

## Sífilis: perspectivas terapéuticas actuales

C. PESTONI PORVÉN, F.L. LADO LADO\*, A. CABARCOS ORTÍZ DE BARRÓN\*,  
D. SÁNCHEZ AGUILAR

*Servicio de Dermatología y Venereología. Departamento de Dermatología. \*Servicio de Medicina Interna. Departamento de Medicina. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. Santiago de Compostela. A Coruña*

### SYPHILIS TREATMENT: CURRENT VIEW

#### RESUMEN

A pesar de muchos años de investigaciones, todavía existen muchas cuestiones acerca del tratamiento adecuado de la sífilis en sus diferentes estadios. Se siguen buscando alternativas a la penicilina para el tratamiento de la sífilis. En este trabajo hemos querido analizar los últimos estudios publicados con las posibilidades terapéuticas más prometedoras, así como las nuevas recomendaciones terapéuticas en todos los estadios de esta enfermedad de transmisión sexual.

**PALABRAS CLAVE:** Sífilis. Chancro. Goma. Neurosífilis. Penicilina G. Ceftriaxona. VIH.

#### ABSTRACT

*Despite many years of study questions regarding the appropriate therapy for syphilis still remain. Alternatives to penicillin for the treatment of syphilis continue to be sought. This article examines the studies relating to syphilis treatment published during the last years and also the new treatment guidelines for every stage of this sexually transmitted disease.*

**KEY WORDS:** Syphilis. Chancre. Gumma. Neurosyphilis. Penicillin G. Ceftriaxone. HIV.

*Pestoni Porvén C, Lado Lado FL, Cabarcos Ortíz de Barrón A, Sánchez Aguilar D. Sífilis: perspectivas terapéuticas actuales. An Med Interna (Madrid) 2002; 19: 89-95.*

#### INTRODUCCIÓN

La sífilis o lúes es una enfermedad sistémica de transmisión sexual. Producida por el *Treponema pallidum spp pallidum*, comienza como una enfermedad localizada, y en un segundo período produce lesiones mucocutáneas generalizadas acompañadas de síntomas generales. En su progresión hay períodos asintomáticos y de latencia. De los casos sin tratamiento hasta el 50% presentará un período terciario con graves repercusiones mucocutáneas, óseas, cardiovasculares y en el sistema nervioso.

La prevalencia de la sífilis ha disminuido sustancialmente desde el comienzo de la era antibiótica, aunque en los últimos años ha rebrotado entre la población infectada por el VIH. Debido a esta enfermedad han variado los modelos de estadiaje de la sífilis y nuestros conocimientos sobre la clínica y estadios serológicos. La bencilpenicilina siempre ha sido el tratamiento de elección por excelencia, pero han sido descritos numerosos fallos terapéuticos, especialmente en las fases tardías de la sífilis y en pacientes con infección por VIH. Por todo ello, esta enfermedad está siendo objeto de nuevos estudios por la comunidad científica,

sobre todo en cuanto a las perspectivas terapéuticas se refiere. Hemos intentado analizar en este trabajo las posibilidades terapéuticas más prometedoras ofrecidas por los últimos estudios publicados en relación con esta enfermedad de transmisión sexual.

#### FASES CLÍNICAS DE LA SÍFILIS

La lesión característica de la sífilis primaria es el chancro o úlcera mucocutánea localizada en el lugar de la infección; la sífilis secundaria se expresa en forma de lesiones mucocutáneas múltiples y signos generales, y la sífilis terciaria se caracteriza por la presencia de gomas o alteraciones cardiovasculares. La neurosífilis es otro estadio con afectación del sistema nervioso central (afectación neurológica, oftálmica, auditiva) (1). La sífilis congénita produce lesiones múltiples y los estigmas característicos son los dientes de Hutchinson y una facies anormal.

Un resumen de la historia natural de la sífilis relacionada con las pruebas diagnósticas se puede observar en la Figura 1. La sífilis precoz comprende los períodos primario y secunda-

*Trabajo aceptado:* 17 de mayo de 2001

*Correspondencia:* F.L. Lado Lado. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario. C/ A choupana s/n. 15706 Santiago de Compostela. A Coruña

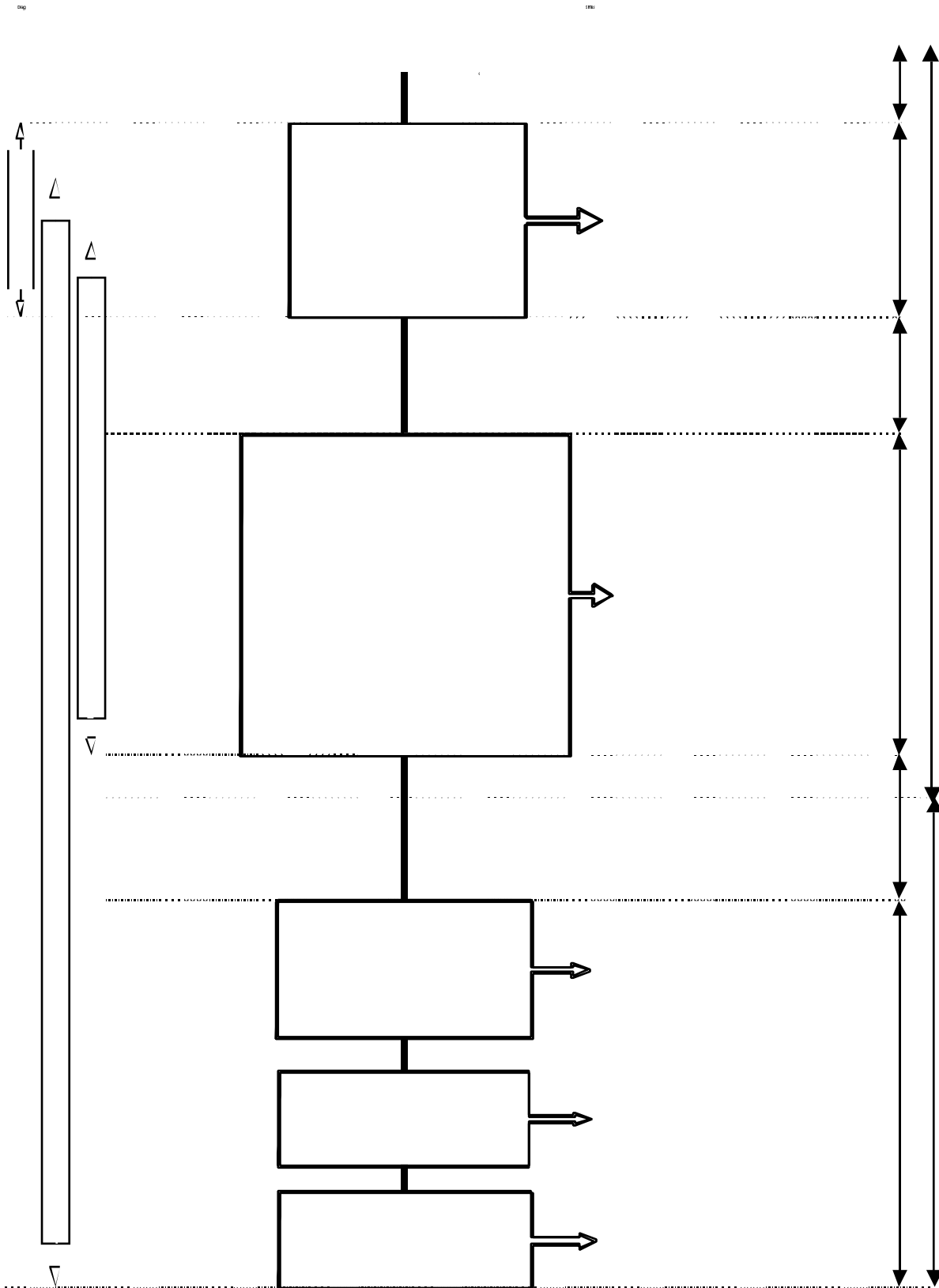


Fig. 1. Historia natural de la sífilis relacionada con las pruebas diagnósticas en los diferentes estadios. El análisis de la lesión incluye análisis del exudado de la úlcera o chancro con microscopía en campo oscuro; en tejido, tinción de Ag o técnicas de inmunofluorescencia. Pruebas treponémicas: FTA-Abs (absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes) o diversas hemaglutinaciones (MHA-TP). Pruebas reagínicas: VDRL (venereal disease research laboratory), RPR (reaginina plasmática rápida). Se esperan títulos indetectables en las pruebas reagínicas tras un año de tratamiento de la sífilis precoz. Los títulos de la pruebas treponémicas se mantienen toda la vida tras 4 semanas después de la infección.

rio y las latencias y recidivas ocurridas en el paciente dentro del primer año de la infección. Si ha transcurrido más de un año, el paciente se diagnostica de sífilis tardía, lo cual condicionará el tratamiento a recibir. En los pacientes infectados por VIH los períodos de tiempo y las fases clínicas pueden variar, pudiéndose diagnosticar sífilis terciaria en períodos de tiempo más cortos.

#### RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS ACTUALES DE LA SÍFILIS ADQUIRIDA: ALTERNATIVAS EFICACES

Hasta el momento actual la bencilpenicilina ha sido el tratamiento de elección en todos los estadios de la sífilis y, aunque la concentración de bencilpenicilina necesaria para destruir el *T pallidum* es muy baja, se necesita un largo período de exposición al fármaco debido a la lenta velocidad de multiplicación del organismo. Otros antibióticos de utilidad son las tetraciclinas, la eritromicina y las cefalosporinas. Las últimas recomendaciones propuestas para el tratamiento de la sífilis en sus diferentes estadios por los *Centers for Disease Control and Prevention* (1) (Tabla I).

#### SÍFILIS INICIAL O PRECOZ

La penicilina G benzatina es el agente más utilizado para el tratamiento de la sífilis inicial (incluida la sífilis primaria, secundaria y latente precoz). En los pacientes con sífilis inicial y alergia a la penicilina se recomienda la doxiciclina o tetraciclina durante 2 semanas (Tabla I). Se recomienda el tratamiento preventivo en los pacientes seronegativos sin signos de sífilis y que han presentado exposición frente a sífilis infecciosa durante los 3 meses previos. Los regímenes recomendados para la prevención son los mismos que se recomiendan para la sífilis inicial.

La experiencia clínica a lo largo de varias décadas ha demostrado que una única dosis de penicilina G benzatina (2,3) es efectiva para el tratamiento de la sífilis primaria, secundaria y latente precoz. En un reciente estudio multicéntrico efectuado en Estados Unidos (4) se analiza de modo prospectivo el tratamiento para la sífilis inicial. En dicho estudio se compara el tratamiento con penicilina G benzatina (2,4 millones *im* en una sola dosis) con el mismo tratamiento añadiendo 2g de amoxicilina y 500 mg de probenecid oral (3 veces al día durante 10 días) en 553 pacientes VIH seropositivos y seronegativos. El estudio

TABLA I

RECOMENDACIONES PROPUESTAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA SÍFILIS EN SUS DIFERENTES ESTADIOS:  
*CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION* (1)

<i>Fases de la sífilis</i>	<i>Pacientes no alérgicos a la penicilina</i>	<i>Pacientes alérgicos a la penicilina</i>
Profilaxis, período de incubación, Sífilis primaria, secundaria o latente precoz (<1 año)	Penicilina G benzatina (2.4 millones de unidades <i>im</i> en dosis única, la mitad en cada nalga)	Tetraciclina (500 mg <i>vo</i> , 4 veces al día, 2 semanas) o doxiciclina (100 mg <i>vo</i> , 2 veces al día, 2 semanas)
Sífilis latente tardía, cardiovascular o gomas	-Si LCR normal: penicilina G benzatina (2.4 millones de unidades <i>im</i> a la semana, 3 dosis: 7.2 MU en total) -Si LCR patológico: tratamiento de neurosífilis	-LCR normal: tetraciclina (500 mg <i>vo</i> , 4 al día) o doxiciclina (100 mg <i>vo</i> , 2 al día) 4 semanas -LCR patológico: tratamiento de neurosífilis
Neurosífilis	-Penicilina G acuosa (18-24 millones de unidades al día <i>iv</i> : 3-4 MU <i>iv</i> cada 4 horas) durante 10-14 días o -Penicilina G procaína (2,4 MU al día <i>im</i> ) combinado con probenecid oral (500 mg, 4 al día) durante 10-14 días	Si alergia confirmada mediante prueba cutánea, desensibilización y tratamiento con penicilina
Sífilis en el embarazo	Dependiendo de la fase	Si alergia confirmada mediante prueba cutánea, desensibilización y tratamiento con penicilina
Sífilis congénita	-Penicilina G acuosa 100.000-150.000 U/Kg/día: dosis de 50.000 U/kg <i>iv</i> dada 12 horas los primeros 7 días de vida, y después cada 8 horas un total de 10 días. o -Penicilina G procaína 50.000 U/Kg <i>im</i> al día en 1 sola dosis durante 10 días	Si alergia confirmada mediante prueba cutánea, desensibilización y tratamiento con penicilina

*im*: intramuscular; *iv*: intravenoso; *vo*: vía oral; MU: millones de unidades.

tuvo un período de seguimiento de entre 6 y 12 meses. Solamente se observó un fallo de curación clínica de un paciente VIH seropositivo que recibió la terapia usual. El 15% de los pacientes que recibió tratamiento con una u otra terapia no cumplía criterios serológicos de curación (disminución de títulos en las pruebas reagínicas) a los doce meses, aunque esto fue más frecuente en pacientes VIH seropositivos. No se observó ningún beneficio terapéutico al añadir amoxicilina con probenecid al tratamiento convencional. Los pacientes infectados por VIH respondieron peor serológicamente que los no infectados, pero clínicamente no hubo diferencias significativas. Aunque se detectó *T. pallidum* en LCR antes del tratamiento en 32 de 121 pacientes en los que se realizó punción lumbar, esto no predijo el fallo en el tratamiento. Lo más apropiado tras este estudio parece la recomendación de un tratamiento estándar (2,4 millones de unidades de penicilina G benzatina *im*) para la sífilis precoz, independientemente de si es VIH seropositivo o no (4,5). También se examinó el tratamiento oral con altas dosis de amoxicilina más probenecid durante 10 días (4) para el tratamiento de la sífilis precoz. Se seleccionó por su potencial poder de alcanzar niveles treponemidas en LCR (6,7) y parece igual de efectivo para la sífilis precoz que el tratamiento estándar, pero debe administrarse 3 veces al día durante diez días.

La azitromicina presenta muchas características que la hacen ser candidata como terapia: es activa *in vitro* contra el *T. pallidum*, ha tenido éxito en los modelos experimentales (8, 9), alcanza niveles elevados en los tejidos y tiene una vida media muy larga. Se ha utilizado como tratamiento de sífilis primaria en dosis de 500mg vía oral durante 10 días para la sífilis precoz (10,11) o 1 g vía oral el primer día seguido de 500 mg durante 8 días más (12) con buenos resultados, aunque todavía preliminares. Un reciente estudio de *Hook y cols.* (13) compara regímenes de azitromicina (1g oral en dosis única) con penicilina G benzatina (2,4 millones de unidades *im* en dosis única) para el tratamiento del período de incubación de la sífilis. Un total de 96 pacientes expuestos a sífilis primaria, secundaria o latente precoz fueron seguidos estrechamente durante tres meses y la terapia fue considerada eficaz si no presentaban evidencia clínica o serológica de progresión de la sífilis durante este período. Ambas terapias fueron efectivas para la prevención de la sífilis, aunque se recomiendan estudios adicionales para aumentar el número de pacientes estudiados y confirmar estos datos.

La ceftriaxona es efectiva contra *T. pallidum in vitro* y en modelos animales experimentales (14,15), además tiene buena penetración en LCR y una vida media larga que permite su administración una vez al día (16), por lo que sería una buena alternativa para el tratamiento de la sífilis. En un estudio de reciente aparición (17) se comprobó que muchos expertos ya están utilizando la ceftriaxona como alternativa al tratamiento aunque todavía no haya recomendaciones actuales al respecto, por lo que este agente merece una atención especial. Debido a sus propiedades farmacocinéticas una única dosis de ceftriaxona no debería ser una alternativa eficaz para el tratamiento de la sífilis precoz (18) y no deberían ser utilizados regímenes de menos de 5-7 días de duración. Las dosis más comunmente utilizadas para la sífilis primaria fueron 2g *iv* o *im* una vez al día durante 2 a 10 días, aunque no se hace referencia en este trabajo al porcentaje de éxito de este tratamiento en la sífilis primaria. Para la sífilis secundaria se utilizaron de 1 a 2g *iv* o *im* una o dos veces al día entre 3 y 21 días y se describió un fallo terapéutico (clínico y serológico) aunque no se precisa muy bien el número de pacientes tratados (19 especialistas

trataron entre 1 y 6 pacientes cada uno). Para la sífilis latente temprana se utilizaron 1 o 2g *iv* una vez al día entre 10 y 21 días. Se encontraron 5 fallos terapéuticos, incluidos 2 fallos clínicos, y el número de pacientes tratados tampoco es precisado (40 especialistas utilizaron este tratamiento).

Entre estos especialistas la causa más común de la utilización de ceftriaxona fue la alergia a la penicilina. Existen reacciones alérgicas cruzadas entre los antibióticos  $\beta$ -lactámicos y se ha estimado que entre un 3 y un 7% de los pacientes con historia de alergia a la penicilina pueden tener reacciones alérgicas a las cefalosporinas (19). La ceftriaxona puede ser considerada como una alternativa útil en la alergia a la penicilina en la sífilis del embarazo, donde no existen alternativas terapéuticas, aunque todavía no existen estudios para que se pueda recomendar esta práctica.

### Sífilis latente tardía y sífilis tardía

Las recomendaciones terapéuticas en la sífilis latente tardía con LCR normal, los gomos o la sífilis cardiovascular incluyen como primera elección la penicilina G benzatina: 2.4 millones de unidades por vía intramuscular, una vez a la semana durante 3 semanas seguidas (un total de 7,2 millones de unidades) (Tabla I). Si se observan alteraciones en el LCR, el paciente deberá ser tratado como una neurosífilis. El tratamiento en estos estadios de la sífilis debe ser más prolongado debido a que las espiroquetas se dividen más despacio que en la sífilis precoz y se encuentran en áreas más inaccesibles al tratamiento antibiótico, como el SNC.

En la sífilis latente de más de un año de duración es necesario realizar una punción lumbar para la evaluación de anomalías en LCR, además de en los casos de sospecha de neurosífilis y en los casos en los que aparecen otros síntomas tardíos diferentes de la afectación de SNC. No se recomienda la punción lumbar en los estadios precoces de la sífilis. Aunque hay una probabilidad de 30-40% de tener anomalías en el líquido cefalorraquídeo tanto en la sífilis primaria como secundaria (20), no se ha demostrado que esto pueda predecir una progresión hacia complicaciones neurológicas. Ya hemos comentado en el apartado anterior un estudio (4) en el que se detectó *T. pallidum* en LCR antes del tratamiento en varios pacientes y esto no predijo el fallo en el tratamiento. Las indicaciones actuales de realización de punción lumbar y estudio del LCR recomendadas por los *Centers for Disease Control and Prevention* (1) (Tabla II).

TABLA II

INDICACIONES DE PUNCIÓN LUMBAR EN PACIENTES CON SÍFILIS LATENTE (1)

#### *Examen de LCR mediante punción lumbar*

Signos o síntomas neurológicos u oftálmicos  
Fracaso del tratamiento (clínico o serológico)  
Infección VIH con sífilis latente tardía o sífilis de duración desconocida  
Evidencia de signos de sífilis activa terciaria (aortitis sífilítica goma, iritis o alteraciones auditivas)

En la Tabla I se recoge el tratamiento actualmente recomendado para la neurosífilis (1). Los dos posibles tratamientos van seguidos a veces de un régimen de 2,4 millones de unidades de penicilina G benzatina *im* una vez a la semana, durante tres semanas, para asegurar una terapia prolongada apropiada para la sífilis latente. La persistencia de pleocitosis en el LCR o su recidiva tras una respuesta inicial al tratamiento indican la continuidad de la infección activa, que puede responder a un ciclo adicional de tratamiento. Por otra parte, la administración de penicilina G intravenosa en dosis de 18 millones de unidades o más al día durante 10 días o más, parece garantizar la aparición de concentraciones treponemicidas de penicilina G en el LCR y, ocasionalmente, consigue la curación de la infección en pacientes que no han respondido a ningún otro tratamiento.

Las tetraciclinas de larga duración se recomiendan como alternativa en pacientes con sífilis primaria y secundaria con alergia a la penicilina. También se han utilizado experimentalmente en pacientes con neurosífilis (minociclina: 100 mg 2 veces al día vía oral durante 14 días al mes, durante 9 meses) con negativización del test VDRL en LCR a los 6 meses (21).

Todavía no existen datos definitivos que aconsejen la utilización de antibióticos diferentes de la penicilina en el tratamiento de la neurosífilis, sin embargo, la ceftriaxona, debido a las propiedades que presenta, es una buena alternativa para el tratamiento de la neurosífilis. Se han descrito tratamientos efectivos en pacientes con neurosífilis sintomática o asintomática con ceftriaxona con dosis de 1 g *im* al día durante 14 días (22-24).

De hecho, recientemente, debido a una escasez de penicilina G acuosa en EE.UU. (25), se han realizado unas recomendaciones de tratamientos alternativos para la neurosífilis que ya incluyen la ceftriaxona. Las alternativas al tratamiento con penicilina G acuosa incluyen, por orden de preferencia, penicilina G procaína *im* más probenecid oral, ampicilina (12-16 g al día *iv* en cuatro dosis durante 10-14 días) o, como alternativa, ceftriaxona 2g al día *iv* en única dosis durante 10-14 días (Tabla III) (26). Por supuesto utilizar estos tratamientos requiere seguimientos clínicos y serológicos cuidadosos, con repetición del estudio de LCR, y sólo están recomendados en caso no disponer de penicilina G acuosa.

### Sífilis en los pacientes infectados por el VIH

Debido a que las personas con mayor riesgo de padecer sífilis también muestran riesgo elevado de infección por el VIH, ambas infecciones se observan con frecuencia en el mismo paciente. La evaluación de todos los pacientes con sífilis debería incluir la caracterización serológica del VIH. También se debería descartar la presencia de sífilis en todas las personas en las que se diagnostica infección por VIH.

La historia natural de la sífilis puede estar alterada en los pacientes con infección simultánea por el VIH. La enfermedad tiende a progresar hacia una neurosífilis, con disminución de los períodos clásicos previos a su desarrollo, por lo que hay una afección neurológica más temprana y más grave. La respuesta serológica también puede mostrarse alterada, habiéndose descrito casos de sífilis secundaria en pacientes infectados por el VIH con pruebas serológicas negativas.

Hasta hace poco tiempo se recomendaba el tratamiento convencional de neurosífilis a todos los pacientes con VIH independientemente de su fase de la sífilis (27). En recientes estudios se ha observado una respuesta terapéutica similar en los pacientes con y sin infección simultánea por VIH con sífilis precoz (4, 28). El tratamiento actualmente recomendado para la sífilis primaria, secundaria y latente temprana en personas VIH positivas es el mismo que en pacientes sin VIH (1). Algunos expertos recomiendan un tratamiento adicional con penicilina G benzatina durante tres semanas con las mismas dosis que el tratamiento convencional de la sífilis latente tardía. Además se recomienda seguimiento clínico y serológico a los 3, 6, 9, 12 y 24 meses tras el tratamiento. Se ha sugerido también el estudio de LCR unos meses después del tratamiento (por ejemplo, a los 6 meses) (1).

Al igual que para la sífilis precoz, el tratamiento de neurosífilis en pacientes VIH es el mismo que en pacientes seronegativos con neurosífilis (Tabla I). También se recomienda añadir a estos regímenes el tratamiento convencional de la sífilis latente tardía con 3 dosis de 2,4 millones de unidades de penicilina G benzatina intramuscular. No se recomiendan otros fármacos diferentes de la penicilina. Muchos pacientes con antecedentes de alergia a la penicilina presentan negatividad en la prueba cutánea para hipersensibilidad inmediata frente a este fármaco, y pueden recibir penicilina G cristalina acuosa para la sífilis del SNC bajo una cuidadosa supervisión en el hospital.

TABLA III

RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE NEUROSÍFILIS Y SÍFILIS CONGÉNITA EN CASO DE CARENCIA DE PENICILINA G ACUOSA (26)

	Neurosífilis	Sífilis congénita
Penicilina G procaína	2,4 millones de unidades al día <i>im</i> más probenecid oral (500 mg, 4 al día) durante 10-14 días	50.000 U/Kg <i>im</i> en una sola dosis al día durante 10 días
Ampicilina	12-16 g al día <i>iv</i> en cuatro dosis durante 10-14 días	200 mg/Kg al día divididas en cuatro dosis durante 10-14 días
Ceftriaxona	2g al día <i>iv</i> en única dosis durante 10-14 días	edad >30 días: 75mg/Kg <i>iv/im</i> al día en una única dosis durante 10-14 días edad >30 días: 100mg/Kg <i>iv/im</i> al día en única dosis 10-14 días

En varios estudios retrospectivos recientes se han observado recidivas neurológicas tras la administración de dosis elevadas de penicilina intravenosa como tratamiento de la neurosífilis en pacientes infectados por el VIH (29-31). *Marra* y cols. (32) publicaron un estudio prospectivo que evalúa la respuesta de pacientes con infección por VIH con neurosífilis con terapias de ceftriaxona *iv* y penicilina G acuosa *iv*. Sólo es un estudio piloto con un número reducido de pacientes, pero se pudieron sacar algunas conclusiones. En este estudio se realizaron mediciones de sangre y LCR antes y después de 14-26 semanas del tratamiento en 30 pacientes con infección por VIH y RPR >1:16 y VDRL en LCR positivo o anormalidades en LCR. Las diferencias entre los dos grupos limitaron las comparaciones entre ellos (historia previa de neurosífilis en algunos pacientes tratados con penicilina). Los autores concluyen que los resultados no justifican ni abandonar el tratamiento *iv* con penicilina ni adoptar el tratamiento *iv* con ceftriaxona en la neurosífilis de pacientes con infección por VIH. Sugieren que la ceftriaxona puede ser una alternativa razonable a la penicilina para el tratamiento de pacientes infectados con VIH con neurosífilis y sífilis temprana concomitante. Además se demuestra que la eficacia de altas dosis de penicilina *iv* no está asegurada en pacientes con sífilis más avanzada, como demuestra la respuesta de LCR y mediciones séricas, particularmente aquellos con neurosífilis previa. Aunque sus resultados deben ser confirmados, se deben hacer seguimiento de LCR y mediciones en suero tras el tratamiento o en pacientes VIH con neurosífilis.

### *Sífilis en el embarazo*

Se debe realizar una prueba no treponémica en las mujeres embarazadas durante su primera visita antes del parto. En las mujeres con riesgo elevado de exposición se debe repetir esta prueba en el tercer trimestre del embarazo y también después del parto. El tratamiento varía según la fase de la enfermedad en que se encuentre, al igual que en las mujeres no embarazadas, teniendo en cuenta que el período de más riesgo de fallo en el tratamiento con afectación fetal es durante la sífilis secundaria materna (33). Una reacción de Jarisch-Herxheimer se puede acompañar de contracciones prematuras de intensidad leve y no suele provocar un parto prematuro.

La penicilina es el único tratamiento recomendado para la sífilis en el embarazo. En caso de alergia a la penicilina confirmada mediante prueba cutánea debería llevarse a cabo la desensibilización y tratamiento con penicilina en un centro médico (1). Después del tratamiento se repetirá mensualmente una prueba reagínica cuantitativa durante todo el embarazo por si fuese necesario repetir el tratamiento. A pesar de un tratamiento apropiado el 14% de las pacientes pueden presentar muerte fetal o contagio al feto (34).

## *Bibliografía*

- Centers for Disease Control and Prevention 1998 Guidelines for the treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR* 1998; 47: 1-116.
- Smith C, Kamp M, Olansky S, Price E. Benzathine penicillin G in the treatment of Syphilis. *Bull World Health Organ* 1956; 15: 1087-1096.
- Idsoe O, Guthrie T, Wilcox R. Penicillin in the treatment of syphilis: the experience of three decades. *Bull World Health Organ* 1972; 47: S1-68.
- Rolfs R, Joesoef R, Hendershot E, et al. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with nad without human immuno-

## SÍFILIS CONGÉNITA

Cuando la madre seropositiva ha recibido un tratamiento inadecuado, es necesario tratar al lactante desde su nacimiento sin esperar a obtener pruebas del diagnóstico antes de iniciar el tratamiento. El diagnóstico de sífilis congénita se complica por la transferencia transplacentaria de anticuerpos IgG treponémicos y no treponémicos al feto. El aumento o la persistencia de los títulos de anticuerpos en las pruebas VDRL o FTA-ABS indica infección y, por tanto, el lactante debe recibir tratamiento. Los anticuerpos IgM del neonato se pueden detectar en la sangre del cordón umbilical o en el suero del recién nacido mediante la prueba FTA-ABS IgM 19S para confirmar el diagnóstico. Los lactantes asintomáticos nacidos de mujeres tratadas adecuadamente con penicilina durante el embarazo pueden realizar mensualmente pruebas cuantitativas de reagina (1).

Actualmente la penicilina es el único fármaco recomendado para el tratamiento de la sífilis en el recién nacido y la dosis se calcula según el peso corporal (Tabla I). Sin embargo, ha habido unas recomendaciones en caso de déficit de penicilina G acuosa para el tratamiento de la sífilis congénita (26) que incluyen, por orden de preferencia, penicilina G procaína, ampicilina *iv* o, como alternativa, ceftriaxona con un seguimiento serológico y clínico cuidadoso (Tabla III). Puesto que no hay estudios que apoyen sólidamente el tratamiento con ampicilina o ceftriaxona, siempre se requiere un cuidadoso seguimiento del tratamiento por especialistas. Además el manejo de estos tratamientos debe incluir una punción lumbar a los 6 meses si el primer análisis era anormal.

## CONCLUSIONES

En los últimos años se han elaborado numerosos estudios en los que no se demuestra que sean necesarios diagnósticos o terapias más agresivas para los pacientes con sífilis. La indicación de punción lumbar para el seguimiento del tratamiento no es necesaria en todos los casos de sífilis, quedando limitada a ciertos casos como fallos en el tratamiento, sífilis latente tardía en pacientes VIH y pacientes con diversos síntomas y signos neurológicos.

A pesar de la sospecha de que la infección por VIH complique la respuesta al tratamiento de la sífilis, los últimos estudios sugieren que la respuesta terapéutica en pacientes con VIH no difiere de pacientes seronegativos en idénticas fases, y el tratamiento actualmente recomendado, por lo tanto, es el mismo en todas las fases de la sífilis independientemente de que el paciente sea VIH positivo o no.

La ceftriaxona parece el fármaco más prometedor como alternativa al tratamiento con penicilina y ya ha sido recomendado en caso de que no se disponga de penicilina G acuosa en la neurosífilis y la sífilis congénita.

Independientemente del tratamiento utilizado, uno de los factores más importantes sigue siendo la cooperación entre el médico y el paciente para asegurar un seguimiento clínico y serológico a largo plazo y con ello una adecuada respuesta al tratamiento.

- deficiency virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 307-314.
5. Augenbraun MH, Rolfs R. Treatment of Syphilis, 1998: nonpregnant adults. *Clin Infect Dis* 1999; 28: S21-8.
  6. Morrison R, Harrison S, Tramont E. Oral amoxicillin, an alternate treatment for neurosyphilis. *Genitourin Med* 1985; 61: 359-362.
  7. Faber W, Bos J, Rietra P, Fass H, Van Eijk R. Treponemacidal levels of amoxicillin in cerebrospinal fluid after oral administration. *Sex Transm Dis* 1983; 10: 148-150.
  8. Stamm L, Parrish E. In-vitro activity of azithromycin and CP-63,956 against *Treponema pallidum*. *J Antimicrob Chemother* 1990; suppl 25A: 11-14.
  9. Lukehart S, Fohn M, Baker-Zander S. Efficacy of azithromycin for therapy of active syphilis in the rabbit model. *J Antimicrob Chemother* 1990; suppl 25A: 91-99.
  10. Verdon M, Handsfield H, Johnson R. Pilot study of azithromycin for the treatment of primary and secondary syphilis. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 486-488.
  11. Gruber F, Kastelan M, Cabrijan L, Simonic E, Brajac I. Treatment of early syphilis with azithromycin. *J Chemother* 2000; 12(3): 240-243.
  12. Mashkilleysen AL, Gomberg MA, Mashkilleysen N, Kutin SA. Treatment of syphilis with azithromycin. *Int J STD AIDS* 1996; 7(1): 13-15.
  13. Hook EW, Stephens J, Ennis DM. Azithromycin compared with penicillin G benzathine for treatment of incubating syphilis. *Ann Intern Med* 1999; 131: 434-437.
  14. Korting HC, Walther D, Riethmuller U, Meurer M. Ceftriaxone given repeatedly cures manifest syphilis in the rabbit. *Chemotherapy* 1987; 33: 376-380.
  15. Johnson RC, Bey RF, Wolgamot SJ. Comparison of the activities of ceftriaxone and penicillin G against experimentally induced syphilis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21: 984-989.
  16. Patel IH, Kaplan SA. Pharmacokinetic profile of ceftriaxone in man. *Am J Med* 1984; 77: 17-25.
  17. Augenbraun M, Workowski K. Ceftriaxone therapy for syphilis: report from the emerging infections network. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1337-1338.
  18. Rolfs R. Treatment of syphilis, 1993. *Clin Infect Dis* 1995; 20: S23-38.
  19. Saxon A, Beall G, Rohr A, Adelman D. UCLA conference: immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med* 1987; 107: 204-215.
  20. Lukehart S, Hook E, Baker-Zander S, Collier A, Critchlow C, Handsfield H. Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: implications for diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1988; 109: 855-862.
  21. de Maria A, Solaro C, Abbruzzese M, Primavera A. Minocycline for symptomatic neurosyphilis in patients allergic to penicillin. *N Engl J Med* 1997; 337(18): 1322-1323.
  22. Gentile JH, Viviani C, Sparo MD, Arduino RC. Syphilitic meningomyelitis treated with ceftriaxone: case report. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 528.
  23. Hook EW III, Baker-Zander SA, Moskovitz BL, Lukehart SA, Handsfield HH. Ceftriaxone therapy for asymptomatic neurosyphilis: case report and Western blot analysis of serum and cerebrospinal fluid IgG response to therapy. *Sex Transm Dis* 1986; 13: 185-188.
  24. Cnossen WM, Niekus H, Nielsen O, Vegt M, Blansjaar BA. Ceftriaxone treatment of penicillin resistant neurosyphilis in alcoholic patients (letter). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 194-195.
  25. Centers for Disease Control. Shortage of intravenous penicillin G-United States. *MMWR* 1999; 48: 974.
  26. Centers for Disease Control. Update: Penicillin G availability. *MMWR* 2000; 49: 61.
  27. Centers for Disease Control and Prevention 1993. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR* 1993; 42: 1-102.
  28. Goeman J, Kivuvu M, Nzila N, et al. Similar serologic response to conventional therapy for syphilis among HIV-positive and HIV-negative women. *Genitourin Med* 1995; 71: 275-279.
  29. Gordon S, Eaton M, George R, et al. The response of symptomatic neurosyphilis to high-dose intravenous penicillin G in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1994; 331: 1469-1473.
  30. Marra CM, Longstreth WT Jr, Maxwell CL, Lukehart SA. Resolution of serum and cerebrospinal fluid abnormalities after treatment of neurosyphilis: influence of concomitant human immunodeficiency virus infection. *Sex Transm Dis* 1996; 23: 184-189.
  31. Malone JL, Wallace MR, Hendrick BB, et al. Syphilis and neurosyphilis in a human immunodeficiency virus type-1 seropositive population: evidence for frequent serologic relapse after therapy. *Am J Med* 1995; 99: 55-63.
  32. Marra CM, Boutin P, McArthur JC, Hurwitz S, Simpson G, Haslett AJ, van der Horst C, Nevin T, Hook III EW, and the AIDS clinical trials group (ACGT) 145 team. A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin G treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 540-544.
  33. Alexander JM, Sheffield JS, Sanchez PJ, Mayfield J, Wendel GD Jr. Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 93(1): 5-8.
  34. Genc M, Ledger WJ. Syphilis in pregnancy. *Sex Transm Infect* 2000; 76(2): 73-79.