

Diagnóstico y tratamiento de sífilis

RECOMENDACIONES
PARA LOS EQUIPOS
DE SALUD



Presidente de la Nación
Ing. Mauricio Macri

Ministra de Salud y Desarrollo Social
Dra. Carolina Stanley

Secretario de Gobierno de Salud
Prof. Dr. Adolfo Rubinstein

Secretario de Promoción de la Salud, Prevención y Control de Riesgos
Dr. Mario Kaler

Subsecretaria de Prevención y Control de Enfermedades
Comunicables e Inmunoprevenibles
Dra. Miriam Inés Burgos

Directora de Sida, ETS, Hepatitis y TBC
Prof. Dra. Claudia Gabriela Rodríguez

Autores
Graciela Torales, Patricia Galarza y Vanesa Soto

Colaboración en consultoría
Gustavo Lopardo; María Eugenia Escobar y Miguel Tilli (Asociación Argentina para el Estudio de Infecciones en Ginecología y Obstetricia); Jorge Contarelli, Alejandra Cuello, Javier Ricart y Vanesa Fridman (Sociedad Argentina de Infectología); Viviana Leiro (Sociedad Argentina de Dermatología); Matías Caradonti y Daniel Varcasia (Sociedad Argentina de Urología); Carmen Libonati y Elizabet Bogdanowicz (Sociedad Argentina de Pediatría); Carlos Giovacchini (Dirección Nacional de Epidemiología y Análisis de la Situación de Salud), Sergio Martini Novas, Silvina Vulcano, Miriam Bruno, María Laura Suárez Ornaní y Carolina Loreti (Dirección de Sida, ETS, Hepatitis y TBC); Mónica Díaz (Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud -ANLIS-); y Marcelo Vila (OPS/OMS).

Colaboración especial
Equipos técnicos de las áreas de ITS, Prevención e Información Estratégica de la Dirección de Sida, ETS, Hepatitis y TBC, Dirección de Maternidad e Infancia, Dirección de Epidemiología, Sociedad Argentina de Infectología, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas-ANLIS Malbrán y Dirección de Atención Primaria

Edición, corrección y diseño
Área de Comunicación de la Dirección de Sida, ETS, Hepatitis y TBC

Se agradece la contribución técnica y financiera de la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) para el desarrollo de esta publicación. Los puntos de vista u opiniones contenidos en ella son exclusivos de los autores y no representan necesariamente los de la OPS/OMS.

Dirección de Sida, ETS, Hepatitis y TBC, Secretaría de Gobierno de Salud,
Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Argentina, 2019.
Está permitida la reproducción total o parcial de este material y la información contenida, citando fuente.

Diagnóstico y tratamiento de sífilis

RECOMENDACIONES
PARA LOS EQUIPOS DE SALUD
ACTUALIZACIÓN 2019

Índice

Abreviaciones	5
Sífilis	6
Diagnóstico	9
1. Descripción de las pruebas disponibles	9
2. Algoritmos diagnósticos	14
Tratamiento	23
Anexo	32
1. Asesoramiento para el diagnóstico	32
2. Consideraciones técnicas acerca del diagnóstico	34
Bibliografía	36

Abreviaciones

CIA	Inmunoensayos quimioluminiscentes
EIA	Inmunoensayos enzimáticos
FO	Fondo oscuro
FTA-abs	Prueba de anticuerpos treponémicos fluorescentes absorbidos
HA-TP	Hemaglutinación para anticuerpos de TP
HSH	Hombre que tiene sexo con hombre
ITS	Infección de transmisión sexual
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LIA	Inmunoensayo en línea
MHA-TP	Microhemaglutinación para anticuerpos de TP
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
PDA	Pruebas que se realizan en el punto de atención (POC: point of care, por sus siglas en inglés)
PL	Punción lumbar
PNT	Pruebas no Treponémicas
PRS	Pruebas rápidas para el diagnóstico de sífilis
PT	Pruebas Treponémicas
RPR	Prueba de reagina plasmática rápida, con agregado de partículas de carbón y lectura macroscópica
SNC	Sistema nervioso central
TP	<i>Treponema pallidum</i>
TP-PA	Aglutinación de partículas para <i>Treponema pallidum</i>
USR	Unheated Serum Reaction (VDRL modificada para suero no calentado)
VDRL	Venereal Disease Research Laboratory, por sus siglas en inglés
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

Sífilis

La sífilis es una infección producida por la bacteria *Treponema pallidum* (TP), que se transmite fundamentalmente por contacto sexual y por transmisión congénita y perinatal.

Es de carácter sistémico, curable y exclusiva del ser humano.

A pesar de que el diagnóstico es sencillo y el tratamiento accesible, en la actualidad es un problema de salud pública, poniendo en evidencia diferentes barreras institucionales y estructurales como también subjetivas (vergüenza, miedos, estigmatización, condiciones sociales de vida) que dificultan la consulta y el acceso a los servicios de salud.

Es por ello que todos los profesionales de la salud deben estar capacitados para reconocer las manifestaciones clínicas de esta ITS, realizar el diagnóstico, tratamiento, notificación de casos, monitoreo de la respuesta y búsqueda de contactos sexuales.

La mayoría de las personas con sífilis no tienen conocimiento de la infección, pudiendo transmitirla a sus contactos sexuales. Esto ocurre debido a la ausencia o escasez de sintomatología, dependiendo ésta de la etapa de la infección.

Se caracteriza por presentar tres estadios a lo largo de su evolución:

- Estadio primario
- Estadio secundario
- Estadio terciario

La infección puede tener períodos de latencia entre los estadios secundario y terciario, en los que se diagnostica únicamente por pruebas serológicas.

La infectividad de la sífilis por transmisión sexual es mayor (alrededor del 60%) en las etapas iniciales.

→ **Sífilis temprana:** transcurre dentro del primer año de adquirida la infección y abarca los estadios primario, secundario y latente temprano.

1 Estadio primario

Se caracteriza por una erosión o exulceración en el lugar de inoculación (pene, vulva, vagina, cuello uterino, ano, boca). Se denomina "chancro duro" y es generalmente único, indoloro, con base endurecida y fondo limpio, siendo rico en treponemas. Generalmente se acompaña de linfadenopatía local o regional. El período de incubación tiene una duración entre 10 y 90 días (media de tres semanas). Esta etapa puede durar entre dos y ocho semanas y desaparecer de forma espontánea, independientemente del tratamiento.

2 Estadio secundario

Se caracteriza por presentar manifestaciones cutáneas y/o generales. Las manifestaciones cutáneo-mucosas son las más frecuentes.

El 25% de los pacientes no tratados desarrollará síntomas entre las 4 a 10 semanas posteriores a la aparición del chancro. Las manifestaciones cutáneas del secundarismo sífilítico son: eritematosas (roséola sífilítica) papulosas (sífilides papulosas) y pigmentarias (sífilides nigricans y leuco pigmentarias). Las manifestaciones mucosas (sífilides mucosas) se localizan en boca, laringe, faringe y mucosa anogenital (sífilides eritematosas, sífilides opalinas, sífilides "en pradera segada"). Las sífilides pápulo hipertróficas, pápulo vegetantes o pápulo erosivas constituyen los condilomas planos. Puede haber alopecia, onixis y perionixis sífilítica.

Manifestaciones generales: adenopatías generalizadas, fiebre, cefalea, artralgias, hepato y esplenomegalia. Es una etapa sistémica de la enfermedad. Sin embargo, la sintomatología puede desaparecer de forma espontánea en pocas semanas, independientemente del tratamiento. Puede presentar compromiso del sistema nervioso central (SNC) (40%), oftálmico (enfermedades inflamatorias de los ojos que resulta de la infección de los tejidos oculares con: iritis, retinitis o neuritis óptica, uveítis anterior, posterior, pan uveítis, etc.) o auditivo (neurosífilis temprana), hepatitis y glomerulonefritis por complejos inmunes.

3 Estadio latente temprano

La persona se encuentra asintomática. La respuesta inmunológica ha controlado la infección lo suficiente como para eliminar los síntomas, pero no ha erradicado al *T. pallidum* completamente. La enfermedad se pone en evidencia por la positividad de las pruebas de laboratorio. Este periodo transcurre en el primer año desde que se adquiere la infección.

➔ **Sífilis tardía:** transcurre posterior al primer año de adquirida la infección, abarca los estadios latente tardío, latente de duración desconocida y terciario.

Estadio latente tardío

Ausencia de síntomas o signos. Se puede constatar que la persona contrajo la infección hace más de un año.

Estadio latente de duración desconocida

Ausencia de síntomas o signos. No es posible conocer el momento en que se contrajo la infección.

Estadio terciario

Este período ocurre en aproximadamente el 30% de las infecciones no tratadas, después de un largo período de latencia, pudiendo surgir entre 2 a 40 años después del inicio de la infección. Se manifiesta con la afectación de diferentes órganos y/o parénquimas, con inflamación y destrucción del tejido, observándose vasculitis y la formación de gomas sífilíticas (tumores con tendencia a la licuefacción) en la piel, las mucosas, huesos o cualquier tejido.

- **Manifestaciones cutáneas:** las lesiones cutáneas de la sífilis son tubérculos y gomas sífilíticas.
- **Manifestaciones osteoarticulares:** periostitis, osteítis gomosa o esclerosante, artritis, sinovitis y nódulos articulares.
- **Manifestaciones cardiovasculares:** aortitis sífilítica, aneurisma y estenosis de las coronarias.
- **Manifestaciones neurológicas:** meningitis, gomas del SNC o médula, parálisis general progresiva, tabes dorsal y demencia.

➔ **Neurosífilis** La afectación del SNC ocurre entre el 10 al 40% de los pacientes no tratados, **presentándose en cualquiera de las etapas**, incluso en ausencia de sintomatología, sólo pudiendo ser diagnosticada por la serología en el Líquido Cefalorraquídeo (LCR). Clínicamente se manifiesta en 1 a 2% de los pacientes como meningitis aséptica.

Diagnóstico

1. Descripción de las pruebas disponibles

El diagnóstico de una infección activa de sífilis sólo realizada a través de pruebas de laboratorio es complejo, esto es debido a las limitaciones de las pruebas disponibles y a la sensibilidad de las mismas en los distintos estadios de la enfermedad (Ver Anexo.2.C). se basa fundamentalmente en criterios de laboratorio porque frecuentemente sífilis es una infección de presentación asintomática.

El diagnóstico puede realizarse por métodos directos o indirectos.

La elección del método diagnóstico dependerá del estadio de la enfermedad y de la presentación clínica.

Esquema de los métodos diagnósticos disponibles en la Argentina



Pruebas no Treponémicas (PNT)

Estas pruebas son la **VDRL** (Venereal Disease Research Laboratory), **USR** (VDRL modificada para suero no calentado) y **RPR** (prueba de reagina plasmática rápida, con agregado de partículas de carbón y lectura macroscópica). Se trata de pruebas económicas y fáciles de realizar. Cabe aclarar que la VDRL es la única prueba validada hasta el presente para ser utilizada en líquido cefalorraquídeo. En la Argentina, el antígeno más utilizado es el USR, aunque es comúnmente llamado VDRL. Los resultados se describen como reactivos o no reactivos. Todo resultado reactivo en la PNT cualitativa se debe cuantificar. Pueden ocurrir resultados falso-negativos en sueros con muy altos títulos (ej. sífilis secundaria), que si no son diluidos antes de testear producen un fenómeno conocido como efecto "Prozona".

Las PNT son útiles en la detección de sífilis activa y para el seguimiento serológico.

Las mismas se positivizan alrededor de 2 semanas posteriores a la aparición de la lesión primaria. En la mayoría de las personas inmunocompetentes, las pruebas no treponémicas se negativizan dentro de los 6 meses posteriores a un tratamiento efectivo, pero en algunas personas se mantienen positivas generalmente con títulos bajos toda la vida.



La variación de +/- una dilución entre dos determinaciones diferentes (por ejemplo: de 4 dils a 8 dils o a 2 dils), es inherente a la técnica. No significa aumento o disminución.

Se considera variación significativa al aumento o disminución de 2 diluciones (o 4 veces el título) entre dos determinaciones; por ejemplo: de 16 dils a 4 dils (disminución) o a 64 dils (aumento).

Los resultados cuantitativos de la VDRL/USR y RPR no deben ser comparados directamente debido a que los títulos de la RPR son ligeramente más altos que la VDRL/USR. El seguimiento debería realizarse con la misma técnica y, si es posible, en el mismo laboratorio.

Pruebas Treponémicas (PT)

Estas pruebas confirmatorias son la **TP-PA** (aglutinación de partículas para *Treponema pallidum*), **HA-TP** (hemaglutinación para anticuerpos de TP), **MHA-TP** (microhemaglutinación para anticuerpos de TP), **FTA-abs** (prueba de anticuerpos treponémicos fluorescentes absorbidos), **LIA** (inmunoensayo en línea) y en años recientes, la comercialización de **EIA** (inmunoensayos enzimáticos) y **CIA** (inmunoensayos quimioluminiscentes) automatizados o semi-automatizados que han permitido el tamizaje a gran escala. En la Argentina, las PT más utilizadas son TP-PA, HA-TP y recientemente CIA. Se positivizan 6-14 días después de la aparición del chancro (cinco semanas después de la infección), por eso son útiles para detectar sífilis temprana cuando todavía las PNT son negativas.

Como las pruebas treponémicas permanecen reactivas de por vida, no distinguen infección actual de pasada o previamente tratada, por lo que no son adecuadas para el seguimiento de individuos con sífilis.

Pruebas Rápidas para el diagnóstico de Sífilis (PRS)

Son inmunocromatografías en fase sólida de flujo lateral (formato tira o cassette). Son específicas y confirmatorias, debido a que utilizan antígenos recombinantes treponémicos para detectar anticuerpos.

Son pruebas sencillas que se realizan en el lugar de la consulta o punto de atención (PDA), que pueden realizarse en todos los entornos de asistencia sanitaria a fin de administrar tratamiento inmediato, y son particularmente útiles en lugares con limitada capacidad de laboratorio. Se realizan fácilmente y no requieren condiciones especiales de almacenamiento o transporte. Pueden ser realizadas por personal sanitario luego de una capacitación adecuada. La PRS en el punto de atención puede realizarse mediante digito punción. El resultado es fácil de interpretar y se obtiene en escasos minutos.

Como toda PT no distingue infección actual de pasada o previamente tratada, idealmente toda PRS positiva debe ser evaluada con una PNT para definir la actividad de la infección. Si el resultado de la PNT no estuviera dentro de las de primeras 24 horas se recomienda iniciar tratamiento inmediatamente. Es particularmente útil para embarazos sin el adecuado control.

2. Algoritmos diagnósticos

Como se mencionó anteriormente, la utilización de pruebas treponémicas como EIA/CIA, dieron lugar a un cambio de paradigma y a la necesidad de nuevas propuestas de algoritmos diagnósticos. De este modo, además del conocido algoritmo tradicional (comenzando el tamizaje por una PNT), se propuso el algoritmo de tamizaje reverso que comienza realizando una PT. El algoritmo reverso tiene las ventajas de ser más sensible en la detección de sífilis recientemente adquirida y de evitar falsos negativos por el fenómeno de prozona, pero tiene la desventaja de presentar resultados falso-positivos principalmente en poblaciones de baja prevalencia.

La estrategia de uso de PRS encuadra en el segundo algoritmo, pero con algunas particularidades, ya que tiene el objetivo de la detección y tratamiento rápido de la Sífilis a los efectos de no perder oportunidades.

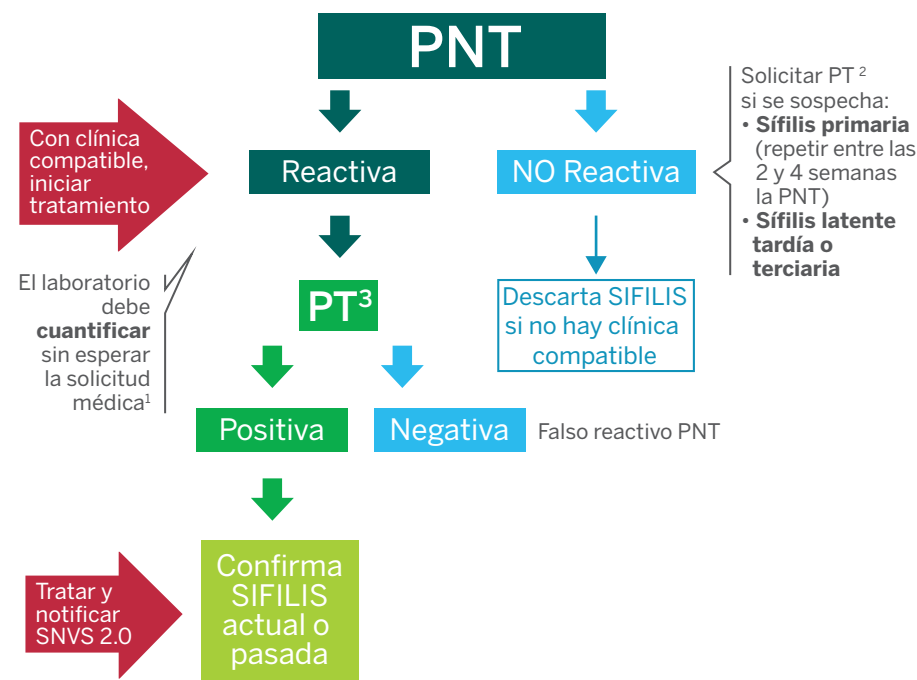
¿Qué estrategia aplicar para el manejo de los casos de sífilis?

La selección del algoritmo a utilizar dependerá del escenario en el que se trabaje. Así, el algoritmo para efectores que dispongan de realización de PT en su laboratorio será diferente de aquel que deba derivar las confirmaciones y también diferente de aquellos que sólo dispongan de pruebas rápidas.

Previo a la selección del algoritmo a utilizar, en cada establecimiento deberá realizarse una **cuidadosa evaluación del funcionamiento del circuito** para el manejo de la sífilis, considerando el tiempo de demora en turnos o entrega de resultados por el laboratorio, retrasos por derivación a otra especialidad médica, demoras en el inicio del tratamiento, falta de testeo de la/s parejas sexuales, etc., a fin de calificar si este circuito es adecuado o inadecuado. Además, deberá conocer los recursos disponibles, técnicas utilizadas por el laboratorio del establecimiento y/o del laboratorio de mayor complejidad al que se deriva, tipo de algoritmo utilizado por el laboratorio (tradicional o reverso) y, ante la necesidad de implementar estrategias con PRS, debido a un circuito de manejo de casos inadecuado, considerar la inclusión de controles de calidad y capacitación específica de los equipos de salud.

Recordar que la clínica característica, la evaluación epidemiológica y las pruebas de laboratorio son fundamentales para decidir el inicio del tratamiento.

ESCENARIO 1 Algoritmo tradicional: Prueba No Treponémica y Prueba Treponémica.



- 1 En el caso de consultorios que derivan a laboratorios privados considerar consignar en la solicitud: VDRL cualitativa y cuantitativa o VDRL cualitativa (si es reactiva, realizar VDRL cuantitativa).
- 2 Con clínica compatible y alta sospecha de sífilis, iniciar tratamiento hasta la espera del resultado de la PT. En estos casos sería útil la aplicación de una prueba rápida de sífilis, si estuviera disponible. Sería apropiado que los laboratorios realicen la PT a todos los sueros reactivos por PNT (a menos que se trate de un control), sin esperar la solicitud médica.
- 3 Cualquier PT excepto PRS

IMPORTANTE: Efectuar siempre el testeo, diagnóstico y tratamiento de la/s pareja/s sexuales

Abreviaturas: APS: Atención primaria de la salud; PNT: Prueba No treponémica; PT: Prueba treponémica; USR: VDRL modificada para suero no calentado; RPR: reagína plasmática rápida (con carbón); TP-PA: Aglutinación de partículas para *T. pallidum*; HA-TP: Hemaglutinación para *T. pallidum*; FTA-abs: Anticuerpos treponémicos fluorescentes absorbidos; EIA: Inmunoensayo enzimático; CIA: Inmunoensayo quimioluminiscente; LNR: Laboratorio Nacional de Referencia; SNVS 2.0: Sistema Nacional de Vigilancia en Salud.

Recordemos que este algoritmo (Escenario 1):

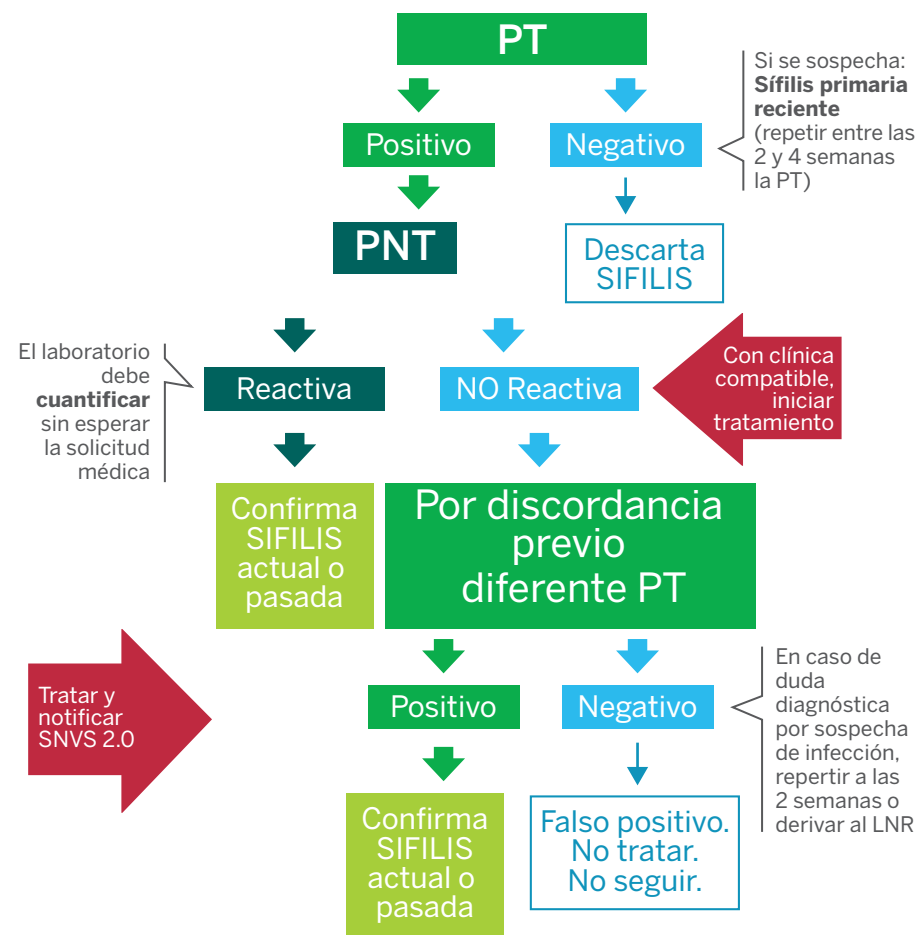
- Muestra mejor correlación con la actividad de la enfermedad;
- La combinación de una PNT con una PT confirmatoria reactiva tiene un alto valor predictivo positivo;
- Requiere personal profesional y equipamiento de laboratorio (aunque no costoso);
- Posee riesgo de falsos positivos en la PNT;
- Útil cuando se testea bajo número de muestras.

Interpretación serológica del algoritmo tradicional

PNT	PT	Diagnóstico
Reactiva	Reactiva	Sífilis actual o pasada
Reactiva	No reactiva	Ausencia de sífilis. Descartar otras patologías o condiciones.
No reactiva	Reactiva	Sífilis tratada, sífilis primaria muy reciente, sífilis tardía o reacción de prozona en sífilis secundaria
No reactiva	No reactiva	Ausencia de infección o en período de incubación



ESCENARIO 2 Algoritmo reverso con Prueba no Treponémica y Prueba Treponémica.



IMPORTANTE: Efectuar siempre el testeo, diagnóstico y tratamiento de la/s pareja/s sexuales y descartar otras ITS

Nota: Este algoritmo puede adaptarse para comenzar con cualquier PT no automatizada (para bajo número de muestras), en establecimientos con laboratorios de nivel III, II y APS con laboratorio. En el caso de la aplicación de la segunda prueba treponémica por discordancia, utilizar una diferente metodología que la primera prueba.

Abreviaturas: PNT: Prueba No treponémica; PT: Prueba treponémica; LNR: Laboratorio Nacional de Referencia; SNVS 2.0: Sistema Nacional de Vigilancia en Salud .

Recordemos que este algoritmo (Escenario 2):

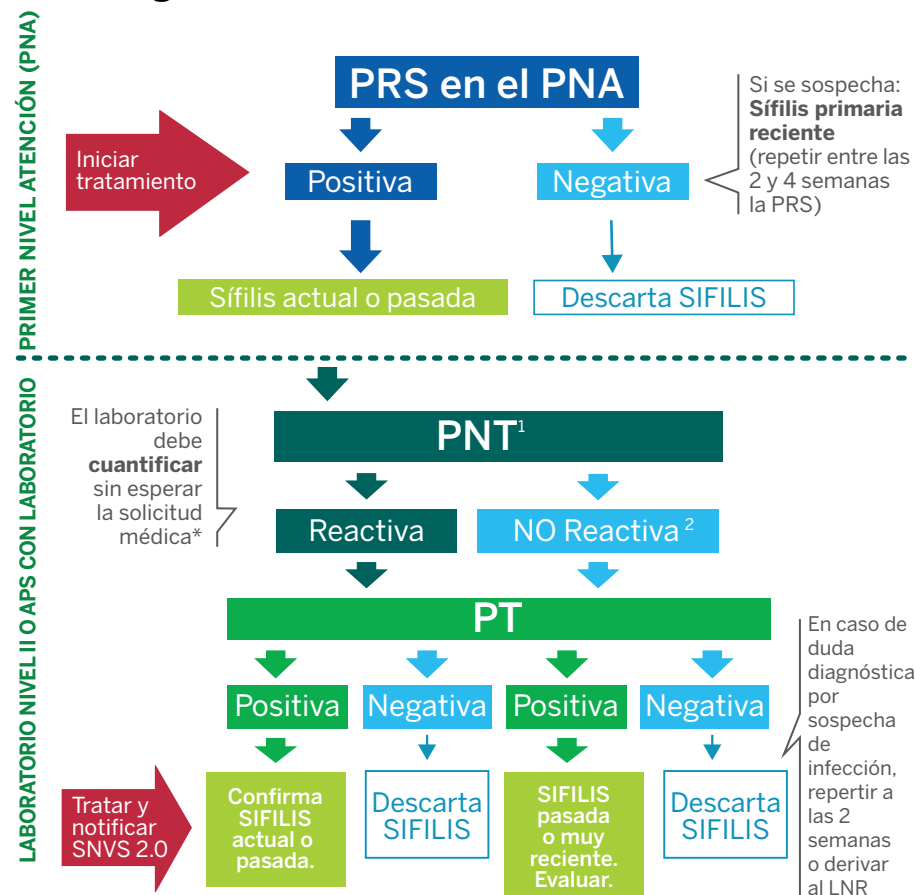
- Detecta infección primaria o pasada que puede perderse solamente con PNT;
- La PNT es necesaria para diferenciar infección activa de pasada;
- Los EIA/CIA no tienen buena especificidad
 - Presentan una tasa alta de falsos positivos
 - Varía su especificidad de acuerdo al riesgo en la población
 - Requieren confirmación con una PT diferente (la recomendada es TP-PA) en caso de discordancia entre PT y PNT
- Requiere un laboratorio con personal capacitado y equipamiento apropiado;
- Es más caro que el algoritmo tradicional;
- Ideal para procesar grandes volúmenes de muestras debido a que son equipos automatizados.

Interpretación serológica del algoritmo reverso

Epidemiología	EIA/CIA	PNT	TP-PA	Interpretación
Historia de Sífilis desconocida	NR	N/A	N/A	No hay evidencia serológica de sífilis
Historia de Sífilis desconocida	R	R	N/A	Sífilis no tratada o recientemente tratada
Historia de Sífilis desconocida	R	NR	NR	Probable prueba de tamizaje falso-positiva
Historia de Sífilis desconocida	R	NR	R	Posible sífilis (ej. Temprana o latente) o sífilis tratada
Historia de Sífilis conocida	R	NR	R o N/A	Sífilis pasada o tratada exitosamente

Abreviaturas: NR: No reactiva; R: reactiva; N/A: no aplica; PNT: Prueba No Treponémica.
www.cdc.gov/std/treatment/2010

ESCENARIO 3 Pruebas Rápidas en el punto de atención asociado a algoritmo tradicional.



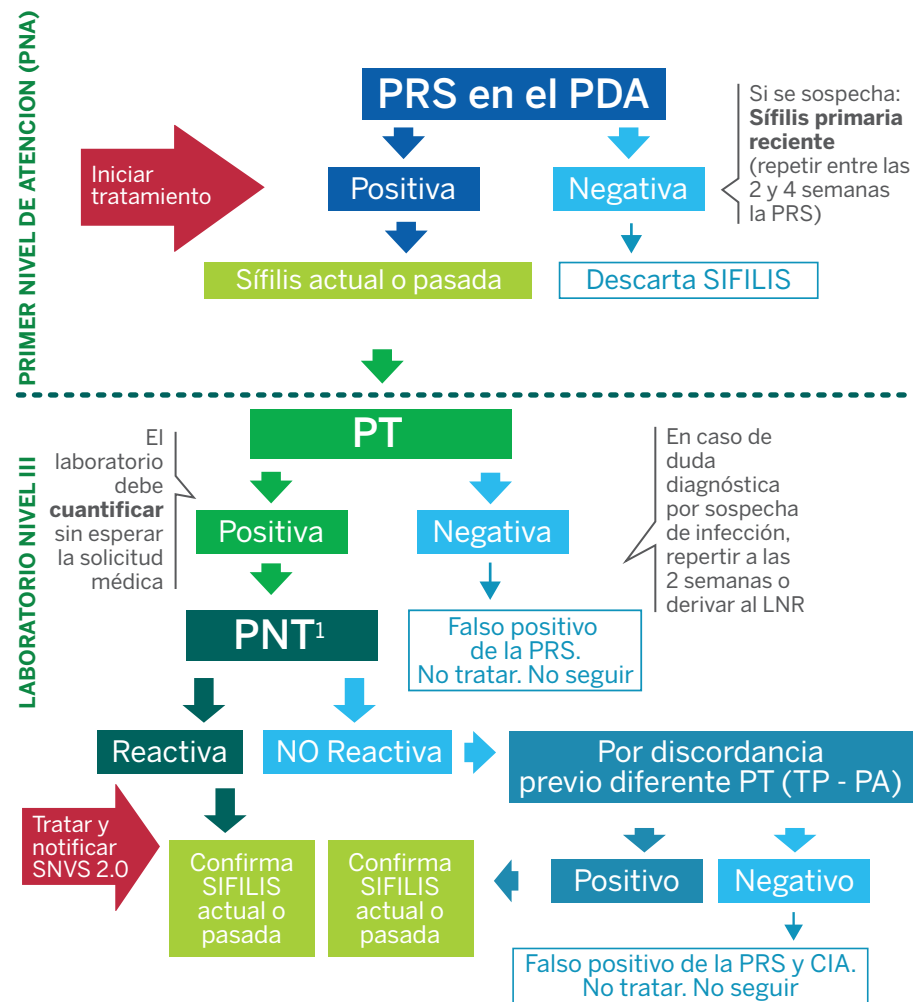
- 1 Para definir infección activa y seguimiento del tratamiento.
- 2 Es necesario que el laboratorio conozca el resultado de la PRS a los efectos de la prosecución de la PT, pues de otro modo el algoritmo tradicional terminará en ese punto. Se sugiere la inscripción ("PRS + ó PRS -) en la solicitud médica.

IMPORTANTE: Efectuar siempre el testeo, diagnóstico y tratamiento de la/s pareja/s sexuales y descartar otras ITS.

Abreviaturas: PDA: Punto de Atención; PRS: Prueba Rápida para Sífilis; PNT: Prueba No treponémica; PT: Prueba treponémica; LNR: Laboratorio Nacional de Referencia; TP-PA: Aglutinación de partículas para Treponema Pallidum; SNVS 2.0: Sistema Nacional de Vigilancia en Salud.

Este algoritmo puede compatibilizar la estrategia de PRS en PDA y algoritmo tradicional a los efectos de adelantar el tratamiento, en el caso que el circuito presente demoras que imposibiliten el tratamiento oportuno.

ESCENARIO 4 Prueba Rápida en el punto de atención Asociado a algoritmo reverso.

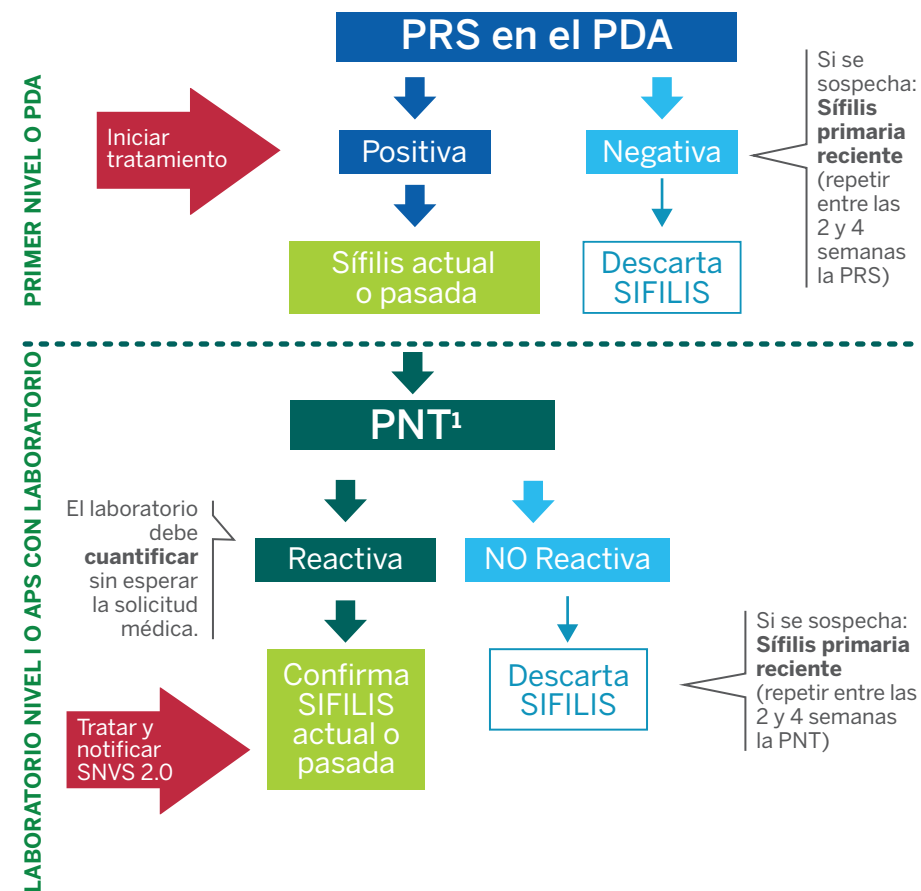


1 Para definir infección activa y seguimiento del tratamiento.

IMPORTANTE: Efectuar siempre el testeo, diagnóstico y tratamiento de la/s pareja/s sexuales

Abreviaturas: APS: AtenPDA: Punto de Atención; PRS: Prueba Rápida para Sífilis; PNT: Prueba no treponémica; PT: Prueba treponémica; LNR: Laboratorio Nacional de Referencia; SNVS 2.0: Sistema Nacional de Vigilancia en salud

ESCENARIO 5 Prueba Rápida en el punto de atención, para nivel de Atención Primaria de la Salud con posibilidad de Prueba No Treponémica únicamente.



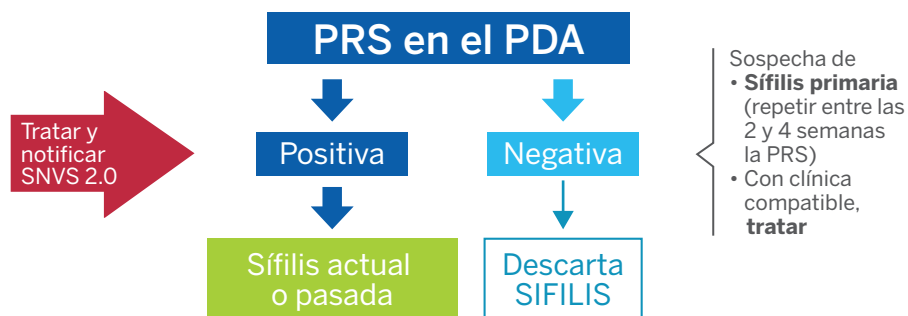
1 Para definir infección activa y seguimiento del tratamiento.

IMPORTANTE: Efectuar siempre el testeo, diagnóstico y tratamiento de la/s pareja/s sexuales y descartar otras ITS.

Abreviaturas: PDA: Punto de Atención; PRS: Prueba Rápida para Sífilis; PNT: Prueba No treponémica; PT: Prueba treponémica; USR: VDRL modificada para suero no calentado; RPR: reagína plasmática rápida (con carbón); SNVS 2.0: Sistema Nacional de Vigilancia en Salud.

Este sería el algoritmo mínimo, ya que se cuenta con la PNT para realizar seguimiento de la efectividad de tratamiento.

ESCENARIO 6 Prueba Rápida en el punto de atención, para nivel de APS sin posibilidad de Prueba No Treponémica.



IMPORTANTE: Efectuar siempre el testeo, diagnóstico y tratamiento de la/s pareja/s sexuales y descartar otras ITS

Abreviaturas: APS: Atención primaria de la salud; PDA: Punto de Atención; PRS: Prueba Rápida para Sífilis; SNVS 2.0: Sistema Nacional de Vigilancia en salud.



Tratamiento

La penicilina G parenteral es la droga de elección en todas las etapas de la infección. El tratamiento en las personas VIH positivas no difiere del de las personas VIH negativas.

El uso de clorhidrato de lidocaína, como diluyente para la Penicilina G Benzatínica no cambia la concentración de Penicilina en los líquidos corporales y reduce significativamente el dolor por lo que está recomendada su uso siempre.

La terapia oral con dosis múltiples de Doxiciclina es aceptada como tratamiento alternativo en pacientes alérgicos a la Penicilina pero no en gestantes.

Recordar que en personas con implantes y/o inyecciones con siliconas en región glútea, la inyección de penicilina debe realizarse en regiones anatómicas alternativas (por ej. deltoides) para asegurar la eficacia del tratamiento.

Recordar que si se interrumpe el tratamiento por más de una semana, cuando no se cumple con una dosis semanal, se debe recomenzar el tratamiento y aplicar una vez por semana el número total de dosis correspondientes.

Tratamiento para población general no gestante

➔ Sífilis primaria, secundaria latente temprana (tiempo de adquisición < o igual a 1 año)

DE ELECCIÓN ALTERNATIVO **Penicilina G Benzatínica 2.400.000 UI IM**, dosis única.

(en pacientes alérgicos ante la imposibilidad de realizar la desensibilización, en alérgicos severos o tratamiento parenteral contraindicado).*

- **Doxiciclina 100 mg vía oral (VO)** cada 12 hs. por 14 días.
- **Ceftriaxona 500 mg- 1 gr intramuscular (IM) o endovenoso (EV)** durante 10 días.
- **Azitromicina 2g (VO)** dosis única.

(Puede ser una opción terapéutica útil para el tratamiento de la sífilis primaria y secundaria. No obstante se está comunicando un aumento de las resistencias intrínsecas a este antibiótico y la existencia de fracasos terapéuticos especialmente en la población de HSH y VIH).

- SEGUIMIENTO**
- **Población general :** 6 y 12 meses.
 - **Personas con VIH:** 3, 6, 9, 12 y 24 meses.

➔ Sífilis latente tardía o indeterminada

(tiempo de adquisición > 1 año o desconocida)

DE ELECCIÓN **Penicilina Benzatínica 2.400.000 UI, IM** semanal, por tres dosis, si se interrumpe el tratamiento por más de una semana, cuando no se cumple con una dosis semanal, se debe recomenzar el tratamiento y aplicar una vez por semana el número total de dosis correspondientes.

ALTERNATIVO (pacientes evaluados como alérgicos severos o tratamiento parenteral contraindicado).*

- **Doxiciclina 100 mg vía oral (VO)** cada 12 hs. por 21 a 28 días.

SEGUIMIENTO

- **Población general:** 6 y 12 y 24 meses.
- **Personas con VIH:** 3, 6, 9, 12 y 24 meses.

FALLO TERAPÉUTICO: En cualquier estadio, se considera fallo terapéutico a la ausencia de descenso de dos diluciones o cuatro títulos en las pruebas no treponémicas a los 12 meses.

Ante fallo terapéutico, situaciones a descartar son la neurosífilis y la reinfección.

➔ Sífilis terciaria

Penicilina G Benzatínica 2.400.000 UI, I.M.

semanal durante 3 semanas.

Previamente a su administración se debe descartar una neurosífilis.

SEGUIMIENTO

- **Población general y personas con VIH:** 6, 12 y 24 m.

La información disponible sobre la evolución y seguimiento de estos pacientes es limitada.

FALLO TERAPÉUTICO: Se considera fallo terapéutico a la ausencia de descenso de dos diluciones o cuatro títulos en las pruebas no treponémicas a los 12 meses.

➔ Neurosífilis y sífilis oftálmica

Se deberá internar el paciente, para el tratamiento parenteral con

Penicilina G sódica 3-4 millones UI

(I.V cada 4 horas o 18-24 millones en infusión continuas)

durante 10-14 días.

SEGUIMIENTO Evaluación del LCR cada 6 meses hasta lograr valores normales de LCR y fondo de ojo.

Tratamiento de la persona gestante con diagnóstico de sífilis

El único tratamiento considerado adecuado para la prevención de sífilis congénita es la aplicación de Penicilina Benzatínica.

- Se considera inadecuado cualquier otro tratamiento antibiótico.
- Evaluar el antecedente de alergia a través del cuestionario de evaluación de factores de riesgo de alergia a penicilina y derivados.
- Indicar tratamiento a la/s pareja/s sexuales de la embarazada.
- El tratamiento de la sífilis durante el embarazo dependerá del estadio de la infección al momento del diagnóstico.

➔ Sífilis primaria, secundaria y latente temprana

(tiempo de adquisición \leq 1 año)

Penicilina G Benzatínica

2.400.000 UI IM,

dosis única. Si es posible

confirmar por clínica

(sífilis primaria o secundaria)

o serología previa

negativa en el último año,

la indicación es una sola

dosis de Penicilina.





Sífilis latente tardía o indeterminada

(tiempo de adquisición > 1 año o desconocida)

Penicilina G Benzatínica 2.400.000 UI IM semanal, por tres dosis.

- Indicar la primera dosis mientras se espera el resultado de la prueba confirmatoria en el caso de que sea diferida dicha confirmación.
- Si el resultado final no estuviera disponible a la semana y requiere tres dosis, se recomienda continuar con la segunda dosis y, de no estar disponible el resultado confirmatorio, realizar el tratamiento completo con la tercera dosis.
- En las personas gestantes la penicilina es el tratamiento de elección, siendo el único recomendado para evitar la transmisión vertical de sífilis incluso en las alérgicas, por lo que si fuera preciso debe efectuarse una desensibilización y tratamiento con penicilina.

SEGUIMIENTO

Toda embarazada con serología reactiva durante la gestación, sin importar los títulos, debe tener control mensual, para evaluar la respuesta al tratamiento, para detectar una reinfección o una recaída (reactivación) que se evidencian por un aumento de los títulos en cuatro veces del título basal. El control a la pareja sexual es importante, debiendo realizarse periódicamente.

REACCIÓN DE JARISH-HERXHEIMER

Dentro de las **24 horas posteriores al tratamiento antibiótico**, los pacientes pueden presentar **escalofríos, fiebre, mialgias, hipotensión, una intensificación de las erupciones cutáneas** conocidas como reacción de Jarisch-Herxheimer. Esta reacción ha sido relacionada con la liberación de pirógenos termoestables, por la destrucción masiva de treponemas. Es autolimitada y puede tratarse con antipiréticos.

Las personas gestantes con sífilis que son tratadas en la segunda parte del embarazo deben ser informadas de que pueden sufrir un parto prematuro o sufrimiento fetal (aunque sea poco frecuente).

USO DE PENICILINA G BENZATÍNICA EN EL PRIMER NIVEL DE ATENCIÓN:

En el año 2016, el documento elaborado por el Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires -con apoyo de OMS/OPS- sobre *“Utilización de penicilina Benzatínica como tratamiento para la prevención de sífilis congénita en el primer nivel de atención”*, avaló el uso de Penicilina Benzatínica en el primer nivel de atención.

Se recomienda para su uso en pacientes con diagnóstico de sífilis de la siguiente forma:

1 Todo paciente con **una prueba positiva para sífilis deberá recibir tratamiento con Penicilina Benzatínica en el lugar donde se realizó la consulta.**

2 Antes de indicar el tratamiento un profesional médico **realizará un relevamiento sobre antecedentes de alergia a medicamentos** completando el cuestionario propuesto en el documento de **“Utilización de penicilina benzatínica como tratamiento para la prevención de sífilis congénita en el primer nivel de atención de la salud”** y en este documento (p. 28).

3 Si la persona fuera evaluada como riesgo habitual de alergia se prescribirá con una orden escrita la indicación del tratamiento para su inmediata aplicación.

4 Antes de la aplicación se verificará la disponibilidad de recursos necesarios para el diagnóstico y tratamiento inicial de un cuadro de anafilaxia.



Cuestionario para la evaluación de los factores de riesgo de alergia a penicilina y derivados (betalactámicos)

COMPLETAR POR EL PROFESIONAL EFECTOR

- 1** ¿Tomó o recibió penicilina o amoxicilina o ampicilina u otro betalactámico alguna vez? SÍ NO
- ¿Tuvo alguna reacción alérgica? SÍ NO

Si las respuestas son **NO**, es innecesario continuar con el cuestionario.
Si la respuesta es **SÍ**, **tuvo una reacción alérgica**, preguntar.

- 2** ¿Recibió penicilina, amoxicilina u otro betalactámico posteriormente a haber tenido la reacción que manifiesta? SÍ NO
- ¿Tuvo nuevamente una reacción alérgica al recibir el medicamento? SÍ NO

Si la respuesta es **SÍ**, **recibió y NO tuvo reacción alérgica** es innecesario continuar con el cuestionario.

PRESENTA RIESGO ELEVADO DE REACCIÓN ANAFILÁCTICA CON UNO O MÁS DE LOS SIGUIENTES CRITERIOS

- 1** Dificultad respiratoria o caída brusca de la tensión arterial o náuseas y vómitos, trastornos cutáneos o angioedema o pérdida del conocimiento al poco tiempo de haber recibido el medicamento (60 minutos).

- 2** Requirió internación a causa de la reacción.

- 3** Tiene antecedentes de enfermedades por las cuales haya necesitado utilizar penicilina o derivados por períodos de tiempo prolongados como úlceras, infecciones en la piel, profilaxis de fiebre reumática.

Con 1 criterio positivo para riesgo elevado de reacción anafiláctica (criterio 3, 4 o 5) se recomienda derivar a la persona a un centro de tercer nivel para programar desensibilización, en lo posible dentro de las 48-72 hs.
Si no presenta los criterios mencionados, la derivación no tiene indicación. La derivación se solicita como evaluación de alergia a medicamentos, no como test de alergia a la penicilina. El motivo de derivación es por si sucede un evento alérgico grave en donde se requieren recursos disponibles en el tercer nivel de atención. No es necesario en absoluto la desensibilización por parte de un alergista.

PERSONAS CON HISTORIA DE SÍNDROME DE STEVENS JOHNSON, NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA, NEFRITIS INTERSTICIAL O ANEMIA HEMOLÍTICA, VINCULADAS AL USO DE B LACTÁMICOS. **NO DEBEN REALIZARSE TEST CUTÁNEOS Y DEBEN EVITAR LA PENICILINA DURANTE TODA LA VIDA.**

- 5** Un enfermero o médico aplicará la inyección intramuscular de penicilina benzatínica más lidocaína en región glútea, cuadrante superior externo, previa antisepsia de la piel con alcohol al 70%. Previo a la aplicación, controlar fecha de vencimiento.

- 6** Tener presente en personas con colocación de siliconas en glúteos o prótesis en los mismos, se debe aplicar la penicilina en deltoides.

- 7** La persona permanecerá en observación al menos 60 minutos después de la aplicación. Antes de retirarse se programará la siguiente aplicación de penicilina si correspondiera, extendiendo una orden por escrito indicando el número de dosis. **También se programará la evaluación de la pareja sexual de todo/a paciente con sífilis. Si se encuentra embarazada se deberá arbitrar todos los medios disponibles para realizar el tratamiento a la pareja, y si se encontrara presente al momento de la consulta, se aprovechará la oportunidad para aplicar 1 dosis de penicilina benzatínica.** Tener presente evitar oportunidades perdidas: toda pareja que se encuentre al momento de la consulta, deberá ser atendida en ese momento.

- 8** Si el/la paciente fuera evaluado/a como de riesgo elevado de alergia severa será derivado/a a un centro de mayor complejidad, **donde se cuente con un referente identificado con el cual se debe realizar un contacto previo** para evaluación más detallada y eventual tratamiento de desensibilización a la penicilina. Este circuito debe ser establecido por los equipos de salud como mecanismo de respuesta inmediata a la situación mencionada. El tratamiento de desensibilización podrá ser realizado en el ámbito hospitalario que cuente con la complejidad necesaria para el eventual tratamiento de un shock anafiláctico, sin que sea imprescindible la internación.

- 9** Personas con historia de **Síndrome de Stevens Johnson, Necrólisis Epidérmica Tóxica, Nefritis intersticial o anemia hemolítica**, vinculadas al uso de Betalactámicos **NO DEBEN REALIZARSE TEST CUTÁNEOS Y DEBEN EVITAR LA PENICILINA DURANTE TODA LA VIDA.**

Los centros de atención recibirán entrenamiento del personal y los recursos necesarios para la correcta aplicación de esta recomendación. Cuando un test se realiza con penicilina G sola, más de un 20% de los pacientes alérgicos pueden no ser detectados.

Luego de la historia clínica y sólo ante la sospecha cierta de alergia grave al antibiótico, la evaluación inicial puede completarse con los test cutáneos. No es por lo tanto una práctica recomendada previa a la administración de penicilina a todos los pacientes.

DESENSIBILIZACIÓN

Este es un procedimiento sencillo y relativamente seguro que se puede realizar por vía oral o intravenosa. La desensibilización oral se considera más segura y más fácil de realizar. Debe realizarse en un hospital.

Es importante saber que las pruebas cutáneas para alergia a la penicilina **NO DEBEN efectuarse con el preparado de Penicilina Benzatínica** ya que es irritante para piel y tejido celular subcutáneo y puede provocar una reacción mal entendida como positiva. **No debe hacerlo el enfermero o un médico no preparado.**

El procedimiento generalmente puede completarse en aproximadamente 3:45 horas, después de lo cual se administra la primera dosis de penicilina. Una vez completado el esquema de tratamiento (de 1 hasta 3 dosis), si se requiere penicilina en el futuro se debe repetir el procedimiento de desensibilización.

Antes de la iniciación de la desensibilización, debe establecerse una vía intravenosa y control de signos vitales.

Los intervalos de las dosis orales deben administrarse cada 15 minutos. Debe realizarse bajo supervisión médica, contando con corticoides y adrenalina, aunque habitualmente no suelen aparecer efectos adversos.

Se recomienda un intervalo de 30 minutos con observación entre el fin de las dosis orales y la administración parenteral.

En nuestro país, la presentación de Penicilina V potásica, para administración por vía oral en suspensión, viene en presentaciones que contienen 60.000 UI por ml.

Para la primera dilución a usar se deberá extraer 0.5 ml de dicha solución y diluirla en 30 ml de agua. De esta forma obtendremos una dilución que contiene 1000 UI por ml. Se tomará 0.1 ml y se comenzará según indica la siguiente tabla y las instrucciones previamente dadas.



Penicilina V Suspensión dosis	Cantidad* Unidades/ml	ml	Unidades	Dosis acumulativa
1	1.000	0,1	100	100
2	1.000	0,2	200	300
3	1.000	0,4	400	700
4	1.000	0,8	800	1500
5	1.000	1,6	1600	3100
6	1.000	3,2	3200	6300
7	1.000	6,4	6400	12.700
8	10.000	1,2	12.000	24.700
9	10.000	2,4	24.000	48.700
10	10.000	4,8	48.000	96.700
11	80.000	1,0	80.000	176.700
12	80.000	2,0	160.000	336.700
13	80.000	4,0	320.000	656.700
14	80.000	8,0	640.000	1.296.700

*Cantidad a diluir en 30 ml de agua para administración oral.

Anexo

1. Asesoramiento para el diagnóstico

El acto de asesoramiento debe estar orientado a dar información básica de las ITS y explicar en qué consiste la prueba.

Esto permite un trabajo personalizado en prevención primaria con las personas que tienen un resultado negativo y de prevención secundaria en las personas con resultados positivos.

Es importante recordar que el proceso puede ser realizado por cualquier miembro capacitado específicamente del equipo de salud y que debe garantizar:

- Personalización para la identificación de vulnerabilidades;
- Confidencialidad;
- Usar lenguaje que se entienda;
- Hacer contacto visual y mirar a la persona mientras habla;
- Dar información relevante;
- Asegurarse de que la persona haya entendido lo que se dijo.

Asesoramiento pre-test

Reafirmar el carácter voluntario y confidencial del testeo

- Identificar el motivo de la consulta.
- Reconstruir la historia de situaciones de vulnerabilidad y testeos previos.
- Proporcionar información sobre los procedimientos técnicos y el significado del período de incubación.
- Remarcar que existen tratamientos simples y eficaces para curar la enfermedad.
- Intercambiar con la persona usuaria información sobre el significado de los posibles resultados del test.
- Brindar información sobre otras ITS (VIH, hepatitis, gonococo, clamidias, etc.).
- Recomendar la realización de otros test: VIH, HVB, HVC.
- En caso de ser una mujer embarazada, asesorar sobre la importancia del testeo de la pareja sexual, facilitando el acceso al mismo.

Asesoramiento post-test

En esta instancia se pueden reconocer diferentes escenarios, dependiendo del resultado arrojado por el test:

RESULTADO NO REACTIVO

- Recordar que el resultado significa que la persona no está infectada o lo está tan recientemente que no produjo los anticuerpos necesarios para ser detectados mediante la prueba (período de incubación). Este concepto es

particularmente importante en las situaciones de asesoramiento inmediato en exposición reciente.

- Explicar que el resultado negativo no significa inmunidad.
- Desarrollar y/o fortalecer estrategias para mantener o mejorar prácticas de cuidado.
- Ofrecer y hacer entrega de recursos preventivos (preservativos y geles lubricantes), y si estos no estuvieran disponibles derivar e informar acerca de puestos de distribución y horarios de los mismos.
- Evaluar junto con la persona un plan viable de cuidados desde una perspectiva de género y derechos.

RESULTADO REACTIVO

Se debe evaluar, según el algoritmo diagnóstico utilizado y la historia clínica.

- Dar a la persona que consulta el tiempo necesario para asimilar/comprender el diagnóstico y expresar sus sentimientos, considerando que pueden presentarse diversas reacciones ante esta situación.
- Conversar sobre las dudas, brindando la contención necesaria.
- Remarcar que la enfermedad tiene cura y que el tratamiento es simple, reforzando la importancia del cuidado.
- Remarcar la importancia de adoptar prácticas seguras para reducir el riesgo de reinfección por sífilis y/o infección de VIH y otras ITS.
- Recomendar la realización de la prueba diagnóstica para VIH y hepatitis.
- Informar sobre la importancia de comunicar a la/s pareja/s sexual/es y ofrecer accesibilidad inmediata al centro de salud.
- Orientar sobre la posibilidad de que la/s pareja/s sexual/es realice/n el test de sífilis, VIH y hepatitis.
- Aplicar la Penicilina Benzatínica 2400.000 UI, según recomendaciones.
- Advertir sobre la posibilidad de reacción de Jarisch-Hersheimer.

Siempre ...

- explicar y reforzar los beneficios del uso correcto del preservativo, y en lo posible hacer una demostración de cómo se coloca;
- en las personas sexualmente activas se recomienda, al menos, la realización anual de pruebas para detección de ITS;
 - prestar atención a las situaciones conflictivas -no siempre explícitas- que pueden dificultar la acción preventiva (condiciones de vulnerabilidad social y subjetiva, relaciones de género, negociación del uso del preservativo, etc.).

2. Consideraciones técnicas acerca del diagnóstico

A. Algoritmo diagnóstico para la aplicación del Campo Oscuro



Fuente: LNR-INEI ANLIS, Adaptado de A Manual of Test for Syphilis. APHA. Larsen et al.

Nota: Si el establecimiento desea implementar este diagnóstico y necesita comprar un microscopio o agregar un condensador de campo oscuro al microscopio que posee, debe tener en cuenta las siguientes especificaciones:

- **La apertura numérica (AN)** del condensador de campo oscuro debe ser alta y debe ser de inmersión en aceite. La apropiada es **AN de 1,4**. Esta característica, sumada al uso de aceite, permite obtener la resolución suficiente para visualizar las espiroquetas. Además, los porta-objetos a utilizar deben ser del espesor que está indicado en el condensador (en general es de **1,20 mm**).
- **Los objetivos necesarios son los siguientes:**
 - Para facilitar el centrado del condensador y enfocar la muestra, un objetivo de bajo aumento (4X o 10X);
 - Para visualizar las espiroquetas, objetivos de 40X de AN 0,8 o un objetivo de 60X de AN 0,9.

B. Derivación de muestras para detección de ADN de *Treponema pallidum* por técnica de PCR a partir lesiones

- Limpiar la lesión con gasa seca estéril, dejar exudar y pasar un hisopo de Dacrón o Rayón por la base de la lesión. Colocar el mismo en un tubo estéril seco.
- Enviar al Laboratorio de Referencia Provincial (si realiza la técnica) o al Laboratorio de Referencia Nacional*, preferentemente refrigerado (ej. caja de bioseguridad con refrigerantes). Si no es posible el envío inmediato, conservar en heladera (2-8°C) hasta 72 hs o a -20°C.

* Servicio Enfermedades de Transmisión Sexual. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán". Av. Vélez Sarsfield 563 (CP 1282). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. ets@anlis.gov.ar

C. Tabla de Sensibilidad y Especificidad de los Métodos Diagnósticos.

Técnica diagnóstica	% Sensibilidad por Estadio de la enfermedad				% especificidad
	1°	2°	Latencia	Latencia tardía	No sífilis
Pruebas No Treponémicas					
VDRL	74-87	100	88-100	34-94	96-99
USR	72-88	100	88-100	Sin datos	99
RPR	77-99	100	95-100	73	93-99
Pruebas Treponémicas					
FTA Abs	70-100	100	100	96	94-100
HA-TP	69-90	100	100	97-100	98-100
TP-PA	86-100	100	100	Sin datos	95-100
¹ IgG-Elisa	100	100	100	Sin datos	100
² IgM-Elisa	93	85	64	No aplica	No aplica
³ CIA	98	100	100	100	99

Adaptado de A Manual of Test for Syphilis. 9th edición. Editado por Larsen S, Pope V, Johnson R, Kennedy E, Jr. American Public Health Association. NW, Washington, DC; 1998;p.11-37.
 1 Castro et al. J Clin Microbiol 2003; 41:250-253;
 2 Lefevre et al. J Clin Microbiol 1990; 28:1704-1707,
 3 Young H et al Sex Transm Infect 2009;85:19-233



Bibliografía

- **Amir J, Ginat S, Cohen YH, Marcus TE, Keller N, Varsano.** Lidocaine as a diluent for administration of benzathine penicillin G. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 1998 Oct;17(10):890-3.
- **Andrade R, Rodríguez-Barradas M, Kosuke Y, Villarreal E, Ross M, and Serpa J.A** Single dose versus 3 doses of intramuscular Benzathine Penicillin for Early Syphilis in HIV: A Randomized Clinical Trial. *CID*. 2017;64(6):759–64.
- **Butler T.** The Jarisch–Herxheimer Reaction after antibiotic treatment of Spirochetal Infections: A review of recent cases and our understanding of pathogenesis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 96(1), 2017, pp. 46–52.
- **Anuradha G, Mesner O, Okulicz J, O'Bryan T, Deiss R, Lalani T, Whitman T, Weintrob A, Macalino G, Agan B, Banks S, Bavaro M, Decker C, Eberly L, Fraser S, Hairston H, Hartzell J, Johnson A, Macalino G, Merritt S, O'Connell R, Peel S, Polis M, Powers J, Whitman T, I Zapor M.A** Single dose of Benzathine Penicillin g is as effective as multiple doses of Benzathine Penicillin G for the treatment of HIV-Infected persons with early Syphilis. *CID* 2015, 60(4):653–660.
- **Costa S, Azevedo C, Azevedo F, Lisboa C.** Early Syphilis treatment in HIV-infected patients: single dose vs. three doses of Benzathine Penicillin G. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology*. OCT 2016,30(10):1805–1809.
- **Dirección de Maternidad e Infancia, Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación,** *Guía de prevención y tratamiento de las infecciones congénitas y perinatales*, Año 2010, cap. Sífilis, pág 9, disponible en <http://www.msal.gov.ar/html/Site/promin/UCMISALUD/index.htm>.
- **Dirección de SIDA, ETS, Hepatitis y Tuberculosis, Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación,** *Prevención de transmisión perinatal de sífilis, hepatitis B y VIH. Recomendaciones para el trabajo de los equipos de salud*. Año 2016, disponible en http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000853cnt-2016-07_guia-transmision-perinatal.pdf
- **Grupo de expertos del grupo de estudio de sida de la Seimc (GESIDA), Secretaría del Plan Nacional sobre el sida (SPNS), Grupo de Estudio de ITS de la Seimc (GEITS), Grupo español para la investigación de las enfermedades de transmisión sexual de la Academia Española de Dermatología y Venerología, Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP)** Documento de consenso sobre diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual en adultos, niños y adolescentes (marzo 2017).
- **World Health Organization,** *Estrategia mundial del sector de la salud contra las Infecciones de Transmisión Sexual 2016–2021*, Hacia el fin de las ITS. 2016- Disponible en <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250253/1/WHO-RHR-16.09-spa.pdf>.
- **PAHO, OMS, ETMI- PLUS.** *Marco para la eliminación de la transmisión materno infantil del VIH, las hepatitis y la enfermedad de Chagas*, julio 2017.
- **Furtado J, Arantes T, Nascimento H, Vasconcelos-Santos D, Nogueira N, Pinho Queiroz R, Brandão L, Bastos T, Martinelli R, Santana R.** *Clinical manifestations and ophthalmic outcomes of ocular syphilis at a time of re-emergence of the systemic infection*. *SCIENTIFIC REPORTS*, 2018, 8:12071.
- **Gallo L, Morando N, Casco R, Melgar A, Nache S, Rodríguez Fermepin M, Pando M.** *Evaluation of the utility of a rapid test for syphilis at a sexually transmitted disease*, 2018 Clinic in Buenos Aires, Argentina. *Scientific Report* (8):7542.
- **Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, et al.** *Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1 infected patients*. *AIDS* 2008; 22:1145-1151.
- **Gayet-Ageron A, Lautenschlager S, Ninet B, Perneger TV, Combescure C.** *Sensitivity, specificity and likelihood ratios of PCR in the diagnosis of syphilis: a systematic review and meta-analysis*. *Sex Transm Infect* 2012; 0:1–6.
- **Morshed MG, Singh AE.** *Recent trends in the serologic diagnosis of syphilis*. *Clin Vaccine Immunol* 2015. 22:137–147.
- **Galarza P, Vacchino M, Vulcano S.** *Informe: Ensayo de verificación de una prueba rápida de sífilis para la implementación de nuevas estrategias de diagnóstico en embarazadas*. Argentina 2016-2017. Ministerio de Salud de la Nación.
- **Hee J, M. D., Jae-Woo C, M. D., Seong Y, M. D., and Seok L, M.D.** *Comparison of Automated treponemal and nontreponemal test algorithms as first-line syphilis screening assays*. *Ann Lab Med*. 2016. 36(1):23-27.
- **Larsen, S. A., E. F. Hunter, and S. J. Kraus.** *A manual of tests for syphilis*, 8th ed. (ed.). 1990 American Public Health Association, Washington, D.C.
- **Jiaofeng H, Su L, Bo W, and Yueyong Z.** *A Systematic literature review of syphilitic hepatitis in adults*, *J Clin Transl Hepatol*. 2018 Sep 28; 6(3): 306–309.
- **Martha W. F. Rac, MD; Paula A. Revell, PhD; Catherine S. Eppes, MD, MPH.** *Syphilis during pregnancy: a preventable threat to maternal-fetal health*. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2016, Vol. 216 : 352–363.
- **Department of Health and Human Services Centers Disease Control and Prevention** *Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines*. *MMWR Recommendations and Reports*, 2015, Vol. 64 / No. 3.
- **Tuddenham S, Ghanem K.** *The optimal dose of Penicillin when treating syphilis in HIV-infected persons: enough, already?* *CID* 2015; (60): 661-663.
- **Kingston M, French P, Higgins S, McQuillan O, Sukthankar A, Stott C, et al.** *UK national guidelines on the management of syphilis* 2015. *Int J STD AIDS*. 2016; 27:421-446.

- **Mohamed-Mofeed F., Morsy; Mohamed A, Moustafa M, Abosedira, Khalid M, Nada A , Saad Q, Khosh H, Nagla F, Boraey, Safaa H, Ismail A, Hassan , Al-zahraa E, Sharaf.** *Lidocaine as a diluent for Benzathine Penicillin G Reduces Injection Pain in Patients with Rheumatic Fever: a Prospective, Randomized Double-Blinded Crossover Study.* Australian Journal of Basic and Applied Sciences, 2012,6(5): 236-240.
- **Vera I, Fernández Pardal P, Leiro V , Bermejo A.** *Chancros sifilíticos en el nuevo milenio: 217 (casos) razones para pensar en sífilis.* TRABAJO 442 .Premio Aarón Kaminsky 2012.
- **WHO** *Guideline on syphilis screening and treatment for pregnant women.* Geneva: World Health Organization Library ; 2017.
- **WHO** *Guidelines for the treatment of Treponema pallidum (syphilis).* WHO Library 2016
- **Xiang-Sheng C.** *Azithromycin Versus Penicillin G Benzathine for Early Syphilis.* Sexually Transmitted Diseases. NOV 2012, 39(11):900–901.
- **Yuping C; Xiaohong S; Qianqiu W; Huazhong X; Xiaofeng Z; Chuanfu Z; Juan J; Shuzhen Q; Xiangdong G; Xiaofang Z; Min P; Hong R; Wenlong H; Zhiping W; Meihua T; Weida L.** *A multicenter study evaluating ceftriaxone and benzathine penicillin g as treatment agents for early syphilis in Jiangsu, China.* CID 2017, 65(10):1683–1688.

