

La sífilis es una enfermedad infecciosa con afectación sistémica causada por el microorganismo *Treponema pallidum* subespecie *pallidum*, perteneciente al Orden *Spirochaetales*, familia *Spirochaetaceae*. Son organismos de diámetro exiguo, con morfología característicamente enrollada. Presentan un movimiento rotatorio y ondulado sobre el eje central de la bacteria. De los treponemas identificados, solo cuatro causan enfermedad en el ser humano: *T. pallidum* ssp *pallidum* (sífilis), *T. pallidum* ssp *pertenue* (frambesia o pian), *T. pallidum* ssp *endemicum* (bejel) y *Treponema carateum* (pinta). Estos cuatro microorganismos son parásitos obligados del hombre y no se conoce un reservorio animal. Estos treponemas son morfológica, serológica y químicamente indistinguibles, por lo que las pruebas diagnósticas de la sífilis pueden ser usadas para diagnosticar la frambesia, el bejel o la pinta. Las enfermedades se diferencian por las manifestaciones clínicas que producen, la edad de la población afectada, la distribución geográfica y el modo de transmisión. Muchas espiroquetas no pueden ser cultivadas *in vitro*, necesitando medios altamente enriquecidos y en un tiempo determinado. Los conejos son los animales de laboratorio más utilizados para mantener organismos virulentos.

## EPIDEMIOLOGÍA

La sífilis venérea ocurre en todo el mundo, variando la incidencia con la distribución geográfica y el entorno socioeconómico. La enfermedad puede ser adquirida por contacto sexual, de forma congénita a través de la placenta, por transfusión de sangre humana contaminada y por inoculación accidental directa. La forma más frecuente es por transmisión sexual. Un paciente es más infeccioso al principio de la enfermedad y gradualmente disminuye la infecciosidad con el paso del tiempo. La sífilis congénita se produce con más frecuencia cuando el feto se infecta *in utero*, aunque es posible la infección del neonato al pasar por el canal del parto.

Durante la década de los ochenta se produjo un resurgimiento de la enfermedad con un desproporcionado aumento de casos en los varones homosexuales que, poco a poco, fue decreciendo debido a la adquisición de prácticas sexuales más seguras. Coincidiendo con este descenso, aparece un rápido incremento en los heterosexuales, reflejado en la frecuencia de la infección en mujeres y neonatos. Por edades, el grupo más involucrado es el que va de los 15 a los 30 años, relacionado con la actividad sexual. Así, en 1995 la OMS estimaba que la incidencia mundial de la sífilis venérea era del 0,4% (12 millones de casos) y la prevalencia del 1%.

## PATOGENIA

*T. pallidum* es capaz de penetrar en el organismo a través de las membranas mucosas intactas o a través de heridas en la piel; aproximadamente, un 30% de los compañeros sexuales de los pacientes infectados desarrollarán la sífilis. A partir de aquí, el microorganismo se disemina por el cuerpo humano a través de los vasos linfáticos o sanguíneos. En la práctica, cualquier órgano del cuerpo humano puede ser invadido incluyendo el sistema nervioso central (SNC). Clínicamente, la sífilis se divide en una serie de etapas: fase de incubación, sífilis primaria, secundaria, sífilis latente y tardía. El período de incubación medio es de tres semanas (varía de tres a 90 días).

La fase primaria consiste en el desarrollo de la primera lesión en la piel o las mucosas, conocida como chancro, y que aparece en el lugar de inoculación, pudiendo ser única o múltiple. Se acompaña a veces por el desarrollo de una adenopatía regional. Las espiroquetas son fácilmente demostrables en dichas lesiones y el chancro cura espontáneamente entre dos y ocho semanas. La fase secundaria o estadio diseminado comienza al cabo de dos a 12 semanas después del contacto. Se caracteriza por manifestaciones parenquimatosas, constitucionales y mucocutáneas. Es posible demostrar la presencia de treponemas en la sangre y otros tejidos, como la piel y los ganglios linfáticos.

Tras la sífilis secundaria, el paciente entra en un período latente durante el cual el diagnóstico sólo se puede hacer mediante pruebas serológicas. Este período se divide, a su vez, en latente precoz y en latente tardío. La recaída de una sífilis secundaria es más probable en esta fase precoz y se produce como consecuencia de una disfunción inmunológica. La sífilis tardía se refiere a la aparición de manifestaciones clínicas, aparentes o inaparentes, que se desarrollan en más de un tercio de los pacientes no tratados, y cuya base patológica son las alteraciones en los *vasa vasorum* y las lesiones características denominadas gomas.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### Sífilis primaria

Poco después del período de incubación aparece una pápula en el lugar de inoculación que rápidamente se erosiona dando lugar al chancro. Se caracteriza por ser de base limpia e indurada, no exuda y es poco o nada dolorosa. Pueden aparecer múltiples chancros, especialmente en los pacientes inmunodeprimidos, siendo los treponemas fácilmente demostrables en estas lesiones. Los genitales externos son los lugares más frecuentes donde aparece el chancro, seguidos del cuello uterino,

boca, área perianal, etc. Acompañando al chancro hay una linfadenopatía regional consistente en un agrandamiento moderado de un ganglio linfático, que no es supurativo. El chancro cura al cabo de tres a seis semanas, sin lesión residual. La adenopatía persiste un poco más. Las espiroquetas pueden ser identificadas mediante la observación directa con campo oscuro o por detección de antígeno por inmunofluorescencia. También puede efectuarse el diagnóstico mediante la detección de anticuerpos. Por regla general, éstos aparecen entre una y cuatro semanas después de la formación del chancro.

### **Sífilis secundaria**

Representa el estadio clínico más florido de la infección. Empieza entre dos y ocho 8 semanas después de la aparición del chancro, pudiendo estar éste presente todavía. Los treponemas invaden todos los órganos y la mayoría de los líquidos orgánicos. Las manifestaciones son muy variadas. La más frecuente es el exantema, maculopapular o pustular, que puede afectar a cualquier superficie del cuerpo, persistiendo de unos días a ocho semanas. La localización en palmas y plantas sugiere el diagnóstico. En las áreas intertriginosas, las pápulas se agrandan y erosionan produciendo placas infecciosas denominadas condiloma planos que también pueden desarrollarse en las membranas mucosas. La sintomatología constitucional consiste en febrícula, faringitis, anorexia, artralgias y linfadenopatías generalizadas (la que afecta al ganglio epitrocLEAR sugiere el diagnóstico). Cualquier órgano del cuerpo puede estar afectado: el SNC, con dolor de cabeza y meningismo, en un 40%, el riñón se puede afectar por depósitos de inmunocomplejos, puede aparecer hepatitis sifilítica, alteraciones del tracto gastrointestinal, sinovitis, osteitis, etc.

### **Sífilis latente**

Es el período en el que hay una ausencia de manifestaciones clínicas, que no implica una falta de progresión de la enfermedad, pero durante el cual las pruebas antitreponémicas específicas son positivas. Durante la sífilis latente puede producirse una recaída (por lo tanto, el paciente es infeccioso) más frecuente en el primer año, y cada recurrencia será menos florida. La sífilis latente tardía es una enfermedad inflamatoria poco progresiva que puede afectar a cualquier órgano. Esta fase suele ser referida como neurosífilis (paresias, tabes dorsal, sífilis meningovascular), sífilis cardiovascular (aneurisma aórtico) o goma (infiltrados de monocitos y destrucción tisular en cualquier órgano).

### **Neurosífilis**

En términos generales, la neurosífilis es una superposición de alteraciones meningovasculares parenquimatosas. El diagnóstico de la neurosífilis asintomática se realiza en pacientes que no tienen manifestaciones clínicas pero sí anomalías del líquido cefalorraquídeo (LCR), como pleocitosis, aumento de las proteínas, disminución de la glucosa o una respuesta positiva en la prueba VDRL, con lo cual se hace necesario la punción lumbar para poder establecerlo. La neurosífilis meningovascular se debe al desarrollo de una endoarteritis obliterante que afecta a los vasos sanguíneos de las meninges, cerebro, cordones espinales, etc., que provocará múltiples infartos. La parenquimatosa se debe a la destrucción de las células nerviosas, sobre todo de la corteza cerebral.

Las manifestaciones clínicas consisten en paresia, afasia, manifestaciones psiquiátricas, etc. Destacan la tabes dorsal y el signo de la pupila de Argyll-Robertson. En la tabes dorsal, el daño se produce principalmente por una desmielinización de la columna posterior, ganglios y raíces dorsales que provocará la aparición de un cuadro clínico de ataxia, parestesias, incontinencia fecal, impotencia, etc. Las alteraciones oculares son frecuentes, destacando el signo antes mencionado, que consiste en una pupila pequeña e irregular que acomoda para la visión de cerca, pero no ante estímulos luminosos. En un período de meses a años puede aparecer una atrofia óptica. Cualquier par craneal puede estar afectado, destacando el VII y el VIII. Oído y ojo pueden estarlo afectados en cualquier estadio de la enfermedad, incluso en la sífilis congénita.

La neurosífilis es una enfermedad que requiere hacer un diagnóstico diferencial con otras, como la tuberculosis con afectación del sistema nervioso central, infecciones fúngicas, tumores, hematoma subdural, alcoholismo crónico, etc. Dada la presentación variable de la neurosífilis, el diagnóstico puede ser difícil, aunque la demostración de anticuerpos específicos treponémicos en el LCR ayuda al diagnóstico. A pesar de la dificultad conviene tener en cuenta lo siguiente: a) el diagnóstico de neurosífilis no puede ser hecho sin una prueba treponémica específica, excepto si existe una inmunodepresión grave, b) una prueba VDRL positiva en LCR indica una neurosífilis activa, c) la amplificación mediante una técnica de PCR positiva también establece el diagnóstico, d) cualquier anomalía en el LCR con manifestaciones clínicas compatibles sugiere una neurosífilis activa, e) la presencia de anticuerpos anti-treponémicos en el LCR es muy sugestiva de este diagnóstico.

### **Sífilis cardiovascular**

La lesión patológica subyacente es la endoarteritis obliterante que afecta los *vasa vasorum* de la aorta y que provocará una necrosis de la capa media con destrucción del tejido elástico y la consiguiente aortitis con aneurisma sacular y, con menos frecuencia, fusiforme. Hay una predilección por la aorta ascendente que lleva consigo la debilidad del anillo valvular aórtico. La aortitis sintomática se presenta en un 10% de los pacientes no tratados pero se ha demostrado su presencia en el 85% de las autopsias de dichos pacientes. Gracias al tratamiento, la sífilis cardiovascular es, en la actualidad, una curiosidad.

### **Goma**

Es una lesión granulomatosa, no específica, que se produce en la sífilis tardía. No es dolorosa, y se puede desarrollar en cualquier órgano pero es más frecuente en el sistema óseo, piel y mucosas. Se produce una destrucción local, siendo muy difícil observar espiroquetas en las preparaciones microscópicas obtenidas a partir de estas lesiones.

### **Sífilis congénita**

La infección del feto puede producirse en cualquier mujer no tratada, aunque es más frecuente en los estadios precoces de la

infección. La infección antes del cuarto mes de embarazo es rara. La gravedad clínica va desde el aborto tardío al parto pretérmino, muerte neonatal, infección neonatal e infección latente. La sífilis congénita puede ser temprana o tardía. La temprana, que se observa antes del segundo año de vida, puede ser fulminante. Puede manifestarse como una infección diseminada, o por lesiones mucocutáneas, osteocondritis, anemia, hepatoesplenomegalia y afectación del SNC. La forma tardía, con una persistencia de más de dos años, puede originar queratitis intersticial, deformaciones de huesos y dientes, sordera del VIII par, neurosífilis y otras manifestaciones terciarias. Las manifestaciones clínicas son muy variables, siendo las más características la rinitis serohemorrágica, seguida del exantema maculopapular descamativo. Puede haber osteocondritis y pericondritis, afectación hepática, anemia, neumonía grave o hemorragia pulmonar, glomerulonefritis, etc. Es bastante frecuente el desarrollo de una queratitis intersticial en el contexto de una sífilis latente, que aparece a los 6-12 meses de nacer si no ha existido tratamiento. También la neurosífilis sintomática o asintomática es bastante frecuente, no así la sífilis cardiovascular.

## DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

### Detección directa de *T. pallidum*

Examen en fresco con microscopía de campo oscuro. Es el método de diagnóstico más rápido y directo en las fases primaria, secundaria y congénita precoz. La muestra ideal es el exudado de las lesiones, como el chancro, condiloma plano y lesiones mucosas, ya que contienen gran cantidad de treponemas; también pueden observarse a partir del material aspirado de los ganglios linfáticos. La muestra debe ser lavada con suero salino sin aditivos bactericidas. El treponema aparecerá 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 desecados de lesiones sospechosas, una vez fijados con acetona o metanol. Esta técnica es obligada para el examen de las lesiones orales, por las razones antes señaladas.

*Demstración 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 sífilíticos tardíos (goma), así como en los tejidos afectados de cerebro, placenta, cordón umbilical o 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 como de referencia para el resto de las pruebas diagnósticas de la sífilis. Por su dificultad y peligrosidad sólo se realiza en laboratorios de referencia muy específicos y de investigación.

*Técnicas de biología molecular*. Los métodos de amplificación de ácidos nucleicos aumentan la sensibilidad de los métodos de detección de *T. pallidum*, siendo útiles en los casos en que el resto de pruebas muestran una baja sensibilidad, como es el caso del diagnóstico de la sífilis congénita, neurosífilis, en la sífilis primaria temprana y cuando existe la necesidad de distinguir entre una reinfección y una infección antigua.

### Detección indirecta de *T. pallidum*: pruebas serológicas

Se detectan dos tipos de anticuerpos: los llamados reagínicos, no específicos o no treponémicos, y los treponémicos o específicos (IgG e IgM).

Pruebas reagínicas o no treponémicas. Los anticuerpos reagínicos son de tipo IgG e IgM dirigidos frente a un antígeno lipóideo que es el resultado de la interacción de *T. pallidum* con los tejidos del huésped (cardiolipina-colesterol-lectina). Aunque los resultados falsos positivos son bastante frecuentes, son los mejores métodos de diagnóstico serológico en la sífilis latente temprana y en la tardía. Las pruebas reagínicas se dividen en:

- Floculación microscópica: VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*), USR.
- Floculación macroscópica: RPR prueba en tarjeta de reagentes plasmáticas rápidas, ART, TRUST, RST.
- Enzoinmunoensayo (ELISA) no treponémico: utiliza como antígeno el del VDRL.

El VDRL es una prueba no treponémica normalizada en la cual el suero, previamente inactivado a 56 °C, se enfrenta en un portaobjetos con un antígeno de cardiolipina-colesterol-lectina para observar su capacidad de floculación. Tanto el RPR como el VDRL 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, aunque son poco específicos. El 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. El VDRL es la prueba de elección para el diagnóstico de la neurosífilis en muestras de LCR. La mayor utilidad del ELISA es el cribado de poblaciones, por la gran cantidad de muestras que puede procesar al mismo tiempo. Como contrapartida negativa, no permite obtener resultados cuantitativos.

Una de las situaciones más complicadas es qué hacer ante un positivo persistente crónico en las pruebas reagínicas. A modo de aproximación, si los títulos son mayores de 1:4 hay que pensar en una infección activa persistente o en una reinfección; si son menores de 1:8 hay que pensar en un falso positivo. Otro problema que podemos encontrar es el fenómeno de prozona. Consiste en un resultado negativo o positivo débil que se observa hasta en un 2% de los infectados, especialmente en la fase de sífilis secundaria. Para solventar estas situaciones, hay que realizar diluciones séricas mayores cuando existe sospecha fundada, como ocurre en las embarazadas, usuarios de drogas por vía parenteral o pacientes con otras enfermedades de

transmisión sexual, entre otros.

El antígeno utilizado en estas pruebas detecta tanto anticuerpos de la sífilis y como de otras enfermedades no treponémicas agudas o crónicas. Los falsos positivos pueden deberse a infecciones virales (hepatitis, sarampión, varicela, mononucleosis infecciosa, etc.), infecciones parasitarias como la malaria, lepra, vacunas, enfermedades del colágeno, enfermedades autoinmunes, neoplasias, y situaciones como el embarazo, las toxicomanías y la edad avanzada.

Pruebas treponémicas específicas. Utilizan antígeno treponémico específico y podemos distinguir las siguientes:

- Inmunofluorescencia: FTA-Abs (anticuerpos absorbidos fluorescentes anti- treponema) o la prueba FTA-Abs DS (variante del anterior con doble tinción).
- Hemaglutinación: TPHA y MHA-TP, ésta última adaptación de la anterior con una placa de microtitulación.
- ELISA de anticuerpos treponémicos.
- Enzimoimmunoensayo de membrana (*western-blot*) treponémico.
- Prueba de inmovilización de *T. pallidum* (TPI).

Las pruebas antitreponémicas específicas se basan en la respuesta a los componentes antigénicos propios de *T. pallidum* y establecen una alta probabilidad de una infección, ya sea presente o producida en algún momento del pasado. El FTA-Abs es una prueba de inmunofluorescencia indirecta y es una técnica de referencia. Utiliza como antígeno treponemas de *T. pallidum* obtenidos de testículos de conejo. Requiere que el suero del paciente sea absorbido primero con un antígeno de treponemas no patógenos, para eliminar los anticuerpos naturales que van dirigidos contra treponemas saprofitos de la cavidad oral o el tracto genital. Está normalizada para una dilución del suero a 1/5 y su interpretación puede ser bastante subjetiva. Es una prueba 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. Una vez se hace positivo, se mantiene habitualmente de por vida, por lo que no es útil para demostrar la actividad de la infección ni para el control terapéutico. Sólo en un 10% de los casos se negativiza, sobre todo en los tratados precozmente y en los infectados por el VIH.

En cuanto a otras pruebas treponémicas, el TPHA es una técnica más económica y fácil de realizar que el FTA-Abs. 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. Se encuentran comercializados varios equipos de ELISA indirecto que utilizan como antígeno extractos de *T. pallidum* sonicados, incluso ha aparecido alguno con antígeno recombinante. La mayor ventaja de estos métodos radica en su capacidad de procesar grandes cantidades de muestras y en que la lectura es objetiva, ya que esta automatizada. La prueba *western-blot* se utiliza para aquellos casos en los que el FTA-Abs es indeterminado y se necesita aclarar la duda. Sólo la llevan cabo escasos laboratorios y normalmente se trata de centros de referencia. 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 sólo está al alcance de algunos laboratorios. La búsqueda de anticuerpos de tipo IgM queda relegada a la sífilis congénita, y no se utiliza para el diagnóstico de la sífilis de transmisión sexual. Se puede realizar con las pruebas de inmunofluorescencia, ELISA y *western-blot*.

Como regla general, una prueba treponémica negativa indica la ausencia de infección, pasada o presente. La mayoría de la personas tratadas adecuadamente permanecen positivas para las pruebas treponémicas por muchos años, y muchas por el resto de su vida. Al igual que en las pruebas no treponémicas, en las pruebas específicas pueden presentarse falsos positivos, aunque en mucha menor medida, como en el lupus eritematoso, usuarios de drogas, edad avanzada, enfermedades del colágeno, enfermedad de Lyme, etc.

**Pruebas para la neurosífilis.** El estudio del LCR es esencial en los pacientes con signos y síntomas neurológicos y se recomienda también en aquéllos con sífilis no tratada de duración desconocida o mayor de un año. Los parámetros biológicos de actividad son: pleocitosis de >5 células/ $\mu$ l, proteinorraquia superior a 45 mg/dl y VDRL positivo.

Las pruebas serológicas para la neurosífilis han evolucionado a lo largo del tiempo. El VDRL 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. Es la única prueba normalizada para ser utilizada en LCR. Actualmente se está evaluando la prueba de FTA-Abs en LCR, con buena expectativas. Un resultado negativo de la prueba de FTA-Abs u otra prueba treponémica en suero descarta una neurosífilis. La PCR y el *immunoblot* de IgM son específicas y sensibles, pero la mayor experiencia ha sido con el índice de anticuerpos intratecales frente a *T. pallidum* (ITPA):

$$\text{ITPA} = \frac{\text{TPHA LCR} \times \text{IgG en suero}}{\text{TPHA en suero} \times \text{IgG en LCR}}$$

Cuando la barrera hematoencefálica está intacta (relación de seroalbúmina/LCR >144), un índice mayor o igual a 3 denota la producción de anticuerpos locales. Si el paciente es tratado en fases tempranas este índice retorna a la normalidad pero, si se le administra el tratamiento tardíamente, se mantiene alterado incluso después de dos años.

**Falsos positivos en la sífilis.** En una población seleccionada esta situación se produce en menos del 1% de los casos y guardan relación con un estímulo inmunológico continuado. Pueden ser agudas o transitorias (<6 meses) o crónicas (>6 meses). Rara estos falsos positivos de las pruebas no treponémicas tienen un título superior a 1/8. Un VDRL o RPR positivo puede ser verificado y la sífilis excluida mediante una FTA-Abs o TPHA. Cabe incluso la posibilidad de que estas técnicas den resultados falsos positivos, en cuyo caso se distinguirían por el patrón arrosariado de la inmunofluorescencia sobre los

treponemas y, sobre todo, con una prueba funcional de TPI. Entre las causas de resultados falsos positivos están las enfermedades infecciosas, como el paludismo, la infección temprana por el VIH, o por *Mycoplasma pneumoniae*, etc. También pueden producirse en los usuarios de drogas, conectivopatías, vacunación reciente, entre otros.

## TRATAMIENTO

La eficacia del tratamiento es bien conocida. Sin embargo, para que sea adecuado hay que tener en cuenta una serie de recomendaciones obtenidas de las infecciones experimentales: a) que *T. pallidum* se regenerará al cabo de 18-24 h si los niveles de penicilina en sangre están por debajo de la concentración mínima inhibitoria, b) que se necesita una concentración de penicilina  $>0.03$  µg/ml de penicilina para asegurar un efecto bactericida, y c) que para curar una sífilis precoz se requiere una concentración adecuada mantenida durante 7 días. Durante muchos años se ha tenido a la penicilina benzatina como el tratamiento de elección, excepto en el caso de una invasión del LCR (se han aislado treponemas en LCR de pacientes con chancro primario, lo que refleja la espiroquetorraquia). Por lo tanto, el tratamiento actual de la sífilis con una combinación antibiótica o un régimen prolongado asegura que esta secuela, la más importante de la sífilis, no ocurrirá. Esto es especialmente importante en los pacientes inmunodeprimidos.

### Sífilis temprana (primaria, secundaria)

- Penicilina G benzatina 2.400.000 UI intramuscular por semana en 3 dosis.
- Doxiciclina, 100 mg oral, 21 d.
- Otros: amoxicilina + probenecid, ceftriaxona, penicilina G procaína + probenecid.
- En los alérgicos a la penicilina: doxiciclina o eritromicina.

### Sífilis tardía y neurosífilis

- Penicilina G sódica .
- Otros: amoxicilina + probenecid, doxiciclina, ceftriaxona y penicilina G procaína + probenecid.
- En los alérgicos a la penicilina se recomienda la desensibilización y el tratamiento con penicilina y, como alternativa, el cloranfenicol.

### Sífilis en el embarazo

Las gestantes deberían recibir tratamiento adecuado al estadio de la sífilis. Es de elección la penicilina, incluso en los alérgicos, donde es necesaria la desensibilización, porque tanto las tetraciclinas como el cloranfenicol no se recomiendan explícitamente.

### Sífilis congénita

Se recomienda efectuar el tratamiento en aquellos niños nacidos de madres no tratadas correctamente, y es de elección la penicilina G sódica o la penicilina G procaína.

### Sífilis en los inmunodeprimidos

Estos pacientes deben ser tratados siguiendo el mismo esquema que para la neurosífilis.

### Infección persistente

Hay pacientes en los que, a pesar de un tratamiento adecuado, las pruebas reagínicas no llegan a negativizarse. Al parecer, se debe a que en estos pacientes quedan treponemas en lugares en los que se alcanzan con dificultad niveles adecuados de antibiótico: cámara anterior del ojo, LCR, laberinto, etc.

### Seguimiento del tratamiento

En todos los pacientes con sífilis precoz y congénita hay que repetir las pruebas no treponémicas cuantitativas (RPR o VDRL) al cabo de uno, tres, seis y 12 meses del tratamiento de la sífilis. En los pacientes infectados por el VIH, además de estos controles, se efectuarán otros adicionales en el segundo y noveno mes después del tratamiento.

Al cabo de 12 meses pueden haberse negativizado el 40-75% de las sífilis primarias y el 20-40% de las secundarias. No es necesario hacer estudio del LCR. Si a los 12 meses siguen siendo positivas, se hace necesario un nuevo ciclo de tratamiento ante la posibilidad de un fracaso terapéutico o de una reinfección. Si el título no disminuye cuatro veces en 12 meses, si aumenta en su transcurso o si persisten o reaparecen los síntomas clínicos, hay que realizar un estudio en el LCR y administrar tratamiento de neurosífilis si se observan alteraciones analíticas. En la sífilis latente y terciaria se parte de títulos bajos antes del tratamiento y el 50% se mantienen seropositivos con títulos que no disminuyen cuatro veces, incluso durante años después del tratamiento. En estos casos estaría justificado un nuevo ciclo de tratamiento si apareciesen síntomas o si aumentasen los títulos.

En la neurosífilis es conveniente hacer un estudio del LCR cada 3-6 meses durante tres años después del tratamiento, a menos que los parámetros se normalicen. En el 95% de los casos bien tratados las células se normalizan a los 2-4 años, la disminución de proteínas es más lenta y la disminución del VDRL es gradual en varios años. Hay que evaluar el índice de anticuerpos intratecales contra *T. pallidum*.

## Reacción de Jarish-Herxheimer

Es una reacción sistémica que se produce al cabo de una o dos horas después del tratamiento de la sífilis con antibióticos efectivos, sobre todo con penicilina. Consiste en la aparición de fiebre, mialgias, cefaleas, taquicardia, vasodilatación, etc. Es más frecuente en la sífilis secundaria. Es un cuadro autolimitado y puede tratarse administrando aspirina cada cuatro horas.

## BIBLIOGRAFÍA

LARSEN SA. La sífilis en el momento actual. En: Picazo JJ, Bouza E (eds). Infección 1999. Servisistem 2000 SL, Bilbao, 1999, pp 177-216.

Larsen SA, Norris SJ, Pope V. *Treponema* and other host-associated spirochetes. En: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds). Manual of Clinical Microbiology (7ª ed). ASM Press, Washington DC, 1999

TRAMONT EC. *Treponema pallidum* (Syphilis). En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and practice of infectious diseases (4ª ed). Churchill Livingstone, New York, 1995, pp 2117-2133.