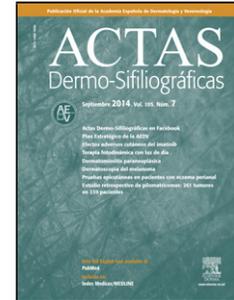


Journal Pre-proof

Documento de expertos de la aedv para el manejo de la sífilis

L. Fuertes de Vega JM. de la Torre García JM. Suarez Farfante MC.
Ceballos Rodríguez



PII: S0001-7310(24)00339-9

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.ad.2024.03.033>

Reference: AD 3933

To appear in: *Actas dermosifiliograficas*

Received Date: 24 December 2023

Accepted Date: 16 March 2024

Please cite this article as: Fuertes de Vega L, de la Torre García J, Suarez Farfante J, Ceballos Rodríguez M, Documento de expertos de la aedv para el manejo de la sífilis, *Actas dermosifiliograficas* (2024), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.03.033>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2024 Published by Elsevier.

Sección: Documento de consenso

“DOCUMENTO DE EXPERTOS DE LA AEDV PARA EL MANEJO DE LA SÍFILIS”

“AEDV EXPERT CONSENSUS FOR THE MANAGEMENT OF SYPHILIS”

Autores:

L. Fuertes de Vega

J. M. de la Torre García

J. M. Suarez Farfante

M. C. Ceballos Rodríguez

Servicio de Dermatología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Laura Fuertes de Vega

laurafdv81@gmail.com

RESUMEN

La sífilis, la “gran simuladora” de los venereólogos clásicos, está resurgiendo en países occidentales a pesar de existir tratamiento adecuado; diversos factores contribuyen, entre ellos cambios de comportamientos sexuales, no siendo objeto de este trabajo describirlos.

En 2021 en España se notificaron 6.613 nuevos casos que representan una incidencia de 13,9 x 100.000 habitantes, 90,5% varones. Las tasas han aumentado progresivamente desde el año 2000.

La presentación clínica es heterogénea. Aunque el chancro, la roseola sifilítica y los clavos sifilíticos son lesiones típicas; destacamos otras formas como las lesiones primarias no ulcerativas como la balanitis de Follmann, los chancros, en cavidad oral, las lesiones secundarias linguales parcheadas o el enantema en paladar y úvula, entre muchas otras.

Respecto al diagnóstico, las técnicas moleculares PCR están desplazando al campo oscuro en lesiones ulcerativas y en el análisis serológico se emplean pruebas automatizadas treponémicas (EIA, CLIA) que se combinan con pruebas clásicas (como RPR y TPHA) para la confirmación y seguimiento. La interpretación de estos test debe valorarse en el contexto epidemiológico y clínico del paciente. Se debe solicitar serología de VIH y despistaje de ITS a toda persona con sífilis.

Es importante realizar un seguimiento de los pacientes tratados para garantizar la curación y detectar reinfecciones. Se aconseja valorar la respuesta serológica al tratamiento con la misma prueba no treponémica (RPR/VDRL) cuantificada. El seguimiento de los controles se realiza a los 3,6,12 meses extendiendo a 24 en las personas viviendo con VIH (PVV).

Los contactos sexuales deben ser evaluados y tratados según proceda.

Se recomienda el cribaje en embarazadas en el primer trimestre de gestación. Toda mujer con aborto de más de 20 semanas debe ser testada de sífilis.

El tratamiento de primera elección en todas sus formas, incluso embarazadas y PVV, sigue siendo la penicilina. Los macrólidos no se recomiendan dada la potencial resistencia.

PALABRAS CLAVE

Chancro, Sífilis primaria, Sífilis secundaria, Sífilis terciaria, Sífilis precoz, Sífilis tardía, Sífilis latente, Neurosífilis, Diagnóstico sífilis, Tratamiento sífilis, Epidemiología sífilis, *Treponema pallidum*, Sífilis congénita, ITS

ABSTRACT

Syphilis—the "great simulator" for classical venereologists—is re-emerging in Western countries despite adequate treatment; several contributing factors have been identified, including changes in sexual behaviour, which won't be the topic of this article though.

In 2021, a total of 6613 new cases of syphilis were reported in Spain, representing an incidence of 13.9 x 100 000 inhabitants (90.5%, men). Rates have increased progressively since 2000.

The clinical presentation of syphilis is heterogeneous. Although chancroid, syphilitic roseola and syphilitic nails are typical lesions, other forms of the disease can be present such as non-ulcerative primary lesions like Follmann balanitis, chancres in the oral cavity, patchy secondary lingual lesions, or enanthema on the palate and uvula, among many others.

Regarding diagnosis, molecular assays such as PCR have been replacing dark-field microscopy in ulcerative lesions while automated treponemal tests (EIA, CLIA) are being used in serological tests, along with classical tests (such as RPR and HAART) for confirmation and follow-up purposes. The interpretation of these tests should be

assessed in the epidemiological and clinical context of the patient. HIV serology and STI screening should be requested for anyone with syphilis.

Follow-up of patients under treatment is important to ensure healing and detect reinfection. Serological response to treatment should be assessed with the same non-treponemal test (RPR/VDRL); 3-, 6-, 12-, and 24-month follow-up is a common practice in people living with HIV (PLHIV).

Sexual contacts should be assessed and treated as appropriate.

Screening is advised for pregnant women within the first trimester of pregnancy. Pregnant women with an abortion after week 20 should all be tested for syphilis.

The treatment of choice for all forms of syphilis, including pregnant women and PLHIV, is penicillin. Macrolides are ill-advised because of potential resistance.

KEYWORDS

Chancre. Primary syphilis. Secondary syphilis. Tertiary syphilis. Early syphilis. Late syphilis. Latent syphilis. Neurosyphilis. Syphilis diagnosis. Syphilis drug therapy. Syphilis epidemiology. *Treponema pallidum*. Congenital syphilis. STD. STI

INTRODUCCIÓN

La sífilis es una infección de transmisión sexual (ITS) considerada enfermedad de declaración obligatoria (EDO) en todas las comunidades autónomas de España

(Boletín Oficial Del Estado. Modificación del Real Decreto 2010/1995 de 28 de diciembre, por el que se crea la red nacional de vigilancia epidemiológica. 2015 <https://www.boe.es/eli/es/rd/1995/12/28/2210>)

. Es conocida como “la gran simuladora” porque las lesiones que produce pueden confundirse con las de múltiples patologías.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la sífilis es alta en países con ingresos bajos y medios, aunque su incidencia en los países de renta alta está aumentando en los últimos 25 años principalmente en hombres que tienen sexo con hombres (HSH). Existe un aumento de incidencia asociado a la infección por VIH, al sexo no protegido y en algunos países a la reciente implementación de la profilaxis preexposición al VIH (PreP)².

En 2021 en España se notificaron 6.613 nuevos casos de sífilis (incidencia de 13,97/100.000 habitantes). En el periodo de 1995-2021 las tasas más bajas fueron en el año 2000 y desde entonces han aumentado progresivamente hasta alcanzar un máximo histórico en 2021. De los casos notificados, 90,5% fueron en varones (86,6% en HSH). La mediana de edad fue de 36 años, sin diferencias por sexo, siendo el grupo de edad con tasas más altas el de 25-34 años (41,62/100-000). Sólo el 33,9% aportaban datos sobre coinfección con VIH y de ellos el 9,21% eran personas viviendo con VIH (PVV).

ETIOLOGÍA Y TRANSMISIÓN

Está causada por *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*, una bacteria gram negativa (se llama *pallidum* por su escasa avidez por la tinción de gram) del orden de las espiroquetas, de 6-20 x 0,1-0,18 nm (lo que impide su visualización con microscopía óptica convencional), no cultivable, que se desplaza con un movimiento característico en sacacorchos gracias a sus endoflagelos³. Es un parásito obligado y los seres humanos son su único reservorio.

Se transmite por contacto directo con una lesión infecciosa en piel o mucosas afectadas (principalmente por vía sexual), por vía sanguínea y por vía transplacentaria³. Cuando es por contacto directo, la bacteria penetra a través de pequeñas erosiones llegando a dermis y tejido celular subcutáneo, donde se multiplica evadiendo la respuesta inmune innata y se disemina por vía linfática y hematógena, alcanzando el resto de tejidos.

La presencia de lesiones cutáneo-mucosas de sífilis favorece la transmisión del VIH².

CLÍNICA

SÍFILIS PRECOZ

- SÍFILIS PRIMARIA

También llamada chancro, aparece en la zona de inoculación tras un periodo de incubación de 10-90 días⁴. Aunque clásicamente se ha descrito como una úlcera superficial, generalmente única, indolora e indurada, de coloración rojiza y de unos 0,5 a 3cm de diámetro (Fig. 1)^{4,5}; en un estudio se observó que con frecuencia dolorosas (49,2%) o múltiples⁶. Asocia con frecuencia una adenopatía loco-regional⁷ y sin tratamiento se resuelve en unas 3-6 semanas sin dejar cicatriz⁸.

Se localiza generalmente en la región anogenital, aunque puede aparecer en cualquier zona expuesta incluidos boca, dedos, pezones, ect⁹.

La balanitis sifilítica de Follmann es una forma de presentación menos frecuente, posiblemente infradiagnosticada (Fig. 2), que cursa como una balanitis erosiva y dolorosa^{6,10}.

-SÍFILIS SECUNDARIA

La diseminación hematógena y linfática de las espiroquetas se produce de 3 a 12 semanas tras la resolución del chancro (aunque ambos estadios pueden solaparse) y da lugar a un amplísimo abanico de manifestaciones clínicas.

Las mucocutáneas son las más frecuentes (hasta en el 97% de pacientes)⁴ y suelen acompañarse de síntomas y signos sistémicos como linfadenopatías generalizadas, malestar general, odinofagia, mialgias, cefalea y febrícula⁴.

Denominamos sífilides¹¹ a todas aquellas manifestaciones mucocutáneas de la sífilis precoz distintas al chancro, pueden ser localizadas o generalizadas y generalmente son poco sintomáticas.

La presentación más frecuente es en forma de exantema maculopapuloso difuso en tronco y extremidades con descamación fina que se denomina “roséola” (Fig. 3). Se han descrito numerosas formas atípicas de presentación cutánea: nodular, pustulosa, liquenoide, psoriasiforme, anular, folicular, ulceronodular (también llamada sífilis maligna, etc)^{12,13}. La sífilis maligna es una forma de presentación rara y agresiva que consiste en úlceras y nódulos necróticos. Está relacionada con infección por VIH, recuento bajo de CD4, malnutrición, HSH, sífilis previa, diabetes mellitus y abuso de alcohol¹⁴.

Pueden aparecer sífilides en palmas y plantas hasta en un 40-80%⁴ de los casos, generalmente en forma de máculas eritematoparduzcas con o sin un leve collarate descamativo, denominados clavos (Fig. 4).

Son habituales las lesiones en la región anogenital en forma de parches o lesiones geográficas (Fig. 5). En zonas con tendencia a la maceración pueden aparecer lesiones exofíticas, húmedas y friables, los llamados condilomas planos (Fig. 6)⁴. Pueden confundirse con condilomas acuminados y con lesiones tumorales⁷ y son muy contagiosos.

La afectación de la mucosa oral sucede hasta en el 30-40%¹⁵ de los pacientes, estas lesiones resultan también altamente infecciosas. Son frecuentes pequeños parches redondeados en dorso de lengua, placas depapiladas de mayor tamaño y erosiones en lengua y/o labios (Fig. 7)¹⁵. Otras formas de presentación oral incluyen “rágades”, enantema y placas de aspecto blanquecino en paladar, úvula y amígdalas (Fig. 8)¹⁶.

La alopecia es una manifestación menos frecuente y se caracteriza por tener generalmente un aspecto apolillado (Fig. 9)¹⁵.

Sin tratamiento la sífilis secundaria suele autorresolverse en unas 4-12 semanas sin dejar cicatriz.

-SÍFILIS LATENTE PRECOZ O SÍFILIS PRECOZ NO PRIMARIA NO SECUNDARIA

El término sífilis latente precoz es un término descriptivo que abarca a pacientes sin signos ni síntomas de sífilis primaria o secundaria, pero con pruebas serológicas positivas y evidencia que la infección se adquirió en los últimos 12 meses^{5,17,18}.

SÍFILIS LATENTE TARDIA (o de duración desconocida)

La sífilis latente tardía se refiere a infecciones que carecen de signos o síntomas de sífilis y que no presentan indicios de contagio en los últimos 12 meses, solo la evidencia serológica de infección (o reinfección)¹⁸.

Estos pacientes deben someterse a un examen minucioso para evaluar la posible presencia de lesiones (sífilis primaria o secundaria).

Un pequeño porcentaje de los pacientes con sífilis no tratada desarrollarán manifestaciones clínicas años después de la infección⁴. La sífilis cardiovascular y la sífilis gomosa son excepcionales actualmente, mientras que la neurosífilis resulta más prevalente¹⁹.

NEUROSÍFILIS, SÍFILIS OCULAR Y SÍFILIS ÓTICA

La neurosífilis, la otosífilis y la sífilis ocular pueden ocurrir durante cualquier etapa de la infección y en sí mismas no constituyen etapas de la sífilis. La neurosífilis puede ser asintomática (evidencia de infección del sistema nervioso central sin manifestaciones clínicas). La progresión a neurosífilis sintomática es extraordinariamente rara²⁰ por lo que la punción lumbar (PL) no se recomienda en la gran mayoría de pacientes asintomáticos⁵.

Los síntomas más comunes de neurosífilis precoz son signos meníngeos leves como dolor de cabeza y náuseas. Puede producir parálisis de nervios craneales o afectación meningovascular.

La neurosífilis tardía sintomática es mucho menos frecuente⁴, causa paresia general (demencia paralítica) y tabes dorsalis.

Las manifestaciones oftalmológicas de la sífilis son muy variadas: ojo rojo, visión borrosa, pérdida de visión, etc. Aparecen con frecuencia durante el estadio secundario y afectan a cualquier segmento del globo ocular²¹. El diagnóstico más frecuente es el de uveítis²¹.

La sífilis ótica es una rara enfermedad del oído interno que se presenta como hipoacusia uni o bilateral, tinnitus o alteraciones vestibulares y cuya evolución puede revertirse si se trata precozmente²².

SÍFILIS CONGÉNITA

La infección por *Treponema pallidum* puede producirse en el feto de cualquier madre infectada y no tratada. Es más probable durante el primer año de adquisición de la enfermedad (85-90% de casos)²³, en pacientes inmunodeprimidas y después de las 16-20 semanas de embarazo²³. Es posible también la infección durante el parto.

Sin tratamiento, la muerte del feto/neonato acontece en el 40% de los casos, y del 60% restante dos terceras partes nacerán asintomáticos²³.

Síntomas sífilis congénita:

- Precoces (<2 años): sífilides cutáneo-mucosas, pénfigo palmo-plantar, rinitis, ictericia, adenopatías, meningitis, síndrome nefrótico, anemia hemolítica, prematuridad, lesiones óseas, etc^{23,24}.
- Tardíos (>2 años): sordera, queratitis intersticial, anomalías dentarias, lesiones óseas, afectación neurológica o gomosa, etc²³

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

-TÉCNICAS DIAGNÓSTICO DIRECTO

-Campo oscuro

Treponema pallidum (Tp) no es cultivable en medios de laboratorio por lo que el diagnóstico directo está sustentado por la detección del mismo en lesiones ulceradas o exudativas mediante microscopía de campo oscuro que identifica su morfología y motilidad^{25,26}. Este método puede ser de utilidad en úlceras genitales con cribado serológicos negativos en centros con volumen importante de muestras y microscopista con experiencia²⁷ aunque un resultado negativo no excluye la enfermedad.

- Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Es la técnica más utilizada actualmente en el diagnóstico directo. Resulta de elección en lesiones ulceradas o erosivas orales, anales y otras lesiones exudativas donde existen treponemas comensales. Resulta útil también en humor vítreo, placenta y tejidos exudativos del recién nacido; tiene sin embargo baja sensibilidad en el líquido cefalorraquídeo (LCR)²⁸. Su rentabilidad varía según tipo de muestra y etapa de la infección, siendo alta en lesiones primarias ulceradas y menor en lesiones secundarias²⁹.

Existen comercializadas plataformas múltiples que detectan distintos agentes productores de ITS ulcerativas.

Las técnicas de inmunofluorescencia directa, de hibridación *in situ* o las tinciones argénticas están actualmente en desuso^{30,31}.

-TÉCNICAS SEROLÓGICAS

-Pruebas no Treponémicas (PnT)

El diagnóstico serológico es indirecto y presuntivo, no diferencia entre distintos treponemas patógenos (*T. pertenue*, *T. endemicum* y *T. carateum*)³².

Las pruebas no treponémicas o pruebas reagínicas utilizan antígenos compuestos por cardiolipina, lecitina y colesterol, son fundamentalmente *Rapid Plasma Reagin*, (RPR) y *Veneral Disease Research Laboratory* (VDRL). Ambas son técnicas manuales, sencillas, baratas y semicuantitativas que permiten valorar la actividad de la enfermedad y realizar un control post tratamiento. Positivizan tras 10-15 días de la aparición del chancro en ausencia de tratamiento. Los títulos alcanzan un máximo entre uno y dos años después de la infección y permanecen positivos bajos en la enfermedad tardía sin tratamiento²⁶. Debe obtenerse un suero cuantificado antes del tratamiento (o en las primeras horas posteriores) para tener un test basal y medir los cambios posteriores con la misma técnica (1,A). Las PnT se cuantifican de la siguiente manera: 1/1 (suero puro), 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, etc.

Llamamos serorreversión al descenso x4 de los títulos (dos diluciones) entre 6 y 12 meses después de la infección temprana (por ejemplo, de 1/16 a 1/4) e indica un tratamiento adecuado³³. Ocasionalmente, algunos pacientes tratados correctamente según su estadio no logran disminuir los títulos de las PnT cuatro veces (al menos 2 diluciones) en controles a 6-12 meses después, para sífilis temprana y 12-24 meses en tardías en ausencia de reinfecciones; esta falta de respuesta es lo que se denomina reacción *serofast* y está influida por factores como la fase de la enfermedad, su duración y el título inicial de PnT. Sus causas no están completamente esclarecidas³⁴⁻³⁶. Pensaremos en reinfecciones o recaídas (fracasos terapéuticos) cuando los títulos de las PnT sufran un incremento de 4 veces o dos diluciones tras un tratamiento correcto.

Pueden producirse falsos positivos de las PnT en 0,2-0,8% de los casos y en menor porcentaje en las PT (ver anexos 1 y 2. Material suplementario)³⁷.

-Pruebas Treponémicas (PT)

Las pruebas treponémicas son cualitativas y más precoces que las PnT. Detectan anticuerpos específicos 2 a 4 semanas después de la exposición³². Se emplean como pruebas confirmatorias y carecen de utilidad para el control del tratamiento o actividad de la enfermedad ya que permanecen positivas en la mayoría de casos que recibieron tratamiento²⁶. Las más utilizadas son *T. pallidum* hemaglutinación (TPHA), *T. pallidum* microhemaglutinación (TP-MHA), prueba de absorción de anticuerpos fluorescentes (FTA-ABS), IgG o IgM inmunoblot, inmunoensayo enzimático (EIA) e inmunoensayo de quimioluminiscencia (CLIA).

Las pruebas EIA, CLIA, son automatizadas y permiten testar sueros de múltiples pacientes; lo que las convierte en una herramienta fundamental en el screening. Reacciones falsas positivas de PT son posibles, pero menos frecuentes que en las PnT (ver anexos 1 y 2)³⁷.

La mayoría de laboratorios utiliza el denominado algoritmo reverso³⁸ como prueba de cribado, se realiza una EIA o CLIA automatizadas (ambas PT) que son las más eficientes, si resultan positivas puede deberse a enfermedad antigua y tratada o a un paciente no tratado con enfermedad activa. Al obtener una prueba inicial positiva ésta debe confirmarse con otra PT, habitualmente TPHA (1,C); si el resultado es positivo se debe realizar una PnT cuantificada para conocer el título basal que determina la actividad y sirve de control post tratamiento (1,A).

Siempre se debe considerar el contexto clínico y epidemiológico en la interpretación de los test de sífilis. (Ver anexo 3)³⁹

-Neurosífilis

No se recomienda la evaluación del LCR en sífilis temprana en pacientes sin síntomas neurológicos, oculares o auditivos (1,A). Sí está indicada en aquellos que presentan sintomatología neurológica⁴⁰ independientemente de la etapa de la enfermedad (1,C), en sífilis con afectación ocular se debe valorar de forma individual³⁶.

El examen del LCR incluye proteínas totales, número de células mononucleares, pruebas treponémicas (FTA o TPHA) y no treponémicas, preferentemente VDRL.

Ninguna prueba por sí sola confirma neurosífilis. Una prueba positiva de VDRL en LCR se considera diagnóstico de neurosífilis en etapas tardías y ausencia de contaminación sanguínea, un resultado negativo no excluye el diagnóstico^{17,41}. La PCR en LCR tiene baja sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de neurosífilis²⁸.

Es infrecuente el diagnóstico de neurosífilis en pacientes con PnT en sangre negativa. *(datos explicados en charla de manejo terapéutica de expertos en el Congreso IUSTI 2023 Malta, Dr. Nicolas Dupin, Professor of Dermato-Venerology at University Paris Cité, Cochin Hospital, APHP. Head of the National reference center of Syphilis Past-president of the French Society of Dermatology, dichos datos aparecen en el abstract que el ponente aporta a la comunicación y se pueden leer desde el programa de dicho congreso)*

TRATAMIENTO

Sífilis primaria, secundaria o latente precoz^{5,17,18}

-Primera línea:

Penicilina G benzatina (BPG) 2,4 millones unidades internacionales (MUI) intramuscular (i.m) (1,B).

-Si alergia a penicilina, tratamiento parenteral rechazado o trastornos de la coagulación: Doxiciclina 100 mg oral cada 12 horas durante 14 días (1,C).

Azitromicina no se recomienda dada la potencial resistencia de *Treponema pallidum*^{28,42-44}

Sífilis latente tardía o duración desconocida, afectación cardiovascular y/o gomosa^{5,17,18}

-Primera línea:

Penicilina G benzatina 2,4 MUI i.m, dosis semanal durante tres semanas. (1-C).

-Si alergia a penicilina, tratamiento parenteral rechazado o trastornos coagulación: Doxiciclina 100 mg oral cada 12 horas durante 4 semanas (2,D).

Neurosífilis, oftálmica y ótica^{5,17,18}

-Primera línea:

Penicilina G sódica (también llamada bencilpenicilina) 3-4 MUI i.v cada 4 horas durante 14 días (1,C) o 18-24 MUI al día en infusión i.v continua 14 días.

-Alternativas:

Ceftriaxona 2g i.v al día durante 10-14 días (1,C).

Penicilina procaína 2,4 MUI día i.m más Probenecid 500 mg cada 6 horas durante 10-14 días (1,C).

-Alergia a la penicilina:

Se recomienda desensibilización y posterior tratamiento con penicilina como primera línea. (1,C). La duración de los regímenes recomendados y alternativos en neurosífilis es más corta que los tratamientos para la sífilis latente por lo que algunas publicaciones consideran dosis adicionales de penicilina benzatina 2,4 MUI i.m semanal por tres semanas después de finalizado el tratamiento intravenoso, que proporcionan una duración terapéutica comparable a las formas latentes^{18,45}

Resumen terapéutica en Tabla 1.

SEGUIMIENTO

A toda persona con diagnóstico de sífilis se le recomienda evaluación clínica y serológica a los 3, 6 y 12 meses tras tratamiento¹⁸ (1,D). La respuesta serológica debería compararse con los títulos de la misma PnT (RPR/VDRL) extraída el día del tratamiento^{5,18} o lo más próximo a esta fecha. Se debe solicitar serología de VIH y despistaje de otras ITS. Si el riesgo de reinfección es alto se recomiendan controles frecuentes con PnT (por ejemplo cada 3 meses) (2,C)⁵.

Una PnT negativa después del tratamiento se considera la mejor confirmación de curación, aunque no en todos los casos se consigue.

Se debe valorar una reinfección o fracaso terapéutico si una persona mantiene signos y/o síntomas, si estos reaparecen, o si presentara un aumento de al menos 4 veces el título (dos o más diluciones) de la PnT persistiendo elevado más de dos semanas^{5,18,46}.

El ascenso de PnT en personas sexualmente activas tratadas correctamente y sin síntomas neurológicos indicaría más probablemente una reinfección frente a un fracaso terapéutico, por lo que se recomienda retratar según estadiaje (1,C), repetir serología de VIH¹⁸ y revalorar a los contactos⁵.

Si tras 6-12 meses del tratamiento no se produce un descenso x4 de las PnT ("fracaso serológico"), algunos profesionales recomiendan un tratamiento adicional con una inyección semanal de penicilina G benzatina 2,4 MUI durante 3 semanas (salvo clínica neurológica o anormalidades en el LCR), aunque no existen pruebas sólidas para esta recomendación (2,D)⁵.

Ante síntomas neurológicos es necesario estudiar el LCR independientemente de la fase de la enfermedad (1,C)⁴⁷.

A pesar de recibir terapéutica correcta y con un examen de LCR negativo los títulos serológicos pueden no descender. En estos casos no se recomienda retratamiento ni examen de LCR³⁴.

Hasta el 10-20% de las personas tratadas según las recomendaciones pueden no conseguir un descenso de títulos x4 al año^{48,49}. Existen numerosos factores relacionados con la respuesta serológica: estadiaje (en fases tempranas es más probable el descenso de 4 veces el título), título inicial de la PnT (niveles < 1/8 responden peor que niveles más altos), edad (personas jóvenes logran más el descenso de 4 veces el título que las mayores)⁵⁰, reinfecciones de sífilis (títulos mayores con descenso más lento)^{18,51}. Algunos autores, si existe sospecha de fracaso terapéutico sin relaciones sexuales en los últimos 3-6 meses, ante posibilidad de neurosífilis asintomática algunos autores (baja evidencia) recomiendan estudio de LCR, repetir serología de VIH y tratamiento según hallazgos⁵.

En las formas latentes tardías los títulos de las PnT suelen ser negativos. En personas que no viven con VIH, tienen sífilis latente tardía tratada adecuadamente y títulos bajos pero estables de la PnT, no se precisaría seguimiento (2,D)⁵.

Se recomienda repetir el estudio del LCR de 6 semanas a 6 meses tras tratamiento de una neurosífilis para objetivar el descenso de proteínas y células blancas (2,D). Dicho estudio podría evitarse si las PnT negativizan (2,D)⁵².

MANEJO EN POBLACIONES ESPECIALES

PERSONAS VIVIENDO CON VIH (PVV)

Las PVV deben ser tratadas con las mismas pautas que el resto de la población (1,B)^{5,17,18}. Se puede recomendar un seguimiento más estrecho si los niveles de CD4 son menores a 350/mm³ y/o si no reciben tratamiento antirretroviral (2,D).

EMBARAZO

A toda mujer se le ha de realizar serología de sífilis en las primeras visitas de seguimiento de embarazo (1,A). Un título no treponémico >1/8 puede ser marcador de infección temprana activa. A las mujeres que vivan en comunidades con alta tasa de sífilis (tasas superiores a 7,73 casos/100.000h habitantes⁵³) o con alto riesgo de infección se les recomienda realizar además control serológico en el tercer trimestre del embarazo (28 semanas) y en el parto^{18,54}. Además, toda mujer con un aborto de más de 20 semanas debe ser testada de sífilis¹⁸. Ninguna madre ni neonato debería ser dado de alta sin haberse valorado el estado serológico de la misma al menos una vez durante el embarazo.

El riesgo de transmisión vertical depende del estadiaje de la sífilis durante el embarazo, siendo mayor en formas primarias y secundarias, y menor en las formas tardías y con bajos títulos. Mujeres embarazadas con títulos bajos y estables que fueron tratadas previamente no precisan nuevo tratamiento, salvo aumento de estos títulos (>2 diluciones), ante la posibilidad de reinfección o fallo terapéutico.

El único tratamiento aceptado durante el embarazo es la penicilina, usando el régimen recomendado según estadiaje. No obstante, algunas fuentes recomiendan una dosis adicional de 2.4MUI de penicilina G benzatina a la semana del primer tratamiento (1,B) en mujeres embarazadas diagnosticadas en fases primarias, secundarias o latente precoz^{54,55}.

Los diagnósticos de sífilis durante la segunda mitad del embarazo requieren control ecográfico fetal. Si se encuentran alteraciones achacables a la infección (hepatomegalia, ascitis, engrosamiento placentario, etc) que puedan sugerir un mayor riesgo de fallo al tratamiento, estaría aún más justificada una segunda dosis de penicilina a la semana de la primera¹⁸. En las formas latentes tardías que requieran tres dosis las siguientes dosis no deben demorarse más de 9 días.

Las embarazadas alérgicas a penicilina deben ser desensibilizadas y tratadas con penicilina G benzatina (1,C)^{5,17,18}.

Antes del tratamiento se debe informar a la paciente de una posible reacción de Jarisch-Herxheimer que en la segunda mitad del embarazo podría adelantar el parto⁵⁴. Ante síntomas de fiebre, contracciones o disminución de la movilidad fetal tras tratamiento las mujeres embarazadas deberían ser valoradas por obstetricia.

MANEJO DE CONTACTOS

Todos los contactos sexuales de una persona diagnosticada de sífilis primaria, secundaria o latente precoz deben ser evaluadas clínica y serológicamente, y tratadas según corresponda según las siguientes recomendaciones^{5,17,18}:

a) Contactos sexuales en los 90 días previos al diagnóstico de sífilis; tratar como si fuera una sífilis precoz, incluso si la serología es negativa¹⁸.

b) Contactos sexuales hace >90 días; tratar como si fuera una sífilis precoz si no hay disponibilidad serológica inmediata o si es incierta la posibilidad de seguimiento del contacto. Si la serología es negativa, no es preciso tratar. Si es positiva, actuar en

consecuencia en base a la clínica, la serología y el estadio de la sífilis¹⁸.

c) Las parejas sexuales con contactos mantenidos en el tiempo de los pacientes con sífilis latente tardía deben ser evaluadas clínicamente y serológicamente para la sífilis, y tratados según proceda.^{5,17,18}

d) Se hace preciso el seguimiento, por ser contactos de riesgo, de las parejas que han mantenido una relación sexual hace >3 meses con una persona diagnosticada de sífilis primaria, hace >6 meses con una diagnosticada de sífilis secundaria, y hace 1 año con una diagnosticada de sífilis latente precoz⁵.

Journal Pre-proof

BIBLIOGRAFÍA

1. Boletín oficial del estado. Modificación del Real decreto 2010/1995 de 28 de diciembre, por el que se crea la red nacional de vigilancia epidemiológica. 2015;1–14.
2. Peeling RW, Mabey D, Chen X-S, Garcia PJ. Syphilis. *Lancet* 2023;402(10398):336–46.
3. Hicks C CM. Syphilis: Epidemiology, pathophysiology, and clinical manifestations in patients without HIV. *UpToDate*. 2023;18:1–55.
4. Forrestel AK, Kovarik CL, Katz KA. Sexually acquired syphilis: Historical aspects, microbiology, epidemiology, and clinical manifestations. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(1):1–14.
5. Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica GS, Potočnik M, Patel R. 2020 European guideline on the management of syphilis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2021;35(3):574–88.
6. Towns JM, Leslie DE, Denham I, Azzato F, Fairley CK, Chen M. Painful and multiple anogenital lesions are common in men with *Treponema pallidum* PCR-positive primary syphilis without herpes simplex virus coinfection: a cross-sectional clinic-based study. *Sex Transm Infect* 2016;92(2):110–5.
7. Whiting C, Schwartzman G, Khachemoune A. Syphilis in Dermatology: Recognition and Management. *Am J Clin Dermatol* 2023;24(2):287–97.
8. Hook EW. Syphilis. *Lancet* 2017;389(10078):1550–7.
9. Mindel A, Tovey SJ, Timmins DJ, Williams P. Primary and secondary syphilis, 20 years' experience. 2. Clinical features. 1989.
10. Mainetti C, Scolari F, Lautenschlager S. The clinical spectrum of syphilitic balanitis of Follmann: report of five cases and a review of the literature. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2016;30(10):1810–3.
11. Real Academia Española (2013-): Diccionario histórico de la lengua. Sifilide española (DHLE). 3ª edición. 2013.
12. Ivars Lleó M, Clavo Escribano P, Menéndez Prieto B. Atypical Cutaneous Manifestations in Syphilis. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107(4):275–83.
13. Balagula Y, Mattei PL, Wisco OJ, Erdag G, Chien AL. The great imitator revisited: the spectrum of atypical cutaneous manifestations of secondary syphilis. *Int J Dermatol* 2014;53(12):1434–41.
14. Wibisono O, Idrus I, Djawad K. Malignant Syphilis: A Systematic Review of the Case Reports Published in 2014-2018. *Actas Dermosifiliogr [Internet]* 2021 [cited 2023 Jul 16]; Available from: actasdermo.org/es-pdf-S1578279021001748
15. Lampros A, Seta V, Gerhardt P, Isnard C, Husson C, Dupin N. Oral forms of secondary syphilis: An illustration of the pitfalls set by the great imitator. *J Am Acad Dermatol* 2021;84(2):348–53.
16. Hamlyn E, Marriott D, Gallagher RM. Secondary syphilis presenting as tonsillitis in three patients. *J Laryngol Otol* 2006;120(7):602–4.

17. Kingston M, French P, Higgins S, et al. UK national guidelines on the management of syphilis 2015. *Int J STD AIDS* 2016;27(6):421–46.
18. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recommendations and Reports* 2021;70(4):1–187.
19. Schoutens C, Boute V, Govaerts D, De Dobbeleer G. Late cutaneous syphilis and neurosyphilis. *Dermatology* 1996;192(4):403–5.
20. Tomkins A, Ahmad S, Cousins DE, Thng CM, Vilar FJ, Higgins SP. Screening for asymptomatic neurosyphilis in HIV patients after treatment of early syphilis: an observational study. *Sex Transm Infect* 2018;94(5):337–9.
21. Pleimes M, Hartschuh W, Kutzner H, Enk AH, Hartmann M. Malignant syphilis with ocular involvement and organism-depleted lesions. *Clin Infect Dis* 2009;48(1):83–5.
22. Ramchandani MS, Litvack JR, Marra CM. Orosyphilis: A Review of the Literature. *Sex Transm Dis.* 2020;47(5):296–300.
23. AZIMI. P. SYPHILIS (TREPONEMA PALLIDUM). In: NELSON TEXTBOOK OF PEDIARICS. 2004. p. 978–82.
24. Boot- JM, Oranje- AP, De Groot R, Tan G, Stolz E. Congenital syphilis. 1992.
25. Wheeler HL, Agarwal S, Goh BT. Dark ground microscopy and treponemal serological tests in the diagnosis of early syphilis. *Sex Transm Infect* 2004;80(5):411–4.
26. Ballard R HEIIISyphilisIUMBRICLDNFPR eds. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus. World Health Organization (WHO). 2013;107–29.
27. Lejarraga-Cañas C, Ayerdi-Aguirrebengoa O, Menéndez-Prieto B, Tello-Romero E, Rodríguez-Martín C, Del Romero-Guerrero J. Is dark-field microscopy still useful for the primary syphilis diagnosis in the 21ST century? *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica (English ed)* 2022;40(1):32–4.
28. Guerra LO, Valdés FV. Molecular diagnostic of syphilis. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica (English ed)* 2020;38 Suppl 1:7–11.
29. Theel ES, Katz SS, Pillay A. Molecular and Direct Detection Tests for *Treponema pallidum* Subspecies *pallidum*: A Review of the Literature, 1964-2017. *Clin Infect Dis* 2020;71(Suppl 1):S4–12.
30. Ratnam S. The laboratory diagnosis of syphilis. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005;16(1):45–51.
31. Groh J PW. . Increased frequency of histologic diagnosis of syphilis in older individuals during the last five years. *J Am Osteopath Coll Dermatol* 2014;30:44–7.
32. Forrestel AK, Kovarik CL, Katz KA. Sexually acquired syphilis: Laboratory diagnosis, management, and prevention. *J Am Acad Dermatol* 2020;82(1):17–28.
33. Pillay A. Centers for Disease Control and Prevention Syphilis Summit-Diagnostics and Laboratory Issues. *Sex Transm Dis* 2018;45(9S Suppl 1):S13–6.

34. Sena AC, Wolff M, Behets F, et al. Response to Therapy Following Retreatment of Serofast Early Syphilis Patients With Benzathine Penicillin. *Clinical Infectious Diseases* 2013;56(3):420–2.
35. Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis: a systematic review. *JAMA* 2014;312(18):1905–17.
36. Tuddenham S, Ghanem KG. Management of Adult Syphilis: Key Questions to Inform the 2021 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis* 2022;74(Suppl_2):S127–33.
37. Galán Montemayor JC LJJGLSPJVV. Diagnóstico microbiológico de las infecciones de transmisión sexual y otras infecciones genitales. 24ª Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2018;
38. Arando Lasagabaster M, Otero Guerra L. Syphilis. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica (English ed)* 2019;37(6):398–404.
39. Cherneskie T. An Update and Review of the Diagnosis and Management of Syphilis. Region II STD/VIH Prevention Training Center; New York City Department of Health and Mental Hygiene 2006;
40. Davis AP, Stern J, Tantalo L, et al. How Well Do Neurologic Symptoms Identify Individuals With Neurosyphilis? *Clin Infect Dis* 2018;66(3):363–7.
41. Shi M, Peng R-R, Gao Z, et al. Risk profiles of neurosyphilis in HIV-negative patients with primary, secondary and latent syphilis: implications for clinical intervention. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(4):659–66.
42. Shaskolskiy B, Dementieva E, Leinsoo A, et al. Drug Resistance Mechanisms in Bacteria Causing Sexually Transmitted Diseases and Associated with Vaginosis. *Front Microbiol* 2016;7:747.
43. A2058G Prevalence Workgroup. 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(10):794–8.
44. Katz KA, Klausner JD. Azithromycin resistance in *Treponema pallidum*. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21(1):83–91.
45. 2019 Chinese expert consensus statement on diagnosis and treatment of syphilis. *Chin Med J (Engl)* 2020;133(19):2335–7.
46. Documento de consenso sobre diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual en adultos, niños y adolescentes. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2018;36(9):576–85.
47. Davis AP, Stern J, Tantalo L, et al. How Well Do Neurologic Symptoms Identify Individuals With Neurosyphilis? *Clin Infect Dis* 2018;66(3):363–7.
48. Seña AC, Zhang X-H, Li T, 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.

49. Zhang R-L, Wang Q-Q, Zhang J-P, Yang L-J. Molecular subtyping of *Treponema pallidum* and associated factors of serofast status in early syphilis patients: Identified novel genotype and cytokine marker. *PLoS One* 2017;12(4):e0175477.
50. Tong M-L, Lin L-R, Liu G-L, et al. Factors associated with serological cure and the serofast state of HIV-negative patients with primary, secondary, latent, and tertiary syphilis. *PLoS One* 2013;8(7):e70102.
51. Kenyon C, Tsoumanis A, Osbak K, et al. Repeat syphilis has a different immune response compared with initial syphilis: an analysis of biomarker kinetics in two cohorts. *Sex Transm Infect* 2018;94(3):180–6.
52. Marra CM, Maxwell CL, Tantaló LC, Sahi SK, Lukehart SA. Normalization of serum rapid plasma reagin titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment of neurosyphilis. *Clin Infect Dis* 2008;47(7):893–9.
53. Victoria Hernando LSMR-AADRN de VE (RENAVE). Vigilancia de VIH, ITS y hepatitis B y C, Centro Nacional de Epidemiología. 2023.
54. Wendel GD, Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB, Ramsey PS, Sánchez PJ. Treatment of syphilis in pregnancy and prevention of congenital syphilis. *Clin Infect Dis* 2002;35(Suppl 2):S200-9.
55. Hawkes S, Matin N, Broutet N, Low N. Effectiveness of interventions to improve screening for syphilis in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2011;11(9):684–91.

PIE DE FIGURA



FIGURA 1.-
Úlcera consistencia firme, chancro sífilítico

Journal Pre-proof



FIGURA 2.-
Lesiones erosivas dolorosas en Balanitis de Follmann

Journal Pre-proof



FIGURA 3.-
Exantema maculopapuloso en tronco con descamación fina llamada roséola sifilítica



FIGURA 4.-
Pápulas plantares con collarite descamativo conocidos como clavos de sífilis secundaria



FIGURA 5.-
Lesiones en la región anogenital en forma de parches de sífilis secundaria



FIGURA 6.-
Lesiones exofíticas, húmedas y friables llamados condilomas planos



FIGURA 7.-
Pequeños parches redondeados en dorso de lengua junto con placas depapiladas de mayor tamaño típicos de la sífilis secundaria



FIGURA 8.-
Placas aspecto blanquecino en úvula y amígdalas que aparecen en ocasiones como presentación de sífilis secundaria



FIGURA 9.-
Placas alopécicas de aspecto apolillado como forma de presentación de sífilis secundaria

TABLA 1Recomendaciones terapéuticas tratamiento sífilis^{5, 17, 18 *}

Estadio	Primera línea	Alternativas	Comentarios
-Primaria -Secundaria -Latente precoz	Penicilina Benzatina 2,4 MUI i.m	Doxiciclina oral 100 mg/12h, 2 semanas	Solicitar test VIH Controles serológicos RPR ó VDRL 3, 6 12 meses
-Latente tardía -Sífilis de duración desconocida -Terciaria	Penicilina Benzatina 2,4 MUI i.m una dosis semanal durante tres semanas	Doxiciclina oral 100 mg / 12, 4 semanas.	Solicitar test VIH Controles serológicos RPR ó VDRL 3, 6 12, 24 meses
-Neurosífilis, ocular, ótica**	Penicilina G sódica 3-4 MUI i.v cada 4 horas durante 14 días ó 18-24 millones en infusión continua 14 días. **	-Penicilina G procaína 2,4 MUI i.m al día más probenecid 500 mg/6h durante 10- 14 días. ** -Ceftriaxona 2g IV durante 10-14 días -Alérgicos a penicilina desensibilización	Solicitar test VIH Controles serológicos RPR o VDRL 3, 6 12, 24 meses Evaluación periódica del LCR
Embarazo	Penicilina Benzatina 2,4 MUI i.m una dosis semanal durante una a tres semanas dependiendo del estadio	Alérgicos a penicilina desensibilización y posterior tratamiento con Penicilina	Solicitar test VIH Controles serológicos RPR o VDRL Revisión por Obstetricia

*El tratamiento en VIH positivos debe administrarse igual que pacientes no infectados por VIH, con un seguimiento cuidadoso para garantizar una respuesta adecuada⁵.

** Algunas guías^{17,44} proponen completar el tratamiento con Penicilina Benzatina 2,4 MUI i.m una sola dosis semanal durante 3 semanas después del tratamiento IV.

Nota: Las recomendaciones de este artículo pueden no ser apropiadas para su uso en todas las situaciones clínicas. Las decisiones de seguir estas recomendaciones deben basarse en el juicio profesional del médico y en la consideración de las circunstancias individuales del paciente y los recursos disponibles.