

Sífilis

Dra. Thery Alvarez

Dra. Rocío Ormaechea

Tutor: Asistente Dra. Virginia Antelo

Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Octubre 2020



Importancia del tema

“La epidemia moderna de sífilis”

- Desde el 2000 el ↑ de las tasas de sífilis - ↑ hombres
2018: Hombres 86% de todos los pacientes con sífilis
- Más de la mitad son HSH - 42% infectados con VIH
- En mujeres heterosexuales aumenta a expensas de mujeres adictas o que tienen sexo con hombres adictos
- El aumento en mujeres de la edad fértil se refleja en número de sífilis congénita



Epidemiología

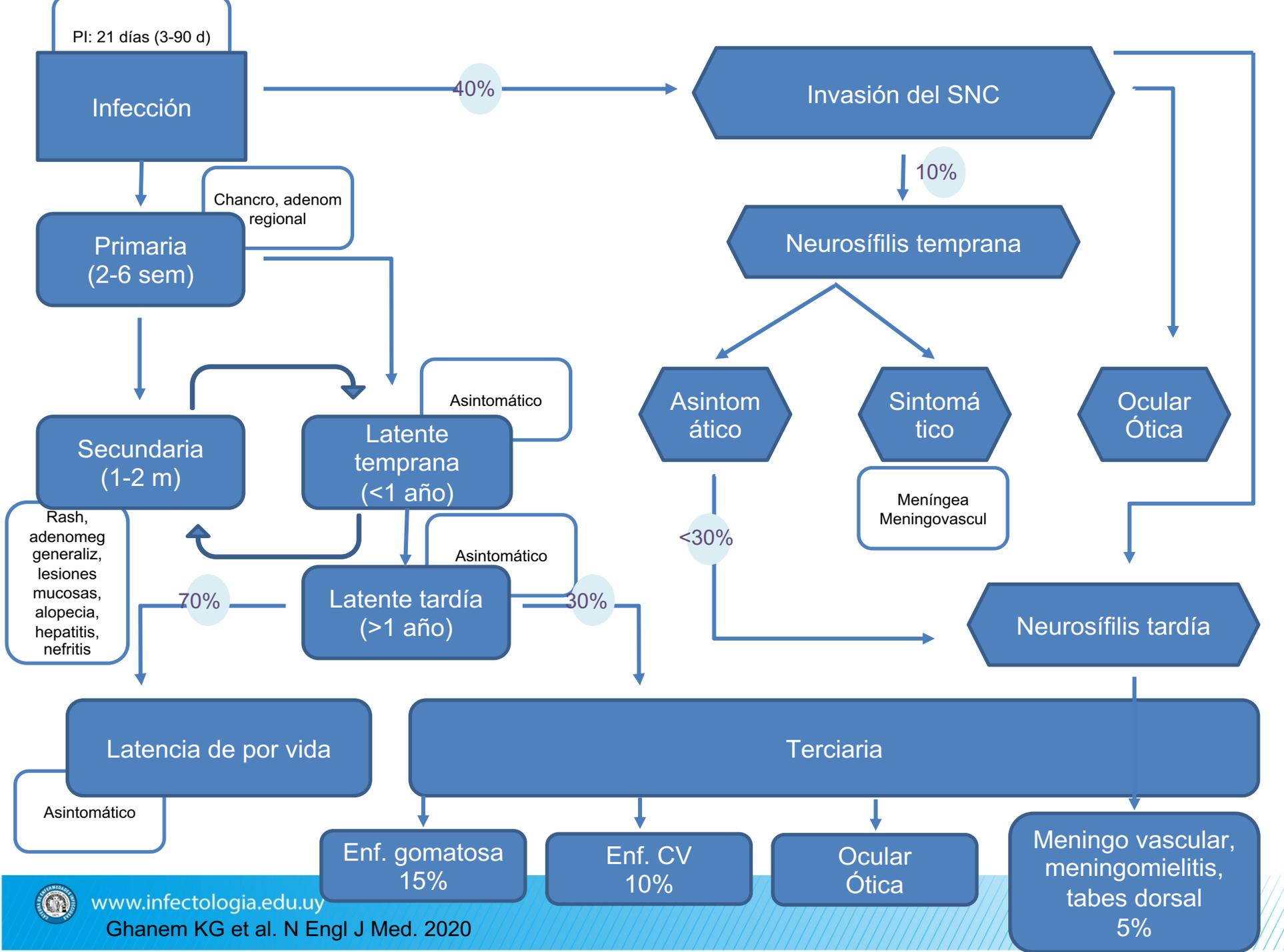
- Incidencia internacional en aumento en la última década
- 2018 - EEUU, casos de sífilis notificados fue el más alto desde 1991 (10.8/100.000hab)
- La neurosífilis - Tasa estimada es 0.47-2.1 casos/100000hab. Es el doble de frecuente en pacientes VIH
- En Uruguay no existen registros actualizados de la incidencia de la misma, aún siendo enfermedad de notificación obligatoria
- 2016 prevalencia de sífilis gestacional 0.7%, 1.5/1000 nacimiento sífilis congénita, mostrando leve descenso frente a años anteriores



Vías de transmisión

- Contacto sexual – Primeras fases más infecciosas
- Vertical – Transplacentario o canal de parto
- Contacto con lesiones activas – Mucosa/piel con abrasiones con chancro/condiloma
- Transfusiones sanguíneas – Poco común por realización serología y *T. pallidum* no sobrevive 24-48hrs condiciones almacenamiento
- Inoculación directa – Manipulación material clínico infectado





Presentación Clínica

Primaria

- Chancro: Bordes elevados, base lisa, no dolorosa. Punto de inoculación, proporcional al inóculo treponémico - Localización – Resolución espontánea 3-6 sem sin lesión.
- Linfadenopatía regional indolora

Secundaria

- Espiroquetemia. Diseminación generalizada.
- Piel / Linfadenopatías generalizada indolora / Síntomas constitucionales
- SNC 40%/ Glomerulonefritis/Hepatitis/Uveítis/Otosífilis/Osteítis

Latente

- Serología positiva + Sin manifestaciones clínicas, ni en LCR
- Fase asintomática no implica ausencia de progresión
- 90% recaídas en 1er año. Cada recurrencia es menos florida
- Tardía: Gestantes pueden infectar transplacentaria

Terciaria

- Enfermedad inflamatoria destructiva lentamente progresiva
- Afecta cualquier órgano, 5-30 años después de infección inicial
- Neurosífilis / Sífilis cardiovascular / Sífilis gomosa / Osteítis luética



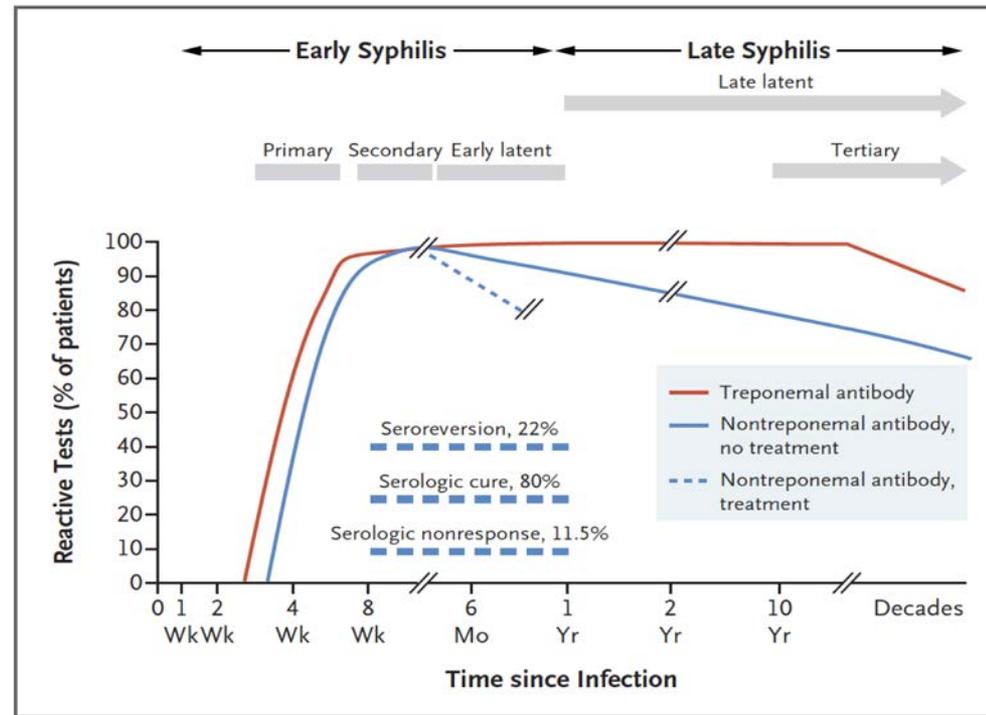
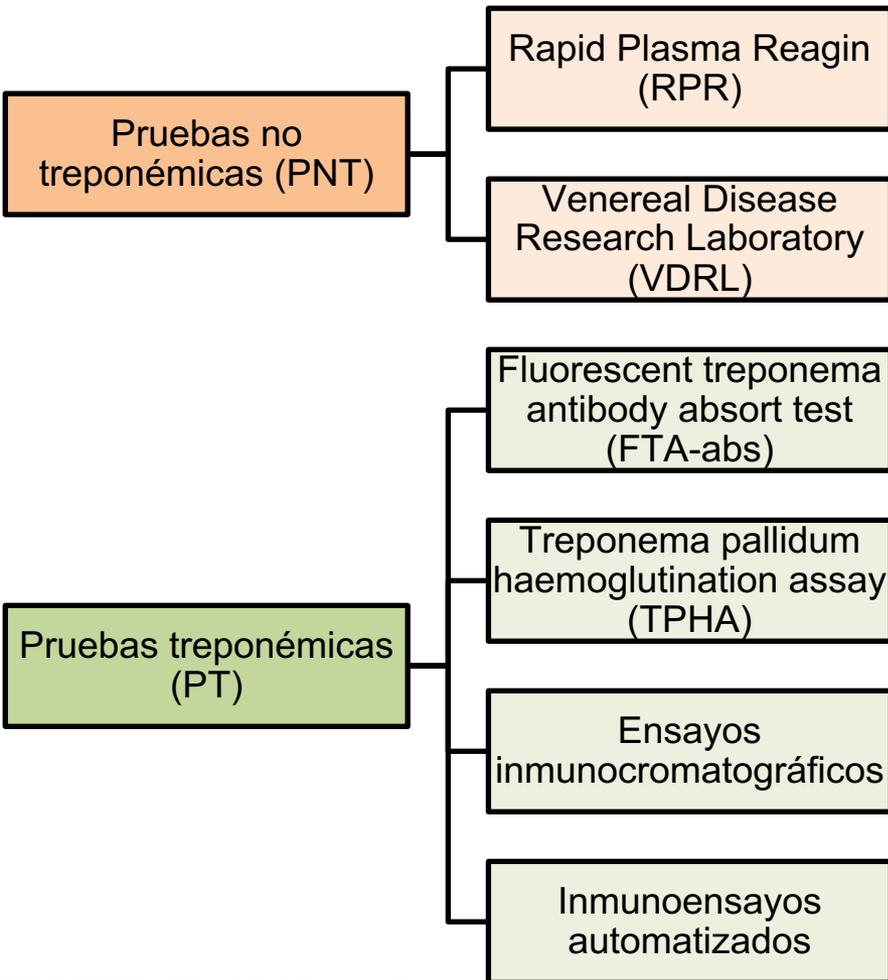
Caso clínico 1

- SF, 38 años, sin AP a destacar, múltiples parejas sexuales en el último año
- AEA: Hace 3 meses aparición de pápula eritematosa indolora en angulo izquierdo de labio superior, que se ulcera en la evolución y remite espontáneamente en aprox 1 mes
- EA: Pápulas planas hipertróficas de color rosado en región perianal (Condiloma plano)
- Se realizan serologías:
 - VIH: No reactivo
 - Hep B: Ag S: No reactivo Ac CORE: Reactivo Ac S: 40 UI
 - VDRL: 1/32

¿Qué diagnóstico plantea? ¿Pediría algún examen para completar valoración?



Diagnóstico de Sífilis

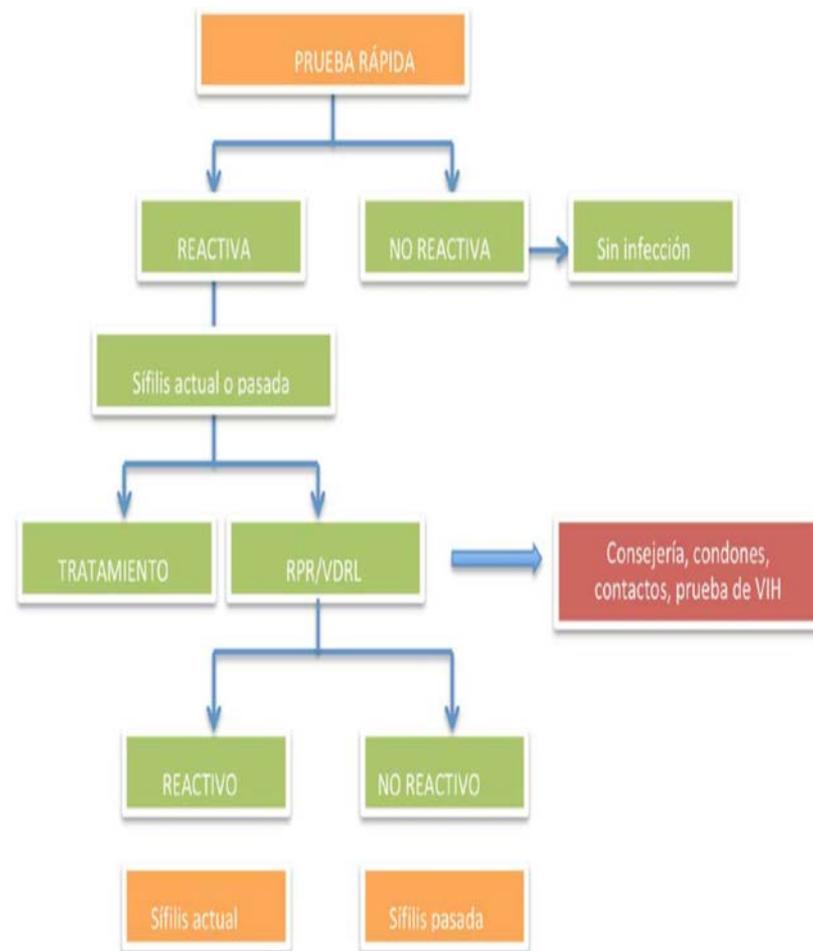
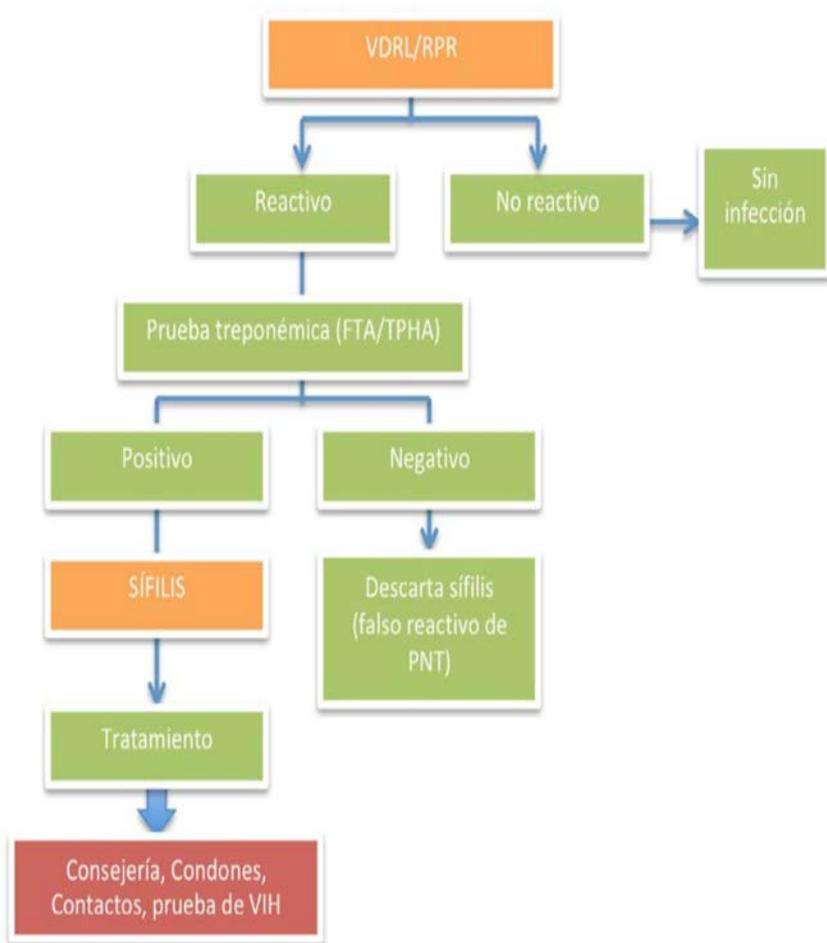


Sensibilidad y especificidad de pruebas diagnósticas

	Primaria	Secundaria	Latente	Tardía	Especificidad
VDRL	78%	100%	95%	71%	98%
RPR	86%	100%	98%	73%	98%
USR	84%	100%	97%		99%
TRUST	85%	100%	95%		93%
FTA-ABS-DS	80%	100%	100%	96%	98%
TPHA	76%	100%	97%	94%	99%



Algoritmos diagnóstico



Si esta paciente tuviera un TPHA reactivo y un VDRL Negativo
¿Cómo interpretaría estos resultados?



Diagnóstico de Sífilis

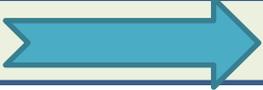
PNT	PT	Interpretación
(-)	(-)	Ausencia de infección. Si exposición
(+)	(+)	Infección actual
(-)	(+)	Sífilis antigua tratada – Efecto prozo
(+)	(-)	Falso positivo 

TABLA 238-8

Causas de reacciones de pruebas serológicas falsamente positivas biológicas (FPB) para la sífilis

- Enfermedades infecciosas**
- Enfermedad de Lyme*
- Leptospirosis
- Fiebre recurrente
- Fiebre por mordedura de rata (*Spirillum minus*)
- Lepra
- Tuberculosis
- Neumonía neumocócica
- Endocarditis bacteriana subaguda
- Chancroide
- Escarlatina
- Enfermedad por rickettsias
- Paludismo
- Tripanosomiasis
- Neumonía por *Mycoplasma*
- Varicela
- Linfogranuloma venéreo
- Hepatitis (especialmente hepatitis C)
- Mononucleosis infecciosa
- Enfermedades no infecciosas**
- Adicción a drogas
- Cualquier enfermedad del tejido conjuntivo
- Cardiopatía reumática
- Transfusiones sanguíneas (múltiples)
- Gestación
- «Edad avanzada»
- Cualquier vacunación
- Hepatopatía crónica (no infecciosa)



Diagnóstico de Sífilis

- Tamizaje de sífilis: PNT – Cuantitativa
- PNT “REACTIVA” debe seguirse de una PT que confirme
- Seguimiento y respuesta al tratamiento: Misma PNT
PT permanece reactiva de por vida, no útiles en seguimiento
- La Prueba Rápida de Sífilis: PT por lo que un resultado reactivo siempre debe ser seguido de una PNT
- Los Inmunoensayos Automatizados: PT y pueden utilizarse como método de tamizaje; muy sensibles y presentan falsos positivos. Resultado Reactivo, requiere una PT



Si esta paciente tuviera una serología VIH positiva
¿Cambiaría su algoritmo diagnóstico?



Diagnóstico sífilis y VIH

- Buen rendimiento de las pruebas serológicas para detectar sífilis en personas coinfectadas por VIH
- Mayor incidencia de PNT falsamente negativos
- Títulos de PNT tienden a ser mayores, mayor incidencia de efecto prozona y a mantenerse elevados de forma persistente tras el tratamiento (Disfunción de linfocitos B)
- Reporte de casos de sífilis secundaria en VIH+ con serología negativa
- Estudio histopatológico de biopsia cutánea



1. ¿Cuál sería el tratamiento en este caso?

2. ¿Cuál sería el tratamiento de un paciente con VDRL 1/32 en un carné de salud, sin sintomatología?



Tratamiento

Sífilis	Recomendación	Dosis	Alternativa
Primer trimestre, 2do trimestre, o Latente temprana menor de 1 año	Penicilina G Benzatínica	2.4 millones de Unidades IM, dosis única	Doxiciclina 100 mg c/12hs vo, 14 días Ceftriaxona 1g/día im, 10-14 días
Latente Temprana mayor de 1-2 años, terciaria no neurosífilis o duración desconocida	Penicilina G Benzatínica	2.4 millones de Unidades IM, 3 dosis - 1 por semana	Doxiciclina 100 mg c/12hs vo, 28 días
Neurosífilis	Penicilina G cristalina	18-24 millones de Unidades IV, dividida en 6 dosis, 10-14 días	Ceftriaxona 2g IM día, 10-14 días
Embarazo	Penicilina G Benzatínica Remitirse a: Guía Clínica para la eliminación de la sífilis congénita y la Transmisión vertical del VIH. MSP. 2ª Ed. 2015	Ídem no embarazo Expertos recomiendan 2ª dosis a la semana en sífilis primer trimestre, 2do trimestre o latente temprana	En caso de alergia, internar a la paciente, de preferencia en UCI y realizar protocolo de desensibilización (tabla 19a y 19b)



Tratamiento

- Penicilina G benzatina (PGB) no logra niveles adecuados en el LCR
- Alergia a penicilina: Desensibilización. Uso de alternativos cuando la penicilina está absolutamente contraindicado.
- Doxiciclina: Eficacia similar a PGB. Efectivo para sífilis latente en personas con o sin VIH.
- Ceftriaxona: Eficacia similar a penicilina en todas las etapas de sífilis. Penetra SNC - opción neurosífilis (no embarazadas) alérgicos en la que la desensibilización no es posible.
- Azitromicina: Eficaz en sífilis temprana. Resistencia a macrólidos se ha detectado a nivel mundial por lo cual NO debe utilizarse para el tratamiento de sífilis.

Ghanem KG. *Clin Infect Dis*. 2015
Dai T et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017
Liang Z et al. *Int J Antimicrob Agents*. 2016
Zhang F-R. *Trop J Pharm Res*. 2018



¿Qué medidas tomaría con los contactos sexuales?



Contactos sexuales

- Período de mayor transmisibilidad - primer año.
- Tratar a todos los contactos sexuales de los 90 días previos, de una persona con sífilis primaria, secundaria o latente temprana
- Tratar a todos los contactos sexuales de más de 90 días, de una persona con sífilis primaria, secundaria o latente temprana con serología positiva o en el que no se obtendrá serología
- Evaluar a todos los contactos sexuales de personas con sífilis latente y tardía, y tratar según resultado de serología



¿Cómo haría el control de esta paciente?



Seguimiento

- Misma PNT que se utilizó en el diagnóstico, meses 3, 6, 12 y 24 (pacientes no VIH) después del tratamiento específico o hasta la negativización de los títulos. Si el tratamiento fue adecuado, los síntomas desaparecen y los títulos descienden.
- Si los títulos de anticuerpos se mantienen reactivos por más de un año, considerarse probable compromiso neurológico.
- Si los títulos comenzaron a descender y luego ascienden, sospechar reinfección - tratamiento pareja sexual y/o nuevos compañeros sexuales.
- Todas las PT permanecen reactivas por el resto de la vida, por lo que no son útiles en el control del tratamiento.



Caso clínico 2

SM, 58 años, HSH
- VIH dg 2010
- TARV: AZT/3TC/EFV
- Buena adherencia
- CV indetectable desde 2011

Fecha	VDRL	CD4
Mayo 2011	1/16	276
Septiembre 2011	1/32	
Febrero 2012	1/16	372
Julio 2014	1/8	498

Pen G Benzatínica 2.4 IM x 3

1. ¿Cómo interpreta esta evolución serológica?
2. ¿Cuál sería su conducta?



Respuesta después de tratamiento

- **Cura serológica:** Disminución de 4 o más títulos en PNT
 - 6 a 12 meses sífilis temprana
 - 2 a 24 meses sífilis tardía
- **Falta de respuesta serológica:** No disminución prevista de 4 o más títulos PNT y se considera improbable una reinfección.
 - 20% sífilis temprana - falta de respuesta serológica a los 6 meses - 11,5% a los 12 meses.
 - Las implicaciones no están bien definidas- Mayor riesgo de progresión?- Recomendación actual de un examen del LCR
 - Estudios de evaluación de los riesgos de la neurosífilis - conclusiones contradictorias dependiendo sobre la población que se está estudiando



Respuesta después de tratamiento

- **Falta de respuesta serológica:**

- No hay evidencia de mejoría en los resultados serológicos en pacientes que recibieron terapia antibiótica adicional.
- Esperar 12 meses después del tratamiento de sífilis temprana y 24 meses para sífilis tardía antes de considerar: estudio de LCR, terapia adicional, o ambos
- Respuestas serológicas en personas VIH+ son más lentos.
- Serofast: Utilizado para sugerir falta de respuesta serológica (que tiene importancia clínica desconocida), una disminución de ≥ 4 títulos en PNT, y también la falta de seroreversión (que representa una cura serológica), o una combinación de las dos.



Caso clínico 2

Fecha	VDRL	CD4
Mayo 2011	1/16	276
Septiembre 2011	1/32	
Febrero 2012	1/16	372
Julio 2014	1/8	498
Octubre 2014	1/8	407
Septiembre 2015	1/64	

Pen G Benzatínica 2.4 IM x 3

Pen G Benzatínica 2.4 IM x 3

¿Cómo interpreta este resultado?
¿Cuál sería su conducta?

SM, 58 años, HSH
- VIH dg 2010
- TARV:
AZT/3TC/EFV
- Buena adherencia
- CV indetectable desde 2011

Los títulos comenzaron a descender y luego ascienden, sospechar reinfección - tratamiento pareja sexual y/o nuevos compañeros sexuales



Caso clínico 2

SM, 58 años, HSH
- VIH dg 2010
- TARV:
AZT/3TC/EFV
- Buena adherencia
- CV indetectable desde 2011

Fecha	VDRL	CD4
Mayo 2011	1/16	276
Septiembre 2011	1/32	
Febrero 2012	1/16	372
Julio 2014	1/8	498
Octubre 2014	1/8	407
Septiembre 2015	1/64	
Febrero 2016	1/32	339
Mayo 2016	1/16	
Septiembre 2016	1/16	
Diciembre 2016	1/32	
Marzo 2017	1/32	
Mayo 2017	1/16	

Pen G Benzatínica 2.4 IM x 3

Pen G Benzatínica 2.4 IM x 3

Pen G Benzatínica 2.4 IM x 3

¿Cómo interpreta este resultado?
¿Cuál sería su conducta?



Indicación de estudio de LCR:

- Serología + y síntomas neuro /oto / oftálmológicos en cualquier fase de la enfermedad
- Sífilis terciaria formas no neurológicas
- Gold Standard: Test infectividad del conejo (campo oscuro/IFD). No aplicable
- VDRL en LCR es la técnica aprobada. RPR no está aprobado.
- VDRL en LCR es altamente específico, sensibilidad baja de 30-70%.
- Frente a un VDRL negativo el diagnóstico de presunción de neurosífilis puede basarse únicamente en aumento de proteínas y/o pleocitosis linfocitaria en LCR.



Caso clínico 2

SM, 58 años, HSH
 - VIH dg 2010
 - TARV:
 AZT/3TC/EFV
 - Buena adherencia
 - CV indetectable desde 2011

Fecha	VDRL	CD4
Mayo 2011	1/16	276
Septiembre 2011	1/32	
Febrero 2012	1/16	372
Julio 2014	1/8	498
Octubre 2014	1/8	407
Septiembre 2015	1/64	
Febrero 2016	1/32	339
Mayo 2016	1/16	
Septiembre 2016	1/16	
Diciembre 2016	1/32	
Marzo 2017	1/32	
Mayo 2017	1/16	

Pen G Benzatínica 2.4 IM x 3

Pen G Benzatínica 2.4 IM x 3

Pen G Benzatínica 2.4 IM x 3

PL: VDRL -
 No contamos con citoquímico

¿Cómo interpreta este resultado?
 ¿Cuál sería su conducta?



- Factores de riesgo de neurosífilis asintomático en pacientes infectados con el VIH incluyen:
 - RPR/VDRL en suero de 1:32 o más,
 - CD4 ≤ 350 células/mm³ y ausencia de TARV
- No se han demostrado ventajas a largo plazo de la punción lumbar y del tratamiento.
- Un examen del LCR no es necesario en la sífilis ocular u ótica en pacientes serología reactiva: Hasta el 30% de sífilis ocular y hasta el 90% de sífilis ótica tienen un examen de LCR normal.



Caso clínico 2

SM, 58 años, HSH
 - VIH dg 2010
 - TARV:
 AZT/3TC/EFV
 - Buena adherencia
 - CV indetectable desde 2011

Fecha	VDRL	CD4
Mayo 2011	1/16	276
Septiembre 2011	1/32	
Febrero 2012	1/16	372
Julio 2014	1/8	498
Octubre 2014	1/8	407
Septiembre 2015	1/64	
Febrero 2016	1/32	339
Mayo 2016	1/16	
Septiembre 2016	1/16	
Diciembre 2016	1/32	
Marzo 2017	1/32	
Mayo 2017	1/16	
Julio 2017		
Abril 2019	1/16	
Febrero 2020	1/16	311

Pen G Benzatínica 2.4 IM x 3

Pen G Benzatínica 2.4 IM x 3

Pen G Benzatínica 2.4 IM x 3

PL: VDRL -

Pen G Benzatínica 2.4 IM x 3



Neurosífilis

- Se define como el resultado clínico de la infección del SNC por *T. pallidum*
- La decisión de qué pacientes deben someterse a una punción lumbar complica aún más el diagnóstico de neurosífilis.
- Sífilis precoz sin síntomas neurológicos: LCR alterado y *Treponemas* en líquido.
- CDC no recomienda un examen rutinario del LCR en sífilis temprana ni tardía, independientemente del estado del VIH, a menos que tenga signos neurológicos están presentes
- CDC recomienda PL en formas no neurológicas sífilis terciaria



Neurosífilis

LCR	Valores
Pleocitosis linfocitaria	50-100
Hiperproteinorraquia	0,5-1 g / L
Glucorraquia	Normal
Producción intratecal de Ig	Aumento índice Ig/álbumina

- Los métodos para discriminar entre la producción intratecal y la difusión pasiva de ac treponémicos son engorrosos y difíciles de interpretar
- CDC no recomienda PT en LCR por su escasa especificidad
- Si VDRL en LCR es positivo se debe hacer seguimiento cuantitativo, puede no normalizar
- Proteínas pueden mantenerse elevadas de forma indefinida



Caso Neurosífilis

- SM de 62 años, inmunocompetente, HTA, dislipemia, conductas sexuales de riesgo
- EA: Cefalea 3 días previos al ingreso, déficit motor de hemicuerpo izquierdo de instalación aguda
- EF: Lúcido, con funciones de alta integración conservada disártrico, pupilas sin asimetrías, reflejo FTM y consensual conservados. FO: sin alteraciones. No sg meníngeos
- Hemiparesia proporcionada de hemicuerpo izq. Dismetría izquierda. Aumento de base de sustentación, marcha atáxica

Planteo: Hemicerebeloso izquierdo. ACV isquémico del sector posterior

RNM: Isquemia pontina a derecha con extensión al pedúnculo cerebeloso inferior ipsilateral

Doppler de vasos de cuello / EcoTT/ ECG: Sin alteraciones



En sala presenta confusión mental, en apirexia, sin alteraciones metabólicas ni disionias.

Se constata en la PC, VDRL 1/32, TPHA + en suero. VIH negativo.

- PL citoquímico de LCR:
 - Normotenso, incoloro, leucocitos 8/mm³, glucosa de 45 mg/dl, proteínas de 52 mg/dl
 - VDRL Reactivo
- Planteo: Sífilis meningovascular
- Conducta: Penicilina cristalina 6.000.000 U iv c /6 hrs por 14 días
- Remisión completa del cuadro clínico, en seguimiento ambulatorio.



Aprendizajes

- La sífilis es una infección reemergente, con franco aumento en su incidencia en los últimos 20 años, principalmente en HSH.
- De gran importancia en salud pública, con diagnóstico y tratamiento oportuno, se puede curar o en otros casos disminuir significativamente las complicaciones asociadas con su evolución.
- En pacientes VIH recordar evoluciones más atípicas, y mayor incidencia de PNT falsos negativos - mayor fenómeno de prozona
- En el seguimiento es fundamental realizar las PNT en los tiempos correctos para evitar una mala interpretación de los mismos.
- El compromiso de SNC puede ocurrir en cualquier momento de la enfermedad con manifestación clínica muy variada (“la gran imitadora”), mantener alto índice de sospecha.





Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2020.

