizar los controles serológicos tras el tratamiento<sup>2</sup>.

Se han descrito diferentes factores que pueden afectar la evolución serológica, como son la edad, el sexo, el estadio, el antecedente de sífilis o el título del RPR en el momento del diagnóstico<sup>3-9</sup>. En pacientes positivos para el VIH se ha observado una respuesta serológica más lenta<sup>10</sup>, además de presentar mayor posibilidad de fallo terapéutico<sup>11</sup>. Basándose en esos estudios se ha administrado 3 dosis de penicilina benzatina en pacientes VIH-positivos con secundarismo sífilítico<sup>7</sup>, tendencia que hoy en día persiste en algunos lugares<sup>12</sup>, aunque las guías clínicas ya no lo aconsejen<sup>13</sup>.

El objetivo del estudio es describir la evolución serológica en pacientes diagnosticados de sífilis precoz en Barcelona, y comparar la evolución según el seroestatus de VIH tras recibir el mismo tratamiento, ampliando el estudio a otros factores.

## Métodos

Se trata de un estudio prospectivo observacional realizado en la unidad de Infecciones de Transmisión Sexual de Vall d'Hebron-Drassanes. Se ofreció participar en el estudio a los pacientes con diagnóstico de sífilis precoz visitados en la unidad entre enero y octubre de 2015. Tras aceptar entrar en el estudio se hizo el seguimiento serológico de forma prospectiva durante los 12 meses posteriores al tratamiento. El criterio de exclusión fue ser menor de 18 años.

El diagnóstico de sífilis precoz se realizó basándose en las guías europeas de sífilis<sup>13</sup>, clasificando en sífilis primaria, secundaria o sífilis latente precoz tras la evaluación clínica y serológica mediante test treponémicos y no treponémicos RPR test (Biokit, España). En pacientes con antecedente de sífilis solo se realizó el RPR. Para monitorizar la respuesta serológica se realizaron controles a los 3, 6 y 12 meses en pacientes VIH-negativos y al mes, 3, 6, 9 y 12 meses en VIH-positivos. Se definió un mes entre 20-60 días desde el diagnóstico, 3 meses entre 60-150 días, 6 meses entre 150-240 días, 9 meses entre 240-330 días y 12 meses entre 330-444 días. Si los pacientes no acudían como mínimo en 2 ocasiones a los controles se contactaba con ellos a los 6 y 12 meses.

Una evolución correcta se consideró la negativización del RPR si el título inicial era  $< 1/4$  o la disminución de 2 diluciones de la misma en los 12 meses siguientes al tratamiento. Los pacientes con RPR negativo en el momento del diagnóstico no se tuvieron en cuenta a la hora de realizar el estudio.

Las variables cualitativas se describieron en forma de frecuencias y porcentajes. Para las variables cuantitativas se calculó la media y la desviación típica o mediana y el rango intercuartílico.

Para evaluar el tiempo de curación de los pacientes se efectuó un análisis de supervivencia y se representaron las curvas de Kaplan-Meier, comparado mediante el test de log-rank. El análisis estadístico se realizó mediante el programa R versión 3.4.1 (The R Foundation for Statistical Computing program Vienna, Austria).

El estudio fue aceptado por el Comité de Ética del Hospital Vall d'Hebron. Se solicitó el consentimiento informado firmado para participar en el estudio, incluyendo un apartado específico para obtener permiso para contactar en el caso que no vinieran al control.

## Resultados

De los 274 casos con sífilis precoz diagnosticados durante el estudio, el control serológico se realizó en 208 pacientes: 46 (17,2%) nunca vinieron a control y en 20 el RPR inicial fue negativo.

De los 208 pacientes 202 (97,5%) eran hombres que tenían relaciones con hombres, con una edad mediana de 36 años (31-44); el 47,3% tenía antecedente de sífilis y el 42,5% (88/207) eran VIH-positivos, estando el 87% con tratamiento antirretroviral (TAR) con una mediana de 623 CD4 [508;815]. Más de la mitad (57%) fue diagnosticado de sífilis secundaria, seguido de sífilis primaria (22,7%) y sífilis latente precoz (20,3%). La mediana de los títulos del RPR fue de 1/32 [1/16;1/64].

La mayoría de los pacientes (93%) fueron tratados con una dosis de penicilina; únicamente 11 (6%) fueron tratados con doxiciclina. El 1% restante recibió 3 dosis de penicilina con orientación diagnóstica inicial de sífilis latente indeterminada, que tras los resultados microbiológicos y la evolución clínica se diagnosticó de sífilis precoz.

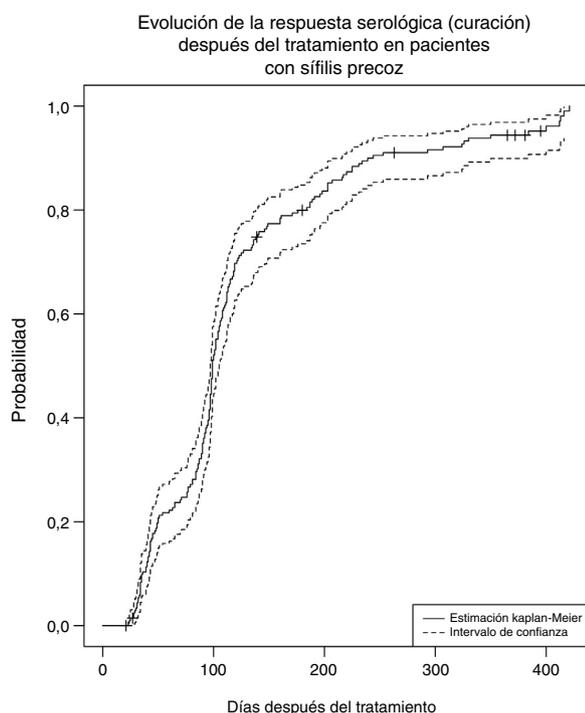
Después del año de seguimiento la bajada de las 2 diluciones en los títulos del RPR no se observó en 14 pacientes: 2 de ellos fueron diagnosticados de reinfección, 10 no vinieron al control de los 12 meses y en 2 pacientes se objetivó serorresistencia.

Comparando la evolución del RPR en pacientes VIH-positivos con VIH-negativos no se observaron diferencias significativas en ambos grupos después del año. Sin embargo, la curación se observó antes en pacientes VIH-negativos: 96,5% de los pacientes que vinieron al control al tercer mes ya cumplieron los criterios de curación, mientras que en los pacientes VIH-positivos se cumplieron en el 84,4% de los casos ( $p=0,031$ ). La diferencia desaparecía al sexto mes.

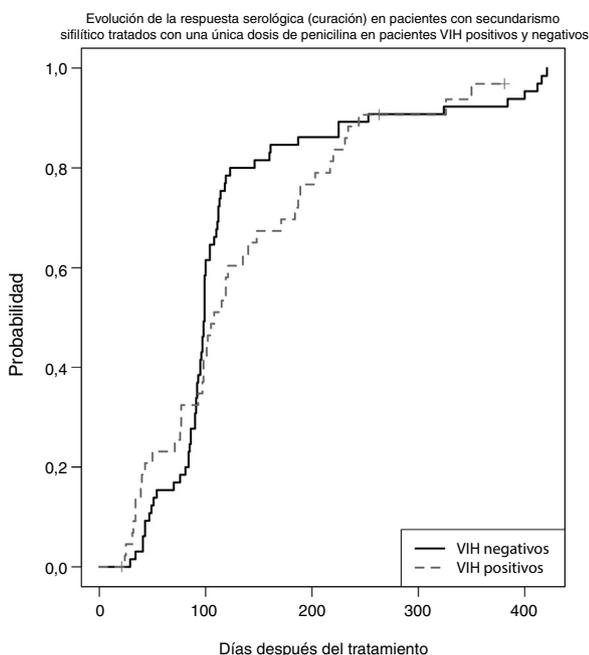
Para ampliar el estudio se realizó el análisis de la evolución serológica de todos los pacientes mediante una curva de Kaplan-Meier (fig. 1). La curación se observó a los 99 días de mediana (97;106). Al realizarse el mismo análisis dependiendo del seroestatus no se observaron diferencias: en pacientes VIH-positivos la mediana fue de 104 días (97-134), en pacientes VIH-negativos de 98 días (96-104;  $p=0,4$ ). Se hizo el mismo estudio seleccionando los pacientes con secundarismo sífilítico tratados con una dosis de penicilina, no observándose diferencias ( $p=0,46$ ) (fig. 2).

En los pacientes VIH-positivos se comparó dependiendo de los CD4 ( $\geq 350$  vs  $< 350$ ) y según si estaban con TAR o sin él, sin ninguna diferencia en ambos casos ( $p=0,852$  y  $p=0,951$  respectivamente), aunque el número de pacientes sin TAR era reducido (únicamente 10 pacientes).

El mismo análisis comparativo se realizó dependiendo de otros factores como sífilis previa, títulos del RPR (comparando RPR  $\geq 1/32$  vs RPR  $< 1/32$ ) y tratamiento (comparando penicilina con doxiciclina). Se observaron diferencias únicamente en el grupo de tratamiento, presentando mejor evolución los pacientes tratados con doxiciclina respecto a la penicilina;  $p=0,021$ .



**Figura 1.** Evolución de la respuesta serológica (curación) después del tratamiento en pacientes con sífilis precoz.



**Figura 2.** Evolución de la respuesta serológica (curación) en pacientes con secundarismo sífilítico tratados con una única dosis de penicilina en pacientes VIH positivos y negativos.

## Discusión

Las guías clínicas tanto europeas como las americanas aconsejan tratar a los pacientes VIH-positivos igual que a los pacientes VIH-negativos<sup>2,13</sup>. A pesar de ello en algunos lugares se continúa tratando con 3 dosis de penicilina a los pacientes VIH-positivos<sup>12</sup>. En nuestro estudio se demuestra que la evolución es igual entre pacientes VIH-positivos y negativos con secundarismo sífilítico y tratados con una dosis de penicilina. Es importante insistir en la

necesidad de realizar los controles serológicos, en ocasiones dificultada por la percepción de curación del paciente al desaparecer las lesiones tras el tratamiento, y la alta movilidad entre ciudades y países que hace que en el momento del control el paciente no se encuentre en la misma ciudad. En pacientes VIH-positivos la necesidad de control es más relevante por presentar una posible evolución más lenta en los títulos del RPR. Gonzalez-Lopez et al.<sup>9</sup> describieron que el TAR podía influir en la evolución serológica de los pacientes VIH-positivos, demostrando que el TAR estaba asociado a una mejor respuesta serológica, explicada por la restauración inmunológica y el mejor funcionamiento de los linfocitos B que pudiese acelerar el descenso del RPR. En nuestro estudio esta asociación no se ha observado, tampoco dependiendo de los CD4, en parte explicado por el número escaso de pacientes sin TAR o con CD4 < 350. El hecho de que se esté iniciando el TAR en el momento del diagnóstico del VIH puede contribuir a que haya cambiado la influencia de este factor.

En el estudio el único factor asociado con una mejor evolución serológica fue el tratamiento, que puede estar influido por el número escaso de pacientes tratados con doxiciclina, únicamente utilizado en pacientes alérgicos a la penicilina. Otros estudios han descrito evoluciones similares en ambos grupos<sup>5,14,15</sup>.

## Conclusión

El control serológico en pacientes diagnosticados de sífilis sigue siendo primordial para evaluar la respuesta al tratamiento, facilitar el diagnóstico de reinfección o para valorar una posible seroresistencia (y en consecuencia la posibilidad de neurosífilis asintomática), siendo necesario su explicación e insistencia por parte de los facultativos. La evolución serológica es similar independientemente del VIH, sin que sea necesario tratar con más dosis de penicilina a los pacientes VIH-positivos.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Morshed MG, Singhb AE. Recent trends in the serologic diagnosis of syphilis. *Clin Vaccine Immunol.* 2015;22:137–47.
- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted Infections Guidelines 2015, MMRW; Morb Mortal Wkly Rep. 2015;64:1-137.
- Jinno JS, Anker B, Kaur P, Bristow CC, Klausner JD. Predictors of serological failure after treatment in HIV-infected patients with early syphilis in the emerging Era of universal antiretroviral therapy use. *BMC Infect Dis.* 2013;13:605.
- Seña AC, Zhang X-H, Li T, Zheng HP, Yang B, Yang LG, et al. A systematic review of syphilis serological treatment outcomes in HIV-infected and HIV-uninfected persons: Rethinking the significance of serological non-responsiveness and the serofast state after therapy. *BMC Infect Dis.* 2015;15:479.
- Tsai J-C, Lin Y-H, Lu P-L, Shen NJ, Yang CJ, Lee NY, et al. Comparison of serological response to doxycycline versus benzathine penicillin G in the treatment of early syphilis in HIV-infected patients: A multi-center observational study. *PLoS One.* 2014;9:e109813.
- Dionne-Odom J, Karita E, Kilembe W, Henderson F, Vwalika B, Bayingana R, et al. Syphilis treatment response among HIV-discordant couples in Zambia and Rwanda. *Clin Infect Dis.* 2013;56:1829–37.
- Knaute DF, Graf N, Lautenschlager S, Weber R, Bosshard PP. Serological response to treatment of syphilis according to disease stage and HIV status. *Clin Infect Dis.* 2012;55:1615–22.
- Horberg MA, Ranatunga DK, Quesenberry CP, Klein DB, Silverberg MJ. Syphilis epidemiology and clinical outcomes in HIV-infected and HIV-uninfected patients in Kaiser Permanente Northern California. *Sex Transm Dis.* 2010;37:53–8.
- González-López JJ, Guerrero MLF, Luján R, Tostado SF, de Górgolas M, Requena L. Factors determining serologic response to treatment in patients with syphilis. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1505–11.
- Ghanem KG, Erbeling 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;83:97–101.
- Rolfs RT, Riduan MJ, Hendershot EF, Rompalo AM, Augenbraun MH, Chiu M, et al. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients

- with and without human immunodeficiency virus infection. *New Engl J Med.* 1997;337:307–14.
12. Dowell D, Polgreen PM, Beekmann SE, Workowski KA, Berman SM, Peterman TA. Dilemmas in the management of syphilis: A survey of infectious diseases experts. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1526–9.
  13. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potočník M, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2014;28:1581–93.
  14. Ghanem KG, Erbelding EJ, Cheng WW, Rompalo AM. Doxycycline compared with benzathine penicillin for the treatment of early syphilis. *Clin Infect Dis.* 2006;42:E45–9.
  15. Salado-Rasmussen K, Hoffmann S, Cowan S, Jensen JS, Benfield T, Gerstoft J, et al. Serological response to treatment of syphilis with doxycycline compared with penicillin in HIV-infected individuals. *Acta Derm Venereol.* 2016;96:807–11.