



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Formación médica continuada: infecciones de transmisión sexual

Sífilis[♦]

Maider Arando Lasagabaster^{a,*} y Luis Otero Guerra^{b,c,d}

^a Unidad de ITS Vall d'Hebron-Drassanes, Servicio de Infecciosas, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

^b Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, Asturias, España

^c Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo, Asturias, España

^d Grupo de Estudio de ITS de la SEIMC (GEITS), Madrid, España



INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de diciembre de 2018

Aceptado el 18 de diciembre de 2018

On-line el 7 de febrero de 2019

Palabras clave:

Treponema pallidum

Sífilis

Neurosífilis

R E S U M E N

La sífilis está causada por la espiroqueta *Treponema pallidum* subsp. *Pallidum*, que se transmite por vía sexual o vertical durante la gestación. Su incidencia se ha incrementado en los últimos años, especialmente entre los hombres que tienen sexo con hombres. Sin tratamiento, la infección progresa en distintas fases que terminan en complicaciones irreversibles neurológicas y cardiovasculares. Para su clasificación diferenciamos entre sífilis precoz (primaria, secundaria y latente de menos de un año), que es infecciosa, de la sífilis tardía (latente de más de un año y terciaria), en la que el paciente no es contagioso. El diagnóstico y el tratamiento no es sencillo debido a la gran variedad de manifestaciones clínicas y a la dificultad en la interpretación de las pruebas serológicas. El tratamiento de la sífilis se basa en la administración de penicilina o de doxiciclina en casos de alergia. Con azitromicina se han descrito fracasos terapéuticos y se han encontrado resistencias. Los pacientes que hayan sido diagnosticados y tratados deben de ser seguidos para evaluar la respuesta al tratamiento y diagnosticar posibles reinfecciones.

© 2019 Elsevier España, S.L.U.

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

Syphilis

A B S T R A C T

Syphilis is an infectious disease caused by the spirochaete *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* which is transmitted by sexual contact or vertical transmission during pregnancy. The incidence of syphilis has increased in the last years, mainly among men who have sex with men. Without treatment, the disease develops into different clinical stages, being able to present cardiovascular or irreversible neurological complications after a number of years. The disease is classified as early syphilis - primary, secondary and early latent syphilis (less than 12 months) - which is contagious, and as late syphilis - late latent and tertiary syphilis- which is rarely contagious. Diagnosis and management are often a challenge because of its diversity of manifestations and the difficulty of interpretation of serological tests. The treatment of syphilis is based on penicillin or doxycycline in allergic patients. Treatment failure because of resistance has been described with azithromycin. The follow up with a serological test is recommended in all patients with syphilis in order to ascertain cure after the treatment and to diagnose possible reinfections.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Keywords:

Treponema pallidum

Syphilis

Neurosyphilis

[♦] Sección acreditada por el Consell Català de Formació Continuada de les Professions Sanitàries. Consultar preguntas de cada artículo en:

<https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-formacion>.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marando@vhebron.net (M. Arando Lasagabaster).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2018.12.009>

0213-005X/© 2019 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Introducción

La sífilis es una infección sistémica producida por el *Treponema pallidum* (*T. pallidum*) subsp. *pallidum* perteneciente a la familia *Spirochaetaceae*. Otras trepanomatoses que pueden afectar a humanos están producidas por el *T. pallidum* subsp. *pertenue*, *T. pallidum* subsp. *endemicum* y *Treponema carateum*, que causan el pian, bejel o sífilis endémica y pinta, respectivamente. Todas ellas son bacterias gramnegativas, con una forma helicoidal característica, siendo morfológicamente indistinguibles entre ellas. Únicamente *T. pallidum* subsp. *pallidum* se transmite por vía sexual, tanto por sexo oral, vaginal o anal, con una infectividad de alrededor del 30%. La transmisión vertical se puede dar en los primeros 4 años tras la infección con una mortalidad fetal de más del 30-40%.

Es una infección que sin tratamiento evoluciona en diferentes fases. Según el tiempo transcurrido desde la infección al diagnóstico, se clasifica como sífilis precoz o tardía. Según los ECDC¹, la sífilis precoz es la que se ha adquirido en el último año (según la OMS, 2 años)² y comprende la sífilis primaria (o el chancro sífilítico), la sífilis secundaria (clínica compatible con serologías positivas) y la sífilis latente precoz (serologías positivas en paciente asintomático). La sífilis tardía es la que se ha adquirido más allá del año y comprende la sífilis latente tardía y la sífilis terciaria.

Para la clasificación es importante conocer los datos clínicos, serológicos y conductuales (pareja estable, número de contactos en los últimos meses, etc.). El diagnóstico de sífilis latente precoz se realiza cuando se objetiva un cambio en las serologías en el último año (su positividad o el aumento de 2 diluciones en los pacientes con antecedente de sífilis) o adquisición tras contacto reciente con pareja sexual diagnosticada de sífilis precoz. En ocasiones, debido a la falta de información no es posible clasificar como sífilis latente precoz o tardía, en esos casos se denomina sífilis latente de duración desconocida.

Epidemiología

Según la OMS² en el año 2012 hubo 5,6 millones nuevos casos de sífilis con una tasa de 25,1 por 100.000 adultos en el 2014. A nivel mundial, la afectación en mujeres y hombres fue similar, con una tasa de 17,7 y 17,2, respectivamente, pero si se analiza por regiones (p. ej., en África y en el oeste del Pacífico la tasa en mujeres es mayor que en hombres) (fig. 1).

En Europa, la tasa de sífilis es mayor en hombres que en mujeres. Según el ECDC¹ en el año 2016 se declararon 29.365 casos con una incidencia de 6,1 casos por 100.000 habitantes, una tasa que ha ido en aumento desde el año 2011, objetivándose sobre todo en hombres que tienen relaciones con hombres (HSH) llegando al 66% de los casos declarados en esta población (fig. 2).

En España³ en 2016 se notificaron 3.357 nuevos casos de sífilis, con una tasa de 7,22 casos por 100.000 habitantes, afectando más a hombres que a mujeres, con una razón hombre:mujer de 9. En ese mismo año se notificaron 4 casos confirmados de sífilis congénita precoz, con una tasa de incidencia de 0,97 por 100.000 nacidos vivos.

Factores de riesgo

El aumento de los casos de sífilis en la última década se ha asociado a diferentes factores de riesgo, sobre todo en HSH, como son un mayor número de contactos (esporádicos o anónimos) contactos realizados por vía Internet o lugares de sexo (saunas, clubes), consumo de fármacos y sobre todo mantener relaciones sexuales desprotegidas⁴⁻⁸. Dichos factores están interrelacionados entre ellos, sin que se pueda objetivar claramente si son la causa directa de la infección o un indicador de conducta de riesgo⁹.

Un ejemplo de esa interrelación es el *chemsex*¹⁰, fenómeno social actual que mayoritariamente se da entre HSH, que se define como «uso intencionado de fármacos para tener relaciones sexuales por un período largo» y en el que habitualmente se da en el contexto de sexo en grupo y que las nuevas tecnologías de información y comunicación (TIC) desempeñan un papel importante. Todos estos factores se han asociado a mayor número de contactos, sexo anal desprotegido y a adquisición de ITS.

Otro factor de riesgo que se ha descrito en múltiples estudios es el ser VIH positivo, asociándose a mayor riesgo de padecer sífilis. Entre el 20 y el 50% de los HSH diagnosticados de sífilis están coinfectados con el VIH^{11,12} y hay estudios donde se observa que en los 5 años posteriores al diagnóstico de sífilis, el 10% adquiere el VIH, siendo la sífilis un predictor de posible infección de VIH¹³⁻¹⁵, además de tener mayor riesgo de reinfección de sífilis¹³. Hay diferentes factores que pueden explicar esta asociación. Uno de ellos es que los pacientes VIH positivos, al realizarse controles analíticos periódicamente, se diagnostiquen con mayor frecuencia por serologías (en estado de latencia)¹⁶. Paradójicamente, el uso del tratamiento antirretroviral se ha descrito como posible causa del incremento de las conductas de riesgo (sexo anal desprotegido) por disminución de percepción de riesgo de transmisión o adquisición del VIH con cargas virales indetectables, objetivándose disminución del uso del preservativo y en consecuencia un aumento de casos de ITS¹⁷.

Manifestaciones clínicas

La sífilis se puede presentar de diferentes formas clínicas, habitualmente categorizadas por la duración y la localización de la infección, aunque aproximadamente la mitad de los pacientes infectados no desarrollarán síntomas y serán solo diagnosticados mediante pruebas serológicas.

Sífilis precoz

T. pallidum entra por la mucosa o piel erosionada y se empieza a dividir en el lugar de inoculación produciendo la sífilis primaria. Después de un periodo de incubación que de promedio dura 21 días (rango entre 9 y 90 días), aparece una pápula indolora única que se erosiona rápidamente, formando un chancro indurado e indoloro, de base limpia, bordes firmes y sobreelevados, sin pus si no está sobreinfectado, y que clásicamente es de localización anogenital (pene, vulva, cuello del útero, perianal). Se acompaña de linfadenopatía regional indolora no supurativa. En pacientes infectados por el VIH pueden observarse úlceras múltiples, profundas y que pueden persistir en el tiempo¹⁸. Otras manifestaciones atípicas incluyen chancros múltiples, dolorosos, destructivos, habitualmente extragenitales (oral lo más frecuente), y en ocasiones sin chancro, como en la balanitis sífilítica de Follmann¹⁹.

El chancro cura en 3-6 semanas (rango entre 1 y 12) sin dejar rastro, si acaso una pequeña cicatriz atrófica, pero los treponemas se diseminan por todo el organismo por vía linfática y sanguínea. Las adenopatías pueden persistir más tiempo.

La sífilis secundaria o diseminada comienza entre 2 y 8 semanas después de la aparición del chancro inicial, que en ocasiones puede estar aún presente. Ocurre en el 25% de los infectados no tratados. A menudo se presenta como una erupción mucocutánea diseminada y linfadenopatía generalizada. Las lesiones pueden ser maculares, maculopapulares, papulares o pustulosas, no existiendo lesiones vesiculares. Se suelen iniciar en el tronco o parte proximal de las extremidades como máculas rosadas, que persisten desde unos pocos días hasta 8 semanas, evolucionando a pápulas, y en pocos pacientes, a lesiones pustulosas. Habitualmente no son pruriginosas. Las diferentes morfologías pueden estar presentes al mismo tiempo y afectar cualquier localización cutánea, en especial

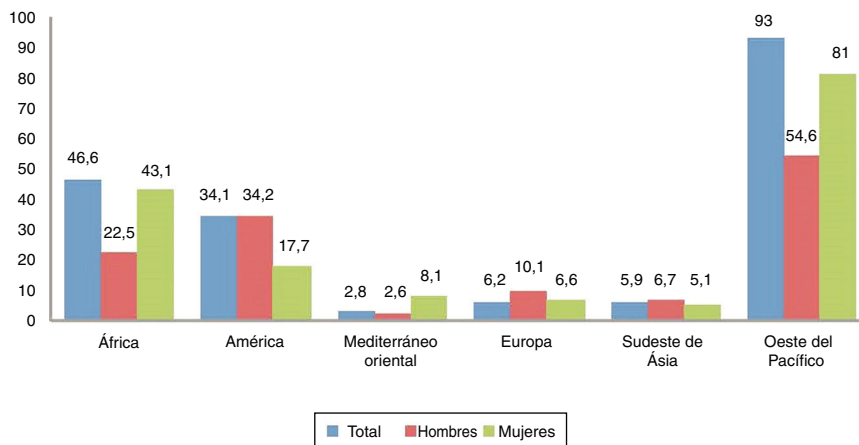


Figura 1. Tasa de sífilis (casos por 100.000 habitantes adultos) por región y sexo, notificado por 55 países en 2014. Fuente: World Health Organisation².

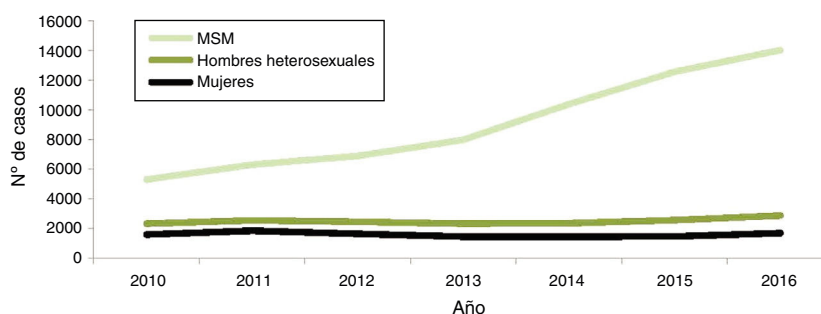


Figura 2. Evolución de casos de sífilis confirmados por género, grupos de transmisión y año EU/EEA (2010-2016). MSM: hombres que tienen relaciones con hombres, (*men who have sex with men*)

Fuente: European Centre for Disease Prevention and Control¹.

palmas y plantas, que cuando están afectadas sugieren fuertemente el diagnóstico. En áreas intertriginosas, las pápulas pueden agrandarse, coalescer y erosionarse formando placas indoloras y húmedas, altamente infecciosas, que se denominan condilomas planos²⁰. En las mucosas también pueden existir lesiones altamente infecciosas denominadas placas mucosas. En cavidad oral, en lengua pueden aparecer zonas depapiladas, denominándose lengua en prado segado²¹ (fig. 3) y en el cuero cabelludo zonas de alopecia, denominada alopecia apolillada.



Figura 3. Lesión característica en lengua en paciente con secundarismo sífilítico.

En las recaídas, las lesiones de la sífilis secundaria suelen ser menos floridas, aunque los condilomas planos son comunes. La infección por VIH no modifica la clínica de la sífilis secundaria.

En la sífilis secundaria puede haber febrícula, malestar general, anorexia y artralgias. El sistema nervioso central puede estar afectado y en un 1-2% de los casos desarrollar una meningitis aséptica. En realidad, puede estar afectado cualquier órgano y aparecer glomerulonefritis, hepatitis, sinovitis, osteítis, uveítis y otros²².

En la sífilis latente no hay manifestaciones clínicas, solo reactividad serológica, y puede perdurar en el tiempo. Según los ECDC¹ se define como temprana a la adquirida durante el año previo, mientras que la OMS² emplea el criterio de 2 años. Rebasado dicho criterio temporal, o si no es posible determinar el momento de la adquisición, se trataría de una fase latente tardía. Esta diferenciación es arbitraria, pero tiene el sentido de señalar que en la sífilis latente temprana las recaídas del secundarismo son posibles (25%). Las pautas de tratamiento también son diferentes. En la sífilis latente precoz, es posible la transmisión sexual de la infección, mientras que se considera que no es posible en la tardía. La transmisión vertical es posible en ambas.

Sífilis tardía o terciaria

Es una enfermedad inflamatoria lentamente progresiva que puede afectar a cualquier órgano y producir enfermedad clínica 20-40 años después de la infección inicial. Ocurre aproximadamente en un tercio de los pacientes no tratados. Se divide en sífilis gomata (15% de los pacientes), cardiovascular (10%) y complicaciones neurológicas tardías (7%), si bien hoy en día se ven rara

vez debido al uso de antimicrobianos treponemicidas para otras indicaciones.

Goma es una lesión granulomatosa benigna destructiva a nivel local que puede aparecer hasta 40 años después de la infección, aunque de media se estima que aparece a los 15 años. Puede afectar a cualquier órgano, pero lo más frecuente es la localización cutánea (nódulos más o menos profundos) y en los huesos (provocar fracturas, afectación articular). Puede ser única o múltiple y variar de tamaño. El tratamiento con penicilina consigue una respuesta rápida.

La sífilis cardiovascular ocurre a los 15-30 años de la infección. La lesión subyacente es una endoarteritis obliterante que afecta a los *vasa vasorum* de la aorta, provocando una necrosis de la capa media, con destrucción del tejido elástico, aortitis y formación de un aneurisma, habitualmente en la aorta ascendente con afectación valvular.

El término neurosífilis habitualmente se refiere a un estadio tardío de la enfermedad, pero en realidad, y en un sentido amplio, neurosífilis es la infección del sistema nervioso central por *T. pallidum* y puede ocurrir en cualquier momento desde la infección. En fases tempranas puede afectar al LCR sin clínica (meningitis asintomática), a las meninges (meningitis sintomática) o los vasos (sífilis meningovascular), aunque esta última se observa con mayor frecuencia en fases avanzadas. En la enfermedad tardía suele existir superposición de afectación meningovascular y parenquimatosa. En las formas meningovasculares, como consecuencia de la endoarteritis obliterante, se produce afectación isquémica en cerebro o médula. En la afectación parenquimatosa puede haber afectación neuronal cortical denominada paresia general, con deterioro de las funciones cognitivas, pero también puede presentarse como tabes dorsal, en la que la médula espinal sufre desmielinización de las columnas posteriores y raíces dorsales, dando como resultado el desarrollo de una marcha atáxica.

Sífilis congénita

El feto puede infectarse desde cualquier madre no tratada, pero es más probable que se infecte desde una madre con sífilis en estadios tempranos. La infección del feto antes del cuarto mes es rara, por lo que no se suelen ver abortos tempranos. El tratamiento de la madre durante los primeros 4 meses de gestación consigue por lo general que el feto no nazca infectado. En periodos gestacionales más avanzados, la consecuencia de la infección puede ser aborto, muerte neonatal, enfermedad neonatal o infección latente. Dos tercios de los recién nacidos nacen asintomáticos, pero desarrollarán signos en las semanas siguientes. Durante los 2 primeros años (sífilis congénita temprana), la sintomatología suele ser osteocondral y mucocutánea, en especial la rinitis que suele ser el signo más temprano. Pasados los 2 años, en fase tardía, se desarrollan lesiones inflamatorias crónicas similares al goma y manifestaciones múltiples: queratitis, sordera, artropatía recurrente en rodillas, protuberancia frontal, maxilares mal desarrollados, incisivos separados (dientes de Hutchinson) y otros.

Diagnóstico

La determinación de anticuerpos en suero es la forma más frecuente de diagnóstico, aunque el diagnóstico directo (detección de *T. pallidum* en las lesiones, adenopatías, tejidos o LCR) está adquiriendo cada vez más importancia gracias al desarrollo de técnicas de biología molecular. La detección directa proporciona el diagnóstico definitivo de sífilis²³ y es especialmente útil en lesiones sospechosas en individuos serológicamente no reactivos. Las técnicas de diagnóstico directo disponibles son la microscopia de campo oscuro y la PCR.

La microscopia de campo oscuro de las muestras de úlceras o de lesiones exudativas cutáneas, proporciona el diagnóstico inmediato mediante la visualización de los treponemas móviles. La muestra ideal es el exudado seroso de lesiones activas. No son válidas las muestras hemáticas ni de origen oral ni anal. Tiene como principales inconvenientes que la observación ha de ser inmediata a la recogida (< 30 min), se precisa disponer de un microscopio de campo oscuro y de microscopista experto, ya que es un método laborioso y subjetivo, en el que el resultado negativo no excluye la infección.

Las técnicas de PCR están desplazando al campo oscuro. Permiten estudiar lesiones extragenitales donde puedan existir treponemas comensales, así como también en tejidos, LCR, humor vítreo o líquido amniótico. También tienen interés en el diagnóstico de la sífilis congénita y en la neurosífilis. No se recomienda en sangre por la existencia de sustancias inhibitoras. Las muestras pueden ser frescas o congeladas. Se considera que la PCR del LCR tiene escaso valor para el diagnóstico de neurosífilis debido a que tiene baja sensibilidad y especificidad.

El diagnóstico indirecto serológico proporciona un diagnóstico presuntivo²³ y no diferencia la sífilis de las trepanomatosis no venéreas (pian, pinta y bejel).

Las pruebas no treponémicas (reagínicas) son el VDRL y el RPR. Son técnicas manuales, sencillas, baratas, permiten semicuantificar (obtener un título) pero no permiten la automatización. Son un indicador muy útil de la actividad de la enfermedad. Se positivizan a los 10-15 días después de la aparición del chancro, lo que justifica que su sensibilidad disminuida en la sífilis primaria (78-86%), mientras que en la sífilis secundaria es del 100%. En la sífilis latente permanece cercana al 100% y disminuye en la terciaria al 71-86%.

El VDRL es una microfloculación, debe observarse al microscopio (100×) y las muestras aceptables son suero y LCR (en este último evitar la contaminación con sangre o suero). El RPR es una macrofloculación que puede valorarse sin microscopio debido al empleo de carbón para fijar los antígenos. Se emplea en suero y en plasma, y sus títulos suelen ser superiores a los del VDRL.

Estas técnicas cuantitativas ayudan a establecer la fase de la enfermedad, pueden ser útiles para indicar tratamiento (incremento del título por reinfección) y también permiten hacer seguimiento de la respuesta al tratamiento. La caída del título después del tratamiento es variable y depende de factores como la fase de la enfermedad, su duración y el título inicial, pero en general se considera que en una sífilis temprana el título debería de caer 4 veces a los 6 meses. En el caso de una sífilis tardía, o después de múltiples episodios de infección, la caída del título es más lenta y puede estabilizarse a títulos bajos (VDRL < 8, RPR < 16). Las comparaciones de títulos entre distintas muestras deben realizarse en paralelo y con la misma técnica. La persistencia del título a pesar del tratamiento correcto puede ocurrir en pacientes con enfermedades autoinmunes.

Los falsos positivos se estiman en un 0,2-0,8% de los casos y pueden ser transitorios, habitualmente con títulos bajos, y se observan en la gestación y en respuesta a condiciones que cursan con una activación policlonal de linfocitos B, como ocurre en las inmunizaciones y en infecciones agudas. Los falsos positivos de duración superior a 6 meses suelen presentar títulos elevados y ocurren en enfermedades crónicas que cursan con daño tisular crónico (fiebre reumática, mielomas, leucemias, linfomas, diabetes, adicción a fármacos intravenosos y otras). Pueden existir falsos negativos debido al efecto prozona (especialmente en casos de sífilis secundaria) y para evitarlo se aconseja diluir los sueros.

Las pruebas treponémicas detectan anticuerpos específicos frente a *T. pallidum* e incluyen el TPHA, FTA, inmunoblot, EIA y quimioluminiscencia (CLIA). Son técnicas cualitativas, más específicas y precoces que las no treponémicas (positivas a la 1-2 semanas de aparecer el chancro) y permanecen positivas de por vida incluso en

infecciones tratadas, por lo que no deben emplearse como marcadores de actividad ni para la valoración del éxito del tratamiento. La mayoría detecta tanto IgM como IgG, si bien es posible determinar la presencia de IgM mediante formatos específicos de FTA, inmunoblot y EIA, pero su sensibilidad es baja, no ayudan a determinar la fase de la enfermedad y solo serían útiles para el diagnóstico de la sífilis congénita.

El TPHA es una hemaglutinación pasiva que emplea eritrocitos sensibilizados con extracto de *T. pallidum*. Reacciones falsas positivas son posibles, pero menos frecuentes que en las pruebas no treponémicas. Pueden ocurrir en presencia de anticuerpos anti-eritrocitos, en enfermedades autoinmunes y conectivopatías, entre otras. La prueba FTA ha dejado de usarse en muchos laboratorios debido a que es muy laboriosa.

En la mayoría de los laboratorios de cierto tamaño se emplea el denominado algoritmo reverso, que emplea como prueba de cribado inicial técnicas de EIA o CLIA, debido su elevada sensibilidad y especificidad y a su automatización, que permite ensayar muchas muestras. El resultado negativo, en el contexto de cribado, excluye la infección y en el contexto de un paciente con sospecha diagnóstica deben repetirse la extracción y el ensayo a las 6 semanas. El resultado positivo ocurre tanto en personas con enfermedad antigua correctamente tratada como en pacientes no tratados con enfermedad activa, siendo más sensible que las pruebas no treponémicas para detectar la sífilis de reciente adquisición. Al obtener una prueba inicial positiva, esta debe confirmarse con otra prueba treponémica distinta, habitualmente TPHA, que, si es también positiva, se realizará una prueba no treponémica (puede realizarse en una segunda muestra) para conocer el título basal que determina la actividad y frente al que compararemos los controles de tratamiento. Si la segunda prueba treponémica es negativa y no confirma a la primera, puede plantearse la confirmación con un inmunoblot IgG.

El denominado algoritmo tradicional fue empleado en la mayoría de los laboratorios antes de la aparición de pruebas automatizadas. Se sigue usando en laboratorios de pequeño tamaño y en países con pocos recursos. Se inicia con una prueba no treponémica (RPR o VDRL) idealmente cuantificada. Solo detecta sífilis activas. El resultado positivo se confirma con una prueba treponémica.

Las pruebas diagnósticas a pie del enfermo (POCT) deben de ser capaces de proporcionar el diagnóstico sin necesidad de equipamiento adicional (neveras, centrífugas o microscopios) y tienen especial relevancia en la estrategia de la OMS para la eliminación de la sífilis congénita en países con escasos recursos. En estos casos, se ha demostrado que son coste efectivas, pues permiten realizar en el mismo día el diagnóstico y el tratamiento. Suelen ser técnicas de inmunocromatografía, de sencilla realización, que emplean muestra de sangre total obtenida mediante punción digital con lanceta, pero que deben de ejecutarse siguiendo de forma estricta las instrucciones del fabricante. Los formatos en los que solo detecta anticuerpos treponémicos se pueden producir tratamientos inapropiados en pacientes previamente infectados pero tratados y curados. Existen formatos duales que detectan tanto anticuerpos no treponémicos como treponémicos y evitan este problema²⁴.

Neurosífilis

El examen del LCR debe realizarse cuando exista sospecha clínica neurológica, oftálmica u ótica, en la sífilis terciaria cardiovascular y gomas, y ante un fracaso terapéutico. La definición de neurosífilis asintomática depende de la valoración en el LCR de las proteínas, las células y los anticuerpos no treponémicos y treponémicos, sin que exista una definición de consenso. La presencia de anticuerpos en el LCR debe valorarse junto con la clínica y sirve para apoyar el diagnóstico clínico, puesto que el diagnóstico de certeza es histológico. Es muy importante que la muestra no esté contaminada con san-

gre. La técnica de elección es el VDRL (es más sensible que el RPR), pero ambos son poco sensibles, por lo que un resultado negativo no excluye neuroúlús (falsos negativos)²⁵. Un resultado positivo en ausencia de contaminación hemática se considera indicativo de neuroúlús en una sífilis tardía, pero en una sífilis precoz (< 1 año) el significado no está tan claro. El resultado negativo de una prueba treponémica (idealmente FTA) en el LCR hace muy improbable una neuroúlús, aunque no excluye el diagnóstico²⁶. Por el contrario, el resultado positivo puede tener problemas de especificidad por la presencia de anticuerpos en LCR como consecuencia de alteraciones en la barrera hematoencefálica en el contexto de procesos que nada tengan que ver con la sífilis. Las técnicas de PCR tampoco son de gran ayuda debido a su baja sensibilidad y especificidad en LCR, aunque al no haber un patrón oro se cree que la sensibilidad de la PCR está infraestimada.

Sífilis congénita

La prevención y la detección de la sífilis congénita dependen de la identificación de la infección en la mujer gestante. Es fundamental investigar cualquier sospecha de sífilis activa durante la gestación para asegurar un correcto tratamiento, su monitorización y control del neonato al nacimiento. En el contexto del cribado serológico gestacional, las serologías de sífilis positivas deben interpretarse con precaución a la luz de la serología y los tratamientos previos. Si se sospecha infección activa, en el posparto se deben obtener muestras de suero en paralelo a la madre y al recién nacido. La sangre de cordón no es válida debido a la posibilidad de contaminación con sangre materna. A las muestras de la madre y del hijo, se realizará en paralelo tanto pruebas treponémicas como no treponémicas, y en la del neonato, se determinará la presencia de IgM específica que solo puede proceder del niño. La serología positiva en el neonato suele representar transferencia pasiva de anticuerpos maternos (no para los anticuerpos IgM), cuyos títulos irán disminuyendo con el tiempo hasta llegar a indetectables entre los 12 y 18 meses. Si los títulos se incrementan en vez de disminuir, o si permanecen positivos pasados 18 meses, indicaría infección congénita. Detectar VDRL reactivo en el LCR del recién nacido también proporciona el diagnóstico. Respecto al diagnóstico directo, se deben buscar treponemas en lesiones mucosas o cutáneas mediante microscopía de campo oscuro, inmunofluorescencia o PCR. Los treponemas saprófitos no aparecen en la boca del recién nacido hasta aproximadamente pasadas 6 semanas del nacimiento, por lo que la posibilidad de falso positivo es baja en la microscopía de campo oscuro²⁷.

Tratamiento

El tratamiento de elección de la sífilis es la penicilina, en los casos de sífilis precoz una única dosis de penicilina benzatina 2.400.000 UI IM, tanto en pacientes VIH positivos como en negativos y en los casos de sífilis tardía 3 dosis de penicilina benzatina 2.400.000 UI IM, una dosis semanal durante 3 semanas (tabla 1). La sífilis latente de duración desconocida se tratará como una sífilis tardía.

En los alérgicos a la penicilina, el tratamiento de elección es la doxiciclina 100 cada 12 h durante 2 semanas en la sífilis precoz y 28 días en la sífilis tardía. La eficacia de la doxiciclina como tratamiento ha sido demostrada en diferentes estudios, sin que se hayan observado diferencias significativas en el fracaso terapéutico en estudios comparativos entre penicilina y doxiciclina^{28,29}, independientemente del seroestatus. Estudios aleatorizados demostraron que la azitromicina es un tratamiento efectivo para la sífilis precoz^{30,31}, pero la descripción de fracasos terapéuticos y la detección de resistencias secundarias a la mutación en el 23s del rRNA ha hecho que se excluya de las recomendaciones habituales del tratamiento de

Tabla 1
Tratamiento de la sífilis según estadio

	Tratamiento de elección	Tratamiento en alérgicos
Sífilis precoz (primaria, secundaria, latente precoz) independientemente del seroestatus	Penicilina G benzatina 2.400.000 UI IM	Doxiciclina 100 mg cada 12 h por 14 días
Sífilis tardía (sífilis latente tardía, sífilis de duración desconocida, gomas y afectación cardiaca)	Penicilina G benzatina 2.400.000 UI IM, una dosis semanal por 3 semanas	Doxiciclina 100 mg cada 12 h por 28 días
Neurosífilis (incluyendo afectación ocular y auditiva) Sífilis congénita	Penicilina G sódica 3.000.000–4.000.000 UI por vía intravenosa cada 4 h (18–24 millones UI al día) por 10–14 días Penicilina G sódica 150.000 UI/kg/día por vía intravenosa administrada 50.000 UI/kg cada 12 h en los primeros 7 días del nacimiento y cada 8 h posteriormente hasta un total de 10 días Si LCR normal: penicilina benzatina 50.000 UI/kg IM (máximo de 2.400.000 UI)	Desensibilización y penicilina intravenosa

la sífilis³². El tratamiento de elección de la neurosífilis (incluyendo la afectación ocular o auditiva) es la penicilina por vía intravenosa, aconsejándose su desensibilización en los pacientes alérgicos. El tratamiento es igual en pacientes VIH negativos y positivos, sin necesidad de aumentar la dosis total en pacientes VIH positivos.

A los pacientes con sífilis precoz (sobre todos a los que han recibido tratamiento con penicilina), hay que avisarles de la posibilidad de que presenten la reacción de Jarisch-Herxheimer. Esta reacción se presenta como un síndrome febril junto con escalofríos, empeoramiento de las lesiones cutáneas, cefalea, hipotensión, taquicardia, hiperventilación, *flushing* y mialgias tras 4–6 h de recibir el tratamiento y se normaliza aproximadamente a las 24 h. Su incidencia es aproximadamente del 30%, más frecuentemente en sífilis primaria y secundaria, sin que haya diferencias entre ambos estadios³³. En los pacientes con afectación cardiovascular, algunos expertos aconsejan administrar corticoides antes de iniciar el tratamiento para reducir el riesgo de complicaciones secundarias a la reacción de Jarisch-Herxheimer²³.

Seguimiento

No hay un test de curación de la sífilis que sea definitivo. La evolución correcta se define como la desaparición de los síntomas y la disminución de los títulos de los anticuerpos no treponémicos en 2 diluciones. Se aconseja realizar un control clínico a los 10–14 días para objetivar la desaparición de los síntomas en pacientes con sífilis primaria y secundaria, y realizar controles serológicos en todo paciente diagnosticado de sífilis. La frecuencia varía según el diagnóstico y el seroestatus³⁴. A los pacientes VIH negativos, en la sífilis precoz se aconseja realizar controles serológicos a los 6 y 12 meses y en la sífilis tardía a los 6, 12 y 24 meses. A los pacientes VIH positivos, se aconseja realizar controles a los 3, 6, 9, 12 y 24 meses, tanto en la sífilis precoz como en la tardía.

En caso en que no se observe la disminución de 2 diluciones del RPR a los 12 meses en la sífilis precoz o a los 24 meses en la sífilis tardía, se debe realizar la punción lumbar para descartar posible neurosífilis asintomática.

En el caso de la neurosífilis, se aconseja realizar punción lumbar cada 6 meses hasta la normalización de las células en el LCR o la negativización del VDRL.

Y como en cualquier ITS de reciente diagnóstico, se debe investigar la presencia de otras ITS.

Estudio de contactos

Según el estadio, el estudio de contactos es diferente. En caso de sífilis primaria se aconseja el estudio de los contactos de los 3 meses previos; en caso de secundarismo, de los 6 meses

previos, y en sífilis latente precoz, de los 12 meses previos. A estos contactos se aconseja realizar serología de cribado y, si fuese positiva, estudiarlo y tratarlo según el estadio. En caso de que fuese negativo, si el contacto fue reciente (en los 3 meses previos), se aconseja tratarlo como sífilis precoz, con una única dosis de penicilina o doxiciclina por 2 semanas en los pacientes alérgicos.

En caso de los pacientes con sífilis latente tardía se aconseja realizar el estudio de la pareja y tratar en caso que fuese positiva.

En los pacientes con sífilis latente de duración indeterminada, en caso de presentar un RPR > 1/16, se aconseja realizar el estudio de contactos como sífilis latente tardía.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial, o sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

- European Centre for Disease Prevention and Control. Syphilis. En: ECDC. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm: ECDC; 2018. [consultado 25 Ene 2019]. Disponible: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/syphilis-annual-epidemiological-report-2016>.
- World Health Organisation. Report on global sexually transmitted infection surveillance 2015. Geneva: World Health Organisation; 2016 [consultado 25 Ene 2019]. Disponible en: www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/stis-surveillance-2015/en/.
- Unidad de Vigilancia del VIH y Conductas de Riesgo. Vigilancia epidemiológica las infecciones de transmisión sexual, 2016. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología/Subdirección General de Promoción de la Salud y Vigilancia en Salud Pública - Plan Nacional sobre el Sida; 2018.
- Simms I, Fenton KA, Ashton M, Turner KM, Crawley-Boevey EE, Gorton R, et al. The re-emergence of syphilis in the United Kingdom: The new epidemic phases. *Sex Transm Dis.* 2005;32:220–6.
- Champenois K, Cousien A, Ndiaye B, Soukouna Y, Baclet V, Alcaraz I, et al. Risk factors for syphilis infection in MSM results of a case-control study in Lille, France. *Sex Transm Infect.* 2013;89:128–32.
- Hopkins S, Lyons F, Coleman C, Courtney G, Bergin C, Mulcahy F. Resurgence in infectious syphilis in Ireland. An epidemiological study. *Sex Transm Dis.* 2004;31:317–21.
- Imrie J, Lambert N, Mercer CH, Copas AJ, Phillips A, Dean G, et al. Refocusing health promotion for syphilis prevention: Results of a case-control study of men who have sex with men on England's south coast. *Sex Transm Infect.* 2006;82:80–3.
- Paz-Bailey G, Meyers A, Blank S, Brown J, Rubin S, Braxton J, et al. A case-control study of syphilis among men who have sex with men in New York City. Association with HIV infection. *Sex Transm Dis.* 2004;31:581–7.
- Purcell DW, Moss S, Remien RH, Woods WJ, Parsons JT. Illicit substance use, sexual risk, and HIV-positive gay and bisexual men: Differences by serostatus of casual partners. *AIDS.* 2005;19 Suppl 1:S37–47.
- Fernández-Dávila P. «Sesión de sexo, morbo y vicio»: una aproximación holística para entender la aparición del fenómeno ChemSex entre hom-

- bres gays, bisexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres en España. *RMdS.* 2016;4:41–65 [consultado 25 Ene 2019]. Disponible en: <http://www.sidastudi.org/resources/inmagic-img/DD29841.pdf>.
11. Botham SJ, Ressler KA, Maywood P, Hope KG, Bourne CP, Conaty SJ, et al. Men who have sex with men, infectious syphilis and HIV coinfection in inner Sydney: Results of enhanced surveillance. *Sex Health.* 2013;10:291–8.
 12. Klausner JD, Zetola NM, Engelman J, Jensen TP. Syphilis in the United States: An update for clinicians with an emphasis on HIV coinfection. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:1091–102.
 13. Salado-Rasmussen K. Syphilis and HIV co-infection: Epidemiology, treatment and molecular typing of *Treponema pallidum*. *Dan Med J.* 2015;62: B5176.
 14. Salado-Rasmussen K, Katzenstein TL, Gerstoft J, Cowan SA, Knudsen TB, Mathiesen L, et al. Risk of HIV or second syphilis infection in Danish men with newly acquired syphilis in the period 2000–2010. *Sex Transm Infect.* 2013;2013: 372–6.
 15. Solomon MM, Mayer KH, Glidden DV, Liu AY, McMahan VM, Guanira JV, et al., iPrEx Study Team. Syphilis predicts HIV incidence among men and transgender women who have sex with men in a preexposure prophylaxis trial. *Clin Infect Dis.* 2014;59:1020–6.
 16. Bissessor M, Fairley CK, Leslie D, Howley K, Chen MY. Frequent screening for syphilis as part of HIV monitoring increases the detection of early asymptomatic syphilis among HIV-positive homosexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55:211–6.
 17. Katz MH, Schwarcz SK, Kellogg TA, Klausner JD, Dilley JW, Gibson S, et al. Impact of highly active antiretroviral treatment on HIV seroincidence among men who have sex with men: San Francisco. *Am J Public Heal J Public Heal.* 2002;9292:388–94.
 18. 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;27:421–46.
 19. Mainetti C, Scolari F, Lautenschlager S. The clinical spectrum of syphilitic balanitis of Follmann: Report of 5 cases and a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:1810–3.
 20. Hira SK, Patel JS, Bhat SG, Chilikima K, Mooney N. Clinical manifestations of secondary syphilis. *Int J Dermatol.* 1987;26:103–7.
 21. de Paulo LFB, Servato JPS, Oliveira MTF, Durighetto AF, Zanetta-Barbosa D. Oral manifestations of secondary syphilis. *Int J Infect Dis.* 2015;35:40–2.
 22. Baughn RE, Musher DM. Secondary syphilitic lesions. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:205–16.
 23. 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.
 24. Yin YP, Chen XS, Wei WH, Gong KL, Cao WL, Yong G, et al. A dual point-of-care test shows good performance in simultaneously detecting nontreponemal and treponemal antibodies in patients with syphilis: A multisite evaluation study in China. *Clin Infect Dis.* 2013;56:659–65.
 25. 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;39:453–7.
 26. Harding AS, Ghanem KG. The performance of cerebrospinal fluid treponemal-specific antibody tests in neurosyphilis: A systematic review. *Sex Transm Dis.* 2012;39:291–7.
 27. Unemo M, Ballard R, Ison C, Lewis D, Ndowa F, Peeling R. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections including human immunodeficiency virus. In: Unemo M, editor. Geneva: World Health Organization; 2013. [consultado 25 Ene 2019]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85343/9789241505840_eng.pdf.
 28. Ghanem KG, Erbeling EJ, Cheng WW, Rompalo AM. Doxycycline compared with benzathine penicillin for the treatment of early syphilis. *Clin Infect Dis.* 2006;42:E45–9.
 29. 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, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0109813>, e109813.
 30. Hook EW 3rd, Behets F, van Damme K, Ravelomanana N, Leone P, Sena AC, et al. A phase III equivalence trial of azithromycin versus benzathine penicillin for treatment of early syphilis. *J Infect Dis.* 2010;201:1729–35, <http://dx.doi.org/10.1086/652239>.
 31. Riedner G, Rusizoka M, Todd J, Maboko L, Hoelscher M, Mmbando D, et al. Single-dose azithromycin versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis. *N Engl J Med.* 2005;353:1236–44.
 32. Su JR, Pillay A, Hook EW, Ghanem KG, Wong W, Jackson D, et al. Prevalence of the 23S rRNA A2058G point mutation and molecular subtypes in *treponema pallidum* in the United States, 2007 to 2009. *Sex Transm Dis.* 2012;39:794–8, <http://dx.doi.org/10.1097/OLQ.0b013e31826f36de>.
 33. Arando M, Fernandez-Naval C, Mota-Foix M, Alvarez A, Armegol P, Barberá MJ. The Herxheimer reaction in syphilis: Could molecular typing help to understand it better? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:1791–5.
 34. AIDS Study Group (GESIDA), National AIDS Plan, STI Study group of the SEIMC (GEITS), Spanish Group for the Investigation of Sexual Transmission Diseases of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology, The Spanish Society for Pediatric Infectious (SEIP). Consensus document on the diagnosis and treatment of sexually transmitted diseases in adults, children and adolescents. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018;36:576–85.