

## 2.5

## Lúes (sífilis)

M. López Rojano

**CONTENIDOS**

## OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

## INTRODUCCIÓN

## DESCRIPCIÓN DEL PATÓGENO

## CLÍNICA

## DIAGNÓSTICO

- Detección directa de *T. pallidum*
- Pruebas serológicas: detección indirecta de *T. pallidum*
- Pruebas rápidas
- Manejo de pruebas diagnósticas
- Diagnóstico en casos de cuadro compatible
- Cribado serológico en pacientes asintomáticos

## TRATAMIENTO

## SEGUIMIENTO

## CONCLUSIONES

## BIBLIOGRAFÍA

**OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

- Proporcionar los conceptos básicos de la fisiopatología de infección de la sífilis.
- Reconocer las principales características clínicas, sus etapas, complicaciones y repercusión.
- Indicar e interpretar las pruebas de laboratorio (microbiológicas y especialmente serológicas) y algoritmos diagnósticos.
- Conocer los aspectos más relevantes del tratamiento.
- Aplicar pruebas de cribado de otras ITS.
- Realizar seguimiento del paciente y aplicar e interpretar pruebas de curación.
- Investigar y tratar los contactos.

La sífilis sigue representando hoy en día un problema de salud pública en todo el mundo, ya que está lejos de su erradicación a pesar de disponer de tratamientos eficaces.

La sífilis es una infección de transmisión sexual de declaración obligatoria, que puede ser diagnosticada mediante diferentes test microbiológicos y serológicos que requieren de una correcta interpretación.

## INTRODUCCIÓN

La sífilis es una infección causada por la espiroqueta *Treponema pallidum*, una bacteria que puede transmitirse principalmente por contacto sexual. También puede transmitirse por vía transplacentaria, y puede afectar al recién nacido en forma de sífilis congénita.

La incidencia de sífilis está aumentando en todo el mundo, con un incremento en las tasas de sífilis primaria y secundaria en los últimos años, principalmente por casos de transmisión entre hombres que tienen relaciones sexuales con hombres. Los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) representan también un colectivo de mayor riesgo. La tasa de notificación global de sífilis en Europa es del 5,5/100.000 habitantes. El aumento de casos en mujeres se acompaña de un incremento paralelo de casos de sífilis congénita, aunque en Europa se describe una estabilización de los casos en este colectivo (2/100.000 casos de sífilis congénita), en parte gracias a las estrategias de cribado universal durante la gestación.

## DESCRIPCIÓN DEL PATÓGENO

La infección por sífilis es bacteriana y está causada por la espiroqueta *Treponema pallidum* subespecie *pallidum* (*T. pallidum*).

*T. pallidum* se transmite generalmente por contacto sexual a través de microabrasiones en la piel o mucosas y pasa rápidamente al torrente circulatorio, desde donde se disemina a otros tejidos. Inicialmente, *T. pallidum* se adhiere localmente a las células epiteliales y componentes de la matriz extracelular de la piel y la mucosa, en el lugar del inóculo inicial. En dichos tejidos se replica y produce una respuesta inflamatoria local conocida como chancro. El chancro es, pues, una úlcera indolora que aparece entre 3 y 6 semanas después de la infección y en la que proliferan las espiroquetas rodeadas de células inmunitarias. Esta activación inmunitaria explica la aparición de linfadenopatías regionales indoloras. Entre 3 y 8 semanas después el treponema local es destruido, por lo que el chancro desaparece de forma espontánea. Pero durante este tiempo, la espiroqueta tiene la capacidad de propulsarse gracias a su endoflagelo, que le permite movilizarse por un mecanismo de sacacorchos gracias a su forma en espiral. Este movimiento le permite su diseminación sistémica a múltiples órganos y tejidos. Cuando la espiroqueta llega a circulación general se establece la etapa de sífilis secundaria. Y, posteriormente, el microorganismo puede quedar larvado por un largo período de tiempo (sífilis latente) y producirse una reactivación años más tarde en otros órganos diana (sífilis terciaria).

## CLÍNICA



La historia natural de la sífilis es bien conocida, con diferentes fases predecibles y estrategias de diagnóstico y tratamiento bien establecidas.

La infección por sífilis tiene, pues, distintas fases, con intervalos y manifestaciones clínicas muy bien definidas, que se resumen en la [tabla 2.5-1](#). Las fases larvadas de la enfermedad pueden pasar totalmente desapercibidas pero tienen potenciales consecuencias graves:

- **Sífilis primaria:** se caracteriza por la aparición del chancro (o úlcera) en el lugar de inoculación (generalmente genital), tras un período de incubación de entre 2 y 6 semanas. Es una úlcera

| TABLA 2.5-1. Etapas clínicas de la sífilis |   |   |
|--|---|---|
|  | Período   | Clínica   |
| Sífilis primaria                           | Incubación 2-6 semanas<br>Desaparición 3-8 semanas      | - Chancro (úlceras) unilateral indolora<br>- Adenopatías inguinales bilaterales   |
| Sífilis secundaria                         | 3-8 semanas después de primaria                         | - Exantema (erupción) de piel y mucosas<br>- Adenopatías generalizadas ( $\geq 50\%$ ).<br>- Ocasionalmente: síntomas constitucionales, fiebre y artralgias<br>- Otros: afectación renal, hepato-esplenomegalia, inflamación ocular o alteración de la motilidad gástrica<br>- Alopecia sifilítica (4-12,5%)<br>- Condiloma plano o «lata» (10-20%)<br>- Lúes maligna o ulceronodular |
| Sífilis latente                            | Precoz: < 1 año<br>Tardía: > 1 año o tiempo desconocido | - Asintomática  |
| Sífilis terciaria                          | Generalmente años (excepto neurosífilis)                | - Neurosífilis<br>- Sífilis cardiovascular (aorta ascendente)<br>- Sífilis tardía benigna: granulomas, «gomos» y placas psoriasiformes  |

única en el 75 % de casos, unilateral y no dolorosa, de bordes limpios discretamente sobrelevados (Fig. 2.5-1). Al ser indoloro, puede pasar desapercibido, especialmente si se localiza en áreas de difícil visualización como la vagina, el cuello uterino o en la zona anal. En menos del 10 % de casos el chancro puede localizarse fuera de la genital (mucosa oral, pezones o en los dedos). Suele acompañarse de adenopatías bilaterales no dolorosas. El cuadro de sífilis primaria se resuelve de forma espontánea en 3-8 semanas.

- **Sífilis secundaria:** la sífilis primaria no tratada progresa por diseminación del *T. pallidum* a nivel sistémico entre 3 y 8 semanas después de la infección primaria. En esta fase el grado de contagiosidad es máximo, ya que la cantidad de microorganismos en sangre (espiroquetemia) es más alta. Se caracteriza principalmente por la aparición de una erupción o exantema no pruriginoso en la piel y mucosas (tronco, cara, extremidades, palmoplantar, mucosa orofaríngea y genital). Suele ser maculopapular, pero puede presentar otras características. Con frecuencia se acompaña de adeno-



Figura 2.5-1. Chancro (sífilis primaria).

patías generalizadas. Ocasionalmente aparecen síntomas constitucionales como anorexia, malestar general, fiebre o artralgias. Otros signos característicos de la sífilis secundaria serían la alopecia sifilítica (4-12,5 %) que afecta principalmente a las áreas occipital, temporal bilateral y las cejas, el condiloma plano o «lata» (10-20 %), pápulas húmedas genitales muy contagiosas que afectan preferentemente a los pliegues o áreas cutáneo-mucosas, o la afectación sistémica de otros órganos (renal, hepatoesplenomegalia, meningitis, inflamación ocular o alteración de la motilidad gástrica). En pacientes inmunodeprimidos puede producirse una forma grave de sífilis secundaria conocida como lúes maligna o ulceronodular.

La sífilis secundaria se resuelve espontáneamente en 2-6 semanas y pasa a una fase latente.

- **Sífilis latente:** constituye un período subclínico solo diagnosticable por serología. Se divide en latente precoz cuando ha pasado menos de 1 año desde la primoinfección, y latente tardía cuando hace más de un año o bien la fecha de la primoinfección es desconocida. Durante la fase latente persisten los treponemas en muchos tejidos, y puede producirse el paso de *T. pallidum* a circulación sanguínea de forma intermitente. Durante estos episodios de espiroquetemia, más frecuentes en la fase latente precoz, la infección puede transmitirse (vía sexual o transplacentaria). La sífilis puede permanecer latente sin tratamiento en dos tercios de los pacientes.
- **Sífilis terciaria:** un tercio de los pacientes infectados no tratados desarrollarán síntomas al cabo de años o décadas de la infección inicial, y puede afectar a diferentes órganos. En la neurosífilis se produce una afectación del sistema nervioso central (SNC) debido al paso de treponemas a través de la barrera hematoencefálica. La neurosífilis puede aparecer entre meses y pocos años después de la primoinfección, ya que la invasión del *T. pallidum* al sistema nervioso suele producirse ya en las primeras semanas de la infección. La sífilis cardiovascular suele afectar a grandes vasos, típicamente la arteria aorta ascendente. Hasta la mitad de los casos de sífilis terciaria son en forma de afectación cutánea en la sífilis tardía benigna, con aparición de «gomos» sifilíticos y placas psoriasiformes.
- **Neurosífilis:** aunque se considera una forma de sífilis terciaria, la afección del sistema nervioso por la sífilis merece una especial atención, ya que puede aparecer en cualquier momento de la infección y puede presentar múltiples formas clínicas:
  - Asintomática.
  - Meningitis sifilítica aguda (fiebre, cefalea, y rigidez de nuca) o basilar (afectación de pares craneales).
  - Sífilis meningovascular por endarteritis, con un cuadro similar a un ictus, con convulsiones.
  - Formas tardías de paresia, tabes dorsal.
  - Otras manifestaciones como afectación ocular, labilidad emocional, déficit de memoria y psicosis.

La neurosífilis parece más frecuente en pacientes con títulos altos de pruebas reagínicas y en personas coinfectadas por el VIH con  $\leq 350$  células T CD4+/mL, aunque es difícil predecir su aparición.

- **Coinfección con VIH:** la coinfección de sífilis con el VIH merece un comentario especial, ya que su asociación es frecuente. La coinfección puede llegar a cifras de hasta el 50 % entre hombres homosexuales. Por tanto, en caso de diagnóstico de sífilis se recomienda la determinación sistemática del VIH. El diagnóstico y el tratamiento de la sífilis en caso de coinfección con VIH no difiere de las personas no infectadas, aunque en ocasiones puede haber reacciones serológicas atípicas. En cuanto a la clínica, hay un discreto mayor riesgo de neurosífilis (aunque disminuye con el tratamiento antirretroviral) y de fracaso de tratamiento. Por tanto, en caso de coinfección con el VIH se recomienda una exploración neurológica completa y un adecuado seguimiento. La indicación de punción lumbar en personas coinfectadas es la misma (sífilis con clínica neurológica o fracaso terapéutico). Debe tenerse en cuenta que en caso de infección por VIH, las anomalías en el líquido cefalorraquídeo pueden ser más importantes.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sífilis es complejo por diferentes motivos. En primer lugar, porque las manifestaciones clínicas pueden ser muy variadas, incluso asintomáticas. El estudio directo del microorganismo es complejo, aunque en la actualidad puede realizarse mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) aplicadas directamente sobre el tejido infectado (úlceras, lesión cutánea, líquido cefalorraquídeo). En segundo lugar, las pruebas serológicas pueden tardar semanas en positivizarse debido al tiempo de latencia de la respuesta inmunológica. Y, por último, la interpretación de las pruebas diagnósticas disponibles es compleja. Las pruebas serológicas pueden ser específicas o no específicas de sífilis. Un porcentaje significativo de pacientes tratados pueden presentar serologías persistentemente positivas. En la [tabla 2.5-2](#) se resumen las pruebas diagnósticas existentes y en la [tabla 2.5-3](#) la interpretación de las pruebas serológicas.

**TABLA 2.5-2. Pruebas diagnósticas de sífilis**

| Pruebas microbiológicas  | Pruebas serológicas<br>Detección indirecta de <i>T. pallidum</i>    |   |
|--|---|---|
|  | No treponémicas o reagínicas  | Treponémicas  |
| Detección directa de <i>T. pallidum</i>  | Detección de anticuerpos no específicos contra <i>T. pallidum</i>   | Detección de anticuerpos específicos  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Examen en fresco con microscopía de campo oscuro</li> <li>DFA-TP</li> <li>Técnicas de biología molecular</li> <li>Demostración en tejidos</li> <li>Cultivo de <i>T. pallidum</i></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>VDRL</li> <li>RPR</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>ELISA/CLIA de anticuerpos treponémicos</li> <li>Inmunofluorescencia: FTA-Abs, FTA-Abs DS</li> <li>Hemaglutinación: TPHA y MHA-TP</li> <li>Enzimoimmunoensayo de membrana (<i>Western blot</i>) treponémico</li> <li>Prueba de TPI</li> </ul> |

DFA-TP: Inmunofluorescencia directa; FTA-Abs: anticuerpos absorbidos fluorescentes antitreponema; FTA-Abs DS: anticuerpos absorbidos fluorescentes antitreponema con doble tinción; MHA-TP: *microhaemagglutination Treponema pallidum*; RPR: *Rapid Plasma Reagin*; TPHA: *Treponema pallidum haemagglutination*; TPI: inmovilización de *T. pallidum*; VDRL: *Venereal Disease Research Laboratory*.

**TABLA 2.5-3. Interpretación de serologías luéticas**

| Reagínicas | Treponémicas | Interpretación   | Conducta   |
|------------|--------------|--|--|
| -          | -            | <ul style="list-style-type: none"> <li>No infección</li> <li>Infección muy reciente</li> </ul>   | Si clínica sugestiva o sospecha de contagio, repetir en 2-3 semanas  |
| +          | +            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Infección confirmada o tratada recientemente</li> </ul>   | Tratamiento si no tratamiento previo   |
| +          | -            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Probable falso positivo (títulos &lt; 1/8)</li> </ul>   | Repetir en 3 semanas para confirmar  |
| -          | +            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Infección antigua (tratada o tratamiento incompleto)</li> <li>Infección reciente si IgM positiva</li> </ul> | Confirmación del resultado si no hay antecedentes de tratamiento con otro test treponémico<br>Valorar tratamiento si no ninguno previo |

### Detección directa de *T. pallidum*

- **Examen en fresco con microscopía de campo oscuro:** es el método de diagnóstico más rápido y directo en la fase primaria, secundaria y congénita precoz. No obstante, este método requiere un equipo especial y la valoración por técnicos experimentados. La muestra ideal es el exudado de las

lesiones, como el chancro, condiloma plano o las lesiones mucosas, ya que contienen gran cantidad de treponemas; también es útil el material aspirado de los ganglios linfáticos. La muestra debe ser lavada con suero salino sin aditivos bactericidas. El treponema aparece moviéndose en espiral con una ondulación característica sobre su punto medio. Es importante señalar que, en las lesiones bucales o anales es difícil diferenciar *T. pallidum* de otros treponemas no patógenos, por lo que la técnica de campo oscuro no es aplicable. Para excluir el diagnóstico se requieren tres exámenes negativos.

- **Inmunofluorescencia directa (DFA-TP):** consiste en la tinción con anticuerpos monoclonales o policlonales fluorescentes dirigidos frente a *T. pallidum* en los frotis de lesiones sospechosas, fijados con acetona o metanol. Esta técnica es de utilidad para el examen de las lesiones orales, por lo mencionado anteriormente.
- **Técnicas de biología molecular:** las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN) han demostrado sensibilidad y especificidad elevadas en la detección de *T. pallidum*. Hay técnicas de reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real (RT-PCR) comerciales. Algunas de ellas están diseñadas como PCR múltiples y permiten, además, la detección de otras bacterias causantes de úlceras genitales, como los serovares de *Chlamydia trachomatis* causantes de linfogranuloma venéreo (L1, L2 y L3) y *Haemophilus ducreyi* (responsable del cancroide o chancro blando). Las muestras de elección son los frotis de las úlceras tanto genitales como de otras localizaciones (rectales, bucales, etc.) en los casos de sífilis primaria. Estas técnicas también han demostrado su utilidad en muestras de piel y mucosas de la sífilis secundaria y en otras muestras en el caso de sífilis terciaria (líquido cefalorraquídeo [LCR], etc.). Por su automatización y su elevada sensibilidad y especificidad son, probablemente, los test microbiológicos de elección.
- **Demostración en tejidos:** requiere materiales obtenidos por biopsia, sobre los que se lleva a cabo una impregnación argéntica, o bien una tinción inmunofluorescente (DFAT-TP) o inmunoenzimática específica. La DFAT-TP utiliza un anticuerpo monoclonal muy específico de *T. pallidum*. Se suele utilizar para muestras cutáneas de sífilis secundaria o estadios sifilíticos tardíos (goma), así como en los tejidos afectados del cerebro, placenta, cordón umbilical y piel en la sífilis congénita.
- **Cultivo de *T. pallidum*:** El único método útil para aislar *T. pallidum* es la prueba de inoculación en el conejo (RIT). Esta técnica se considera de referencia para el resto de las pruebas diagnósticas de la sífilis. Por su dificultad y peligrosidad solo se realiza en laboratorios de referencia muy específicos y de investigación.

### Pruebas serológicas: detección indirecta de *T. pallidum*

- **Pruebas reagínicas o no treponémicas** detectan anticuerpos reagínicos, no específicos o no treponémicos dirigidos frente a un antígeno lipoideo que es el resultado de la interacción de *T. pallidum* con los tejidos del huésped (cardiolipina-colesterol-lecitina). Se positivizan a partir de las 3 semanas de la aparición del chancro, por lo que en infecciones muy recientes pueden ser negativas. El resultado se valora en forma de titulación cuantitativa. Son muy útiles para evaluar la actividad de la infección y la respuesta al tratamiento. Se negativizan con el tratamiento, y también hasta en un 15 % de casos en fases avanzadas tras años de evolución. Su principal inconveniente son los falsos positivos, frecuentes dada su baja especificidad. Los falsos positivos (en general con títulos <1/8) pueden deberse a infecciones virales, parasitarias, lepra, bovinas, enfermedades del colágeno, autoinmunes, neoplasias y otras situaciones como la gestación, el uso de drogas y la edad avanzada. Los falsos negativos también pueden existir, debidos a la infección VIH, o por fenómeno prozona por exceso de anticuerpos (2 % en sífilis secundaria). Las pruebas reagínicas se dividen en:
  - Floculación microscópica: Venereal Disease Research Laboratory (VDRL).
  - Floculación macroscópica: prueba en tarjeta de reaginas plasmáticas rápidas (RPR).



Ambas son buenos marcadores de la infección en su fase aguda y útiles en el control de la respuesta al tratamiento en el paciente con inmunidad intacta. RPR ha pasado a ser la prueba de cribado habitual para la selección de sueros en los laboratorios y en los bancos de sangre, puesto que se trata de una técnica más sencilla, requiere menor cantidad de suero y no hace falta calentarlo. VDRL es la prueba de elección para el diagnóstico de la neurosífilis en muestras de líquido cefalorraquídeo.



Los test reagínicos o no treponémicos (VDRL, RPR) pueden tener falsos positivos pero son los únicos que valoran la actividad de la infección y la respuesta al tratamiento.

- **Pruebas treponémicas** específicas detectan anticuerpos treponémicos o específicos. Como regla general, una prueba treponémica negativa indica la ausencia de infección, pasada o presente. La tasa de falsos positivos es mucho más baja. Persisten positivos de forma permanente, por lo que no son útiles para valorar la actividad de la infección ni para el control postratamiento.

Las pruebas treponémicas son:

- Análisis de inmunoabsorción ligada a las enzimas (**ELISA**)/**inmunoanálisis de quimioluminiscencia (CLIA)** de anticuerpos treponémicos. Detecta IgG e IgM específicos. Suele ser la de elección en los laboratorios que manejan gran número de muestras. La mayor ventaja de estos métodos radica en la automatización, que permite procesar grandes cantidades de muestras con una lectura objetiva. Tienen gran sensibilidad y especificidad incluso en fases precoces. Se positivizan en la primoinfección incluso antes que las pruebas no treponémicas, sobre todo las IgM (75 % VDRL, 90 % treponémicas). Las IgM persisten 2-3 meses y las IgG pueden ser positivas toda la vida en el 85 % de pacientes correctamente tratados.
- Inmunofluorescencia indirecta: anticuerpos absorbidos fluorescentes antitreponema (**FTA-Abs**) o la prueba FTA-Abs DS (variante del anterior con doble tinción). Utiliza como antígeno treponemas de *T. pallidum* obtenidos de testículos de conejo. Su interpretación puede ser bastante subjetiva y es costosa para aplicarla como prueba de cribado en población de bajo riesgo, por lo que su utilización se centra en confirmar los resultados positivos de los métodos no treponémicos. Posteriormente, solo en un 10 % de los casos se negativiza, sobre todo en los tratados precozmente y en los infectados por el VIH.
- Hemaglutinación: *Treponema pallidum haemagglutination* (**TPHA**) y *microhemagglutination treponema pallidum* (**MHA-TP**). Esta última es una adaptación de la anterior con una placa de microtitulación. El TPHA es una técnica más económica y fácil de realizar. Consiste en una hemaglutinación pasiva con hematíes de cordero sensibilizados con un extracto antigénico de *T. pallidum*. Utiliza un absorbente para aumentar la especificidad, pero es menos sensible en la enfermedad temprana.
- Enzimoimmunoensayo de membrana (**Western blot**) treponémico. La prueba *Western blot* se utiliza para aquellos casos en los que ELISA y FTA-Abs son indeterminados y se necesita aclarar la duda. Solo la llevan a cabo escasos laboratorios, que normalmente son centros de referencia.
- Prueba de inmovilización de *T. pallidum* (**TPI**). El TPI es una prueba de inmovilización de *T. pallidum* vivos, observables por microscopía de campo oscuro, que determina la capacidad de los anticuerpos y el complemento del paciente para inmovilizar células de *T. pallidum*. Es una prueba bactericida, y muy costosa, al exigir el mantenimiento de *T. pallidum* en cultivo en conejos, razón por la que solo está al alcance de algunos laboratorios.

## Pruebas rápidas

En los últimos años se han desarrollado pruebas rápidas (EIA/CIA test) que detectan anticuerpos antitreponémicos IgM e IgG. Están basadas en tiras inmunocromatográficas que reaccionan produciendo un cambio que se visualiza en la tira reactiva. Pueden ser muy útiles ya que pueden aplicarse *in situ* en los puntos de atención médica, aunque requieren siempre de un test de confirmación. Debe tenerse en cuenta que pueden presentar falsos positivos (p. ej., por presencia de treponemas orales en personas con patología periodontal) y que no pueden distinguir entre sífilis reciente o tardía.

## Manejo de las pruebas diagnósticas

El test depende de la situación clínica. En general, solo el 30-40 % de pacientes se diagnostican en etapas precoces, ya que la infección puede pasar inadvertida.

## Diagnóstico en casos de cuadro clínico compatible

El diagnóstico clínico de sífilis se deberá sospechar ante cualquier úlcera indolora que no cura en 2 semanas, independientemente de su localización, y ante cuadros de erupción cutánea compatibles con secundarismos. El estudio directo del microorganismo es complejo, aunque en la actualidad puede realizarse mediante técnicas de PCR aplicadas directamente sobre el tejido infectado (úlceras, lesión cutánea, líquido cefalorraquídeo). La sospecha diagnóstica deberá ser siempre confirmada mediante estudio serológico.

- **Sífilis primaria:** el chancro puede aparecer tras la primera semana de exposición al germen, pero se requieren 2-3 semanas para positivizar los anticuerpos IgM. Por tanto, en esta fase puede diagnosticarse mediante prueba microbiológica directa de detección del germen en una muestra directa de la lesión (técnicas de PCR, biología molecular o microscopia de campo oscuro)
- **Sífilis secundaria:** las manifestaciones cutáneas son por infiltración directa de treponemas, que pueden detectarse en las lesiones mediante test diagnósticos directos (PCR, microscopia de campo oscuro). También es posible identificar treponemas por PCR en sangre (espiroquetemia). Las pruebas serológicas serán positivas, aunque en esta fase es más frecuente el falso negativo de las pruebas reagínicas por el fenómeno de la prozona.
- **Neurosífilis:** el diagnóstico de neurosífilis se realiza por la clínica y el examen del líquido cefalorraquídeo (LCR). Los parámetros biológicos de actividad son: pleocitosis de  $>$  células/ $\mu$ l, proteinorraquia superior a 45 mg/dL y VDRL positivo. El VDRL en LCR tiene alta especificidad, pero es poco sensible. La sensibilidad es elevada en la sífilis meningovascular y en la parálisis general progresiva, pero baja en la neurosífilis asintomática y en los cuadros de tabes dorsal. Las pruebas de ELISA están estandarizadas para la determinación de IgG e IgM en LCR.

Las indicaciones para estudio de sífilis en LCR son:

- Presencia de síntomas y signos neurológicos en una persona con sífilis.
- Fracaso del tratamiento (clínico o por evolución serológica).

Podría recomendarse en algunos casos seleccionados de sífilis no tratada de duración desconocida o superior a un año, ya que muchos pacientes con anomalías de LCR pueden ser asintomáticos, aunque la indicación en este caso es más controvertida.

## Cribado serológico en pacientes asintomáticos

Para el cribado de sífilis, por ejemplo durante la gestación, hay dos estrategias de cribado:

- **Cribado clásico/tradicional:** consiste en solicitar en primer lugar las pruebas reagínicas y, en caso de ser positivas, confirmarlas con pruebas treponémicas. Tiene menor sensibilidad, especialmente en sífilis muy recientes o en casos antiguos o incompletamente tratados. En casos de



elevada sospecha de sífilis primaria y pruebas reagínicas negativas, se recomienda repetir las a las 2-3 semanas.

- **Cribado inverso:** con la aparición de los test de ELISA/CLIA, se ha generalizado el cribado inverso con Elisa IgG por su mayor sensibilidad y especificidad y su automatización. En caso de resultar positivo, el diagnóstico debe completarse con la realización de un test no treponémico (confirmación y valoración de actividad). En caso de VDRL negativo y sin historia previa de tratamiento, se recomienda realizar una segunda prueba treponémica confirmatoria. El cribado inverso aporta mayor sensibilidad, pero también mayor coste y un posible sobretratamiento de sífilis antiguas curadas.



La sífilis confirmada es una indicación para realizar una determinación de VIH, dada la elevada tasa de coinfecciones. Asimismo, se recomienda el cribado de parejas sexuales.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de elección de la sífilis es la penicilina G parenteral. La pauta de tratamiento difiere según la fase de la infección, y se resume en la [tabla 2.5-3](#). El tratamiento se realiza con penicilina G benzatina excepto en casos de neurosífilis, en que se utiliza penicilina acuosa, ya que la forma de depósito no pasa la barrera hematoencefálica.



El tratamiento de la sífilis es eficaz, curativo, previene las complicaciones a largo plazo y la sífilis congénita en gestantes y, además, previene la transmisión sexual.

En caso de alergia a penicilina, el tratamiento alternativo depende del estadio de la infección y del contexto clínico. En pacientes no gestantes con sífilis primaria o secundaria, el tratamiento de elección sería doxiciclina, tetraciclina, ceftriaxona. El tratamiento con azitromicina no se considera de primera elección por la presencia de resistencias, y no sería una opción terapéutica en hombres que tienen sexo con hombres ni en coinfección por VIH. En caso de sífilis latente, las únicas alternativas serían doxiciclina y tetraciclina. Ceftriaxona sería la alternativa terapéutica de elección para neurosífilis.

En gestantes alérgicas a penicilina, la desensibilización a penicilina sería la única alternativa para asegurar la curación materna y la prevención de la transmisión fetal y la sífilis congénita.

Hay que tener en cuenta que durante las 24 horas posteriores a la primera dosis de tratamiento puede aparecer la reacción de Jarisch-Herxheimer. Se trata de una reacción febril aguda producida por la lisis masiva de espiroquetas que generan una cascada inflamatoria mediada por citocinas. Se produce principalmente en casos de sífilis primaria, secundaria o latente primaria, al ser los estadios con mayor carga de patógeno. Es una reacción transitoria que requiere tratamiento sintomático e hidratación y puede tener mayor repercusión en gestantes.

## SEGUIMIENTO

El seguimiento de pacientes con sífilis se realiza mediante control clínico y serológico a los 6 y 12 meses del tratamiento. Las pruebas no treponémicas (VDRL o RPR) se utilizan para valorar la eficacia del tratamiento, usando el mismo tipo de prueba y del mismo laboratorio para poder comparar la titulación.

TABLA 2.5-4. Tratamiento de la sífilis según el estadio

|  |   |
|--|---|
| Sífilis primaria, secundaria o latente precoz (<1 año)           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Penicilina G benzatina 2,4 MU i.m./ semana (1 dosis*)</li> <li>• Alergia a penicilina:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Doxiciclina 100 mg/12 h, 14 días. Vía oral</li> <li>- Tetraciclina 500 mg/6 h, 14 días. Vía oral</li> <li>- Ceftriaxona: 1 g/24 h, 10-14 días. Vía intravenosa o intramuscular</li> <li>- Azitromicina**: 2 g dosis única. Vía oral</li> </ul> </li> </ul> |
| Sífilis latente precoz (< 1 año)                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Penicilina G benzatina 2,4 MU i.m./ semana (1 dosis*)</li> <li>• Alergia a penicilina:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Doxiciclina 100 mg/12 h, 28 días. Vía oral</li> <li>- Tetraciclina 500 mg/6 h, 28 días. Vía oral</li> </ul> </li> </ul>  |
| Sífilis latente tardía (> 1 año), tiempo desconocido o terciaria | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Penicilina G benzatina 2,4 MU i.m./ semana, <b>3 semanas</b></li> <li>• Alergia a penicilina:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Doxiciclina 100 mg/12 h, 28 días. Vía oral</li> <li>- Tetraciclina 500 mg/6 h, 28 días. Vía oral</li> </ul> </li> </ul>   |
| Neurosífilis   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Penicilina G cristalina acuosa intravenosa; 3-4 MU/4 h 10-14 días</li> <li>• O bien: penicilina G procaína, 2,4 MM U/24 h intramuscular, 10-14 días y probenecid 500 mg/6 h, 10-14 días. Vía oral</li> <li>• Alergia a penicilina: desensibilización a penicilina, ceftriaxona?</li> </ul>   |

i.m.: intramuscular; MU: millones de unidades.

\* En gestantes se recomienda una segunda dosis a la semana. \*\* Azitromicina no es la primera elección por resistencias. No usar en hombres homosexuales ni en personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana ni gestantes.

Se considera una buena respuesta cuando los títulos disminuyen 4 veces en 3-6 meses. Las pruebas no treponémicas se negativizan con el tratamiento, aunque en ocasiones pueden persistir títulos bajos residuales persistentes (reacción «serofast»). Aun así, una disminución demasiado lenta o un aumento de títulos deben hacer sospechar una reinfección.

En caso de persistencia o reaparición de signos y síntomas clínicos, o ante un aumento de 4 veces los títulos), se indicará una nueva tanda de tratamiento, se descartará neurosífilis mediante punción lumbar y se repetirá la serología de VIH.



## CONCLUSIONES

- La sífilis es una ITS de distribución mundial, pese a tener una clínica, diagnóstico y tratamiento bien establecidos.
- La clínica de sífilis en etapas precoces puede pasar desapercibida y se resuelve espontáneamente. Posteriormente, puede presentar una etapa latente o asintomática y no presentar complicaciones hasta años más tarde.
- El diagnóstico de la sífilis es complejo. La sospecha clínica debe confirmarse mediante test microbiológicos (como técnicas de biología molecular RT-PCR) o test serológicos.
- Deben conocerse las peculiaridades de las pruebas serológicas para su correcta interpretación. Los test no treponémicos pueden tener falsos positivos, pero son los únicos que valoran la actividad de la infección y la respuesta al tratamiento.
- El tratamiento de elección es la penicilina G por vía parenteral, mediante pautas bien establecidas según la etapa de la infección.
- Debe realizarse un seguimiento para comprobar la curación de la infección.



## BIBLIOGRAFÍA

Binnicker MJ. Which algorithm should be used to screen for syphilis? *Curr Opin Infect Dis.* 2012;25:79-85.

Revisión muy útil para la interpretación de las pruebas diagnósticas de sífilis.

Hook EW. Syphilis. *Lancet.* 2017; 389(10078):1550-7.

Completa y reciente revisión sobre la sífilis.

Kimberly A. Workowski, Bolan GA. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines [Internet]. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. Centers for Disease Control and Prevention, 2015; p. 1-138. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6403a1.htm>

Esta es la guía básica de las ITS con actualización de 2015. En ella se incluyen las pautas de tratamiento recomendadas.

Rogozńska E, Kara-Newton L, Zamora J, Khan K. On-site test to detect syphilis in pregnancy: a systematic review of test accuracy studies. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2017;124(5):734-41.

Revisión reciente sobre los métodos de diagnóstico rápido.