

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS CLINICAS



**SÍFILIS EN EL ÁREA SUR DE GRAN CANARIA
(ANÁLISIS DE 5 AÑOS). EPIDEMIOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y
PREVENCIÓN**

María Araceli Hernández Betancor

2015

**DR. JUAN FRANCISCO LORO FERRER DIRECTOR DEL
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS CLINICAS DE LA
UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA,**

CERTIFICA,

Que el Consejo de Doctores del Departamento en su sesión de fecha 3 de noviembre de 2015, tomó el acuerdo de dar el consentimiento para su tramitación, a la tesis doctoral titulada "SÍFILIS EN EL ÁREA SUR DE GRAN CANARIA (ANÁLISIS DE 5 AÑOS). EPIDEMIOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y PREVENCIÓN" presentada por la doctorando Dña. María Araceli Hernández Betancor y dirigida por el Dr. D. José Luis Pérez Arellano, Dra. Dña. Otilia Évora Santana Rodríguez y el Dr. D. Antonio Manuel Martín Sánchez.

Y para que así conste, y a efectos de lo previsto en el Artº 6 del Reglamento para la elaboración, defensa, tribunal y evaluación de tesis doctorales de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, firmo la presente en Las Palmas de Gran Canaria, a 3 de noviembre de dos mil quince.



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

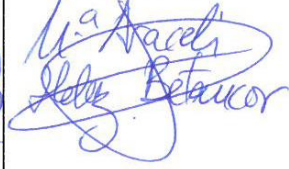
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS CLINICAS
PROGRAMA DE DOCTORADO
MICROBIOLOGÍA CLÍNICA Y ENFERMEDADES INFECCIOSAS**



**"SÍFILIS EN EL ÁREA SUR DE GRAN CANARIA
(ANÁLISIS DE 5 AÑOS). EPIDEMIOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y
PREVENCIÓN"**

**TESIS DOCTORAL PRESENTADA por Dña. María Araceli Hernández Betancor
DIRIGIDA POR los Profesores D. José Luis Pérez Arellano, Dña. Évora Santana
Rodríguez y D. Antonio Manuel Martín Sánchez**

EL DIRECTOR	LA DIRECTORA	EL DIRECTOR	LA DOCTORANDA
			

En Las Palmas de Gran Canaria, a 3 de Noviembre del 2015

DEDICATORIA/s

A José Luis, mi director de tesis, porque sin su colaboración y sus conocimientos hubiera sido imposible el desarrollo de este trabajo. A mis codirectores de tesis, Antonio Manuel y Évora, por ayudarme y animarme a desarrollar este proyecto.

A los compañeros de la Unidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical y del Servicio de Dermatología, especialmente a Julio, Noelia y Rosa. Así como a Olga del Servicio de Inmunología, a los compañeros del Servicio de Anatomía Patológica, Farmacia, Servicio de Archivo del Hospital y Medicina Preventiva.

A Antonio y Paloma de la Unidad de Investigación del HUIGC, y a Cris, sin cuya ayuda hubiera sido imposible el desarrollo de las nuevas técnicas de biología molecular.

A M^a Dolores Ruiz del Instituto Canario de Hemodonación y Hemoterapia.

A todos mis compañeros microbiólogos a Carmelo, tutor de mi trabajo de Suficiencia Investigadora, y a mis compañeros del Insular Cristóbal, Mar, Margarita, Isabel, Tomás, Fernando y residentes por su ayuda en el día a día. A Ángeles, Carmen y técnicos del Servicio de Microbiología, y muy especialmente, a “mis chicos” de Serología y Biología Molecular.

A mi Familia, a mis padres, a mis hermanos Isabel y Antonio, y mis amigos.

A todos y cada uno de los que me han ayudado y han hecho posible llegar hasta aquí.

GRACIAS POR HACER REALIDAD ESTE PROYECTO.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido desarrollado, en parte, gracias a la colaboración del Colegio Oficial de Médicos de Las Palmas, financiándose económicamente con la Beca de Investigación otorgada por el Colegio. Además para la realización de las técnicas comerciales de biología molecular se han utilizado reactivos cedidos por la empresa Werfen S.A.

El desarrollo de las técnicas manuales de biología molecular se ha realizado con la colaboración de la Unidad de Investigación del HUIGC, realizándose todas las técnicas en el Laboratorio de la Unidad.

Las muestras e información clínica se han conseguido gracias a la colaboración de la Unidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical, Dermatología, Farmacia, Inmunología y Anatomía Patológica del CHUIMI, Servicio de Archivo del HUIGC, y el Instituto Canario de Hemodonación y Hemoterapia de Las Palmas. El análisis estadístico se ha realizado con la colaboración del Servicio de Medicina Preventiva del CHUIMI y el Dr. José María Limiñana.

La información microbiológica relativa a las infecciones de transmisión sexual ha sido cedida por Fernando Cañas del Servicio de Microbiología.

GRACIAS A TODOS POR LA COLABORACIÓN

ÍNDICE

	Página
1. Introducción	21
1.1. Nomenclatura	23
1.2. Historia de la sífilis	24
1.2.1. Origen y evolución histórica	24
1.2.2. Figuras históricas famosas con diagnóstico o sospecha fundada de sífilis	28
1.2.3. Sífilis en las artes y las letras	30
1.3. Etiología y patogenia de la sífilis	33
1.4. Epidemiología	45
1.5. Manifestaciones clínicas	51
1.5.1. Historia natural	51
1.5.2. Sífilis primaria	52
1.5.3. Sífilis secundaria	55
1.5.4. Sífilis terciaria	58
1.5.5. Situaciones especiales	60
1.6. Diagnóstico	62
1.7. Tratamiento y prevención	65
2. Objetivos	67
3. Pacientes, material y métodos	71
Objetivo 1: Características clínicas de la sífilis en Gran Canaria	73
Objetivo 2: Seroprevalencia de sífilis en la población Canaria	75

Objetivo 2.1: Seroprevalencia de sífilis en población autóctona	75
Objetivo 2.2: Prevalencia e incidencia de sífilis en población inmigrante	76
Objetivo 2.3: Seroprevalencia en pacientes infectados por VIH	78
Objetivo 3: Sífilis de repetición	79
Objetivo 4: Coinfecciones con otras ITS	81
Objetivo 5: Estrategias serológicas en el diagnóstico	82
Objetivo 6: Diagnóstico molecular de sífilis	84
4. Resultados	91
Objetivo 1: Características clínicas de la sífilis en Gran Canaria	93
Objetivo 2: Seroprevalencia de sífilis en la población Canaria	119
Objetivo 2.1: Seroprevalencia de sífilis en población autóctona	119
Objetivo 2.2: Prevalencia e incidencia de sífilis en población inmigrante	124
Objetivo 2.3: Seroprevalencia en pacientes infectados por VIH	126
Objetivo 3: Sífilis de repetición	128
Objetivo 4: Coinfecciones con otras ITS	131
Objetivo 5: Estrategias serológicas en el diagnóstico	134
Objetivo 6: Diagnóstico molecular de sífilis	142
5. Discusión	157
6. Conclusiones	185
7. Bibliografía	189
8. Anexos	215

		Página
Tabla 1	Clasificación del Orden <i>Spirochaetales</i>	33
Tabla 2	Epidemiología de la sífilis en España	46
Tabla 3	Diagnóstico diferencial de úlcera genital indolora	52
Tabla 4	Criterios de neurosífilis	58
Tabla 5	Signos característicos de la sífilis congénita	60
Tabla 6	Técnicas serológicas clásicas para el diagnóstico de sífilis	62
Tabla 7	Tratamiento de la sífilis	65
Tabla 8	Programa de amplificación PCR	85
Tabla 9	Origen de los pacientes españoles no canarios	94
Tabla 10	País de origen de los pacientes extranjeros	95
Tabla 11	Lugar de residencia de los pacientes	96
Tabla 12	Nivel de estudios de los pacientes	97
Tabla 13	Estado civil de los pacientes	98
Tabla 14	Hábito sexual de los pacientes	98
Tabla 15	Consumo de tabaco y alcohol de los pacientes	101
Tabla 16	Consumo de otras drogas de los pacientes	101
Tabla 17	Vías de administración de drogas de los pacientes	102

		Página
Tabla 18.1	Estadio diagnóstico de los pacientes	103
Tabla 18.2	Motivo de consulta de los pacientes	104
Tabla 19	Manifestaciones clínicas de la sífilis	105
Tabla 20	Localización de los chancros	105
Tabla 21	Lesiones cardiovasculares	106
Tabla 22	Lesiones oftalmológicas	106
Tabla 23	Manifestaciones clínicas de la sífilis (2)	107
Tabla 24	Tratamiento de los pacientes con neurosífilis	107
Tabla 25	Tratamiento de los pacientes	108
Tabla 26	Respuesta clínica al tratamiento	110
Tabla 27	Respuesta serológica al tratamiento	110
Tabla 28	Episodio de reinfección o recidiva	111
Tabla 29	RPR al final del seguimiento	112
Tabla 30	Infección por virus hepatotropos primarios en los pacientes	113
Tabla 31	Relación de coinfecciones de VHA y VHC con hábito sexual	114
Tabla 32	Otras ITS presentes en los pacientes	114
Tabla 33	Hábito sexual y coinfección por VIH	115
Tabla 34	Estadio diagnóstico en pacientes coinfectados y mono infectados	116
Tabla 35	Otras ITS en pacientes coinfectados y mono infectados	116
Tabla 36	Casos de neurosífilis con VDRL + en el LCR	118

		Página
Tabla 37	Características de la muestra por islas y provincias	119
Tabla 38	Cribado serológico de lúes en población autóctona	120
Tabla 39	Sífilis activa en donantes de sangre por sexo	121
Tabla 40	Sífilis activa en donantes de sangre	122
Tabla 41	Seroprevalencia de lúes en donantes atendiendo al país de origen	122
Tabla 42	Seroprevalencia de lúes en donantes atendiendo a la edad	123
Tabla 43	Seroprevalencia de lúes en inmigrantes africanos	125
Tabla 44	Coinfección VIH-sífilis con otras ITS	131
Tabla 45	Incidencia de hepatitis A en pacientes diagnosticados en el HUIGC	132
Tabla 46	Perfil serológico de las muestras	134
Tabla 47	Muestras positivas con el algoritmo diagnóstico tradicional	135
Tabla 48	Muestras procesadas para estudio serológico de sífilis (2000-2004)	137
Tabla 49	Muestras procesadas para estudio serológico de sífilis (2004-2007)	139
Tabla 50	Muestras procesadas para estudio serológico de sífilis (2007-2013)	139
Tabla 51	Muestras procesadas para estudio serológico de sífilis (2013-2015)	140
Tabla 52	Origen de los pacientes	142
Tabla 53	Detección de <i>T. pallidum</i> mediante PCR en muestras clínicas	144

		Página
Tabla 54	Detección de otras ITS mediante PCR en muestras clínicas	145
Tabla 55	Resultados de PCR comercial en muestras anatomopatológicas	146

		Página
Figura 1	Distribución de las Treponematosis no venéreas	25
Figura 2	Investigadores clave de la sífilis a principios del siglo XX	27
Figura 3	Luces y sombras de la sífilis en el siglo XX	28
Figura 4	Jacques Laniet	31
Figura 5	Sífilis en la pintura del siglo XX	31
Figura 6.1	Morfología y estructura de <i>T. pallidum</i>	35
Figura 6.2	Genoma de <i>T. pallidum</i> subespecie <i>pallidum cepa DAL</i>	35
Figura 7	Formas de transmisión de la sífilis	38
Figura 8	Adhesión de <i>T. pallidum</i> en piel y mucosas	39
Figura 9	Replicación y fenómenos iniciales en la sífilis	40
Figura 10	Histopatología de la sífilis primaria	41
Figura 11	Respuesta inmune a <i>T. pallidum</i>	43
Figura 12	Variación antigénica de <i>TprK</i>	44
Figura 13	Evolución de la sífilis en España	47
Figura 14	Distribución de casos de sífilis por edad y sexo	48
Figura 15	Evolución de casos de sífilis en Madrid (VSV)	49
Figura 16	Incidencia de sífilis en las Comunidades Autónomas	49
Figura 17	Historia natural de la sífilis	51
Figura 18	Chancro hunteriano	53

	Página
Figura 19	Otras formas de chancro luético 54
Figura 20	Exantema en la sífilis secundaria 56
Figura 21	Otras manifestaciones de la sífilis secundaria 57
Figura 22	Sífilis maligna 58
Figura 23	Cinética de anticuerpos en pacientes con sífilis 63
Figura 24	Distribución por sexo 93
Figura 25	Estadio diagnóstico de los pacientes 103
Figura 26	Origen de la población inmigrante 124
Figura 27	Frecuencia de llegada por años 125
Figura 28	PCR gen PolA y gen Tpp47 147
Figura 29	Primera PCR 23 RNAr 149
Figura 30	Segunda PCR 23 RNAr 149
Figura 31	PCR gen PolA de muestras positivas con PCR comercial 150
Figura 32.1	PCR manual Tpp47 de muestras positivas con PCR comercial 151
Figura 32.2	Segunda PCR Tpp47. De la muestra 1 a la 28 152
Figura 32.3	Segunda PCR Tpp47. De la muestra 29 a la 41 153
Figura 33	Repetición de PCR no comercial (muestras 17 y 32) 154
Figura 34	PCR manual con muestras negativas por PCR comercial 155

ABREVIATURAS

- ADN: ácido desoxirribonucleico
- Bp: Pares de bases
- BSX: Bisexual
- CHUIMI: Complejo Hospitalario Universitario Insular – Materno Infantil
- CLIA: Inmunoensayo de Quimioluminiscencia
- DNA: *Deoxyribonucleic acid*
- ECDC: *European Centre for Disease Prevention and Control*
- ETS: Enfermedad de Transmisión Sexual
- FTA-ABS: *Fluorescent Treponemal Antibody Absorption*
- HLA: Antígenos de Histocompatibilidad
- HSH: Hombres que tienen Sexo con Hombres
- HUIGC: Hospital Universitario Insular de Gran Canaria
- im: intramuscular
- iv: intravenoso
- ITS: Infección de Transmisión Sexual
- LCR: líquido cefalorraquídeo
- LGV: Linfogranuloma Venéreo
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa
- RPR: Reagina Plasmática Rápida
- SCS: Servicio Canario de Salud
- VDRL: *Venereal Disease Research Laboratory*
- VHA: Virus de Hepatitis A
- VHB: Virus de Hepatitis B
- VHC: Virus de Hepatitis C
- VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana
- VHS: Virus Herpes Simple
- VSV: Varones que tienen Sexo con Varones
- vo: vía oral

- **UDVP: Usuario de Drogas por Vía Parenteral**
- **ULPGC: Universidad de Las Palmas de Gran Canaria**

INTRODUCCIÓN

La sífilis es una enfermedad sistémica, incluida dentro de las enfermedades venéreas ocasionada por la bacteria *Treponema pallidum subespecie pallidum*. Las publicaciones acerca de esta enfermedad son muy elevadas de forma global (32.582 en Pub Med a 11 de Octubre de 2015). Por ello, además de los aspectos generales (1,2,3,4,5,6,7,8,9), se revisará principalmente la información relevante en nuestro país.

1.1. Nomenclatura

La sífilis se considera una *enfermedad venérea*, término derivado de la diosa griega del amor (Venus, Afrodita en la mitología romana), en referencia a la principal forma de transmisión de esta entidad, la vía sexual.

La denominación de “sífilis” es acuñada por Girolamo Fracastorius en el siglo XV, tomando el nombre de una historia de Ovidio (Las metamorfosis), en la que el pastor de este nombre (Siphylus) fue castigado con esta enfermedad al levantar altares en la montaña.

Esta enfermedad ha recibido históricamente múltiples denominaciones atribuyendo la “culpabilidad” a los vecinos geográficos (10). Así, para ingleses y alemanes era “la viruela francesa” o, en latín “*morbus gallicus*”; para los rusos, “la enfermedad polaca”, para los polacos, “la enfermedad alemana”, etc.

Como en muchas enfermedades clásicas (p. ej. la tuberculosis), la simple denominación de la enfermedad suponía un estigma social. Por ello, y todavía en la actualidad se emplea en su denominación el término “*lues*”, que simplemente significa epidemia en latín.

1.2. Historia de la sífilis

1.2.1. Origen y evolución histórica

Habitualmente se considera que la “fecha oficial” del inicio de las epidemias documentadas de sífilis es el 22 de febrero de 1495 (4:00 p.m.), cuando las tropas mercenarias (formadas por franceses, holandeses y suizos) del rey Carlos VIII de Francia entraron en Nápoles, cuyo rey Fernando II se rindió, aunque las fortalezas se resistieron durante unas semanas, que las tropas francesas pasaron en orgías incontroladas (10,11,12). Sin embargo, varios tipos de datos contradicen esta hipótesis siendo una de las alternativas la expulsión de los judíos de España por los Reyes Católicos en 1492 que extenderían la sífilis inicialmente a Italia y posteriormente a otros países europeos.

De cualquier forma, en torno a la década final del siglo XV tiene lugar la explosión de casos de sífilis en Europa. Para explicar este hecho existen dos hipótesis principales: la teoría precolombina y la teoría colombina. En la **teoría precolombina**, la interpretación sería un cambio de la virulencia de los treponemas no venéreos y/o una adaptación de los mismos a diferentes condiciones ambientales. Las treponematosis no venéreas están causadas por tres especies de *Treponema*: *Treponema carateum* (pinta), *Treponema pallidum* subespecie *pertenue* (pian) y *Treponema pallidum* subespecie *endemicum* (bejel) (13,14,15). Estas tres entidades poseen varios datos comunes, diferentes de la sífilis venérea: *i*) presentan una distribución geográfica delimitada (**figura 1**), *ii*) aparecen en condiciones climáticas concretas (pinta y bejel en climas semiáridos, pian en climas tropicales), *iii*) son más frecuentes en niños, *iv*) la vía de transmisión es el contacto con la piel (en bejel también mucosa), *v*) los órganos más afectados son la piel y el hueso, sin lesiones en otros órganos internos y *vi*) es

excepcional la transmisión vertical. La hipótesis precolombina se basa en la progresiva mutación y selección de las especies, siendo inicialmente el pian la primera especie que se desarrolló en África (constituyendo probablemente una zoonosis) y desarrollándose posteriormente el bejel que se extendió a Oriente Medio y Europa. La adaptación en Europa a condiciones ambientales diferentes (frío) y la mejoría de las condiciones higiénicas llevarían a la aparición de la sífilis venérea.

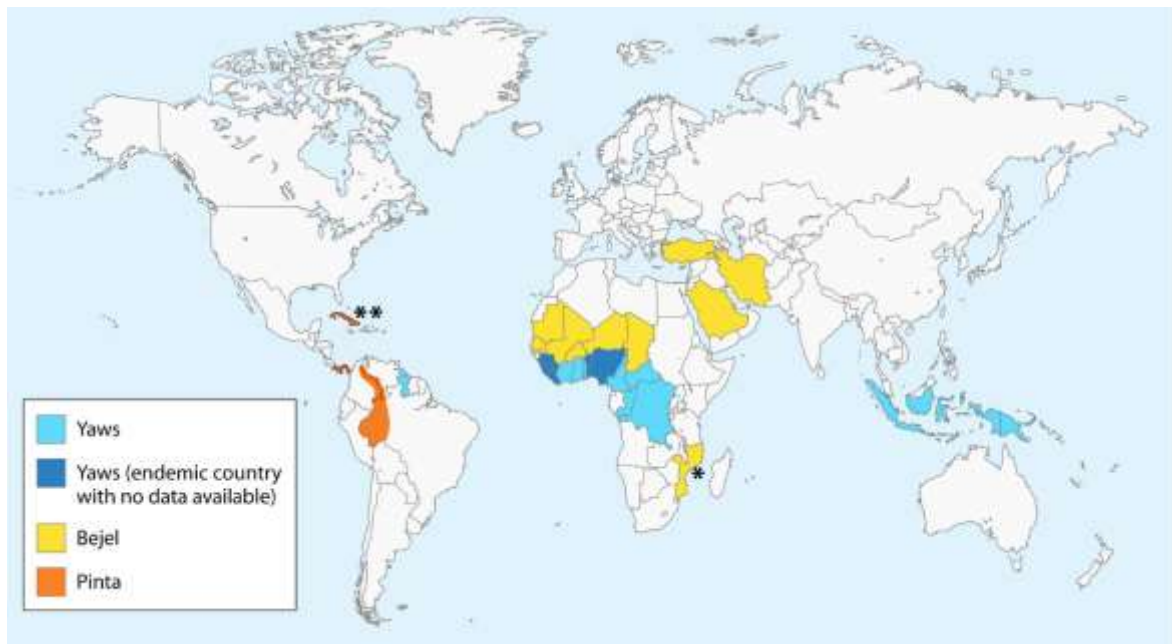


Figura 1: Distribución de las Treponematosis no venéreas

La **teoría colombina** sugiere que la enfermedad fue transportada desde el Nuevo Mundo hasta España tras el primer viaje de Cristóbal Colón en 1492 y, desde España diseminada al continente europeo.

En la actualidad no existe una respuesta concluyente ya que ni los datos genéticos de las especies estudiadas ni los estudios óseos en muestras del Nuevo y Viejo Mundo (10,11,12,16) presentan una interpretación unívoca.

Desde el siglo XV y hasta inicios del siglo XX la historia de la sífilis presenta dos características importantes: la búsqueda de agentes terapéuticos y la confusión con otras enfermedades venéreas (**11**). En lo que respecta al empleo de sustancias terapéuticas, las primeras que se utilizaron fueron el extracto de *corteza de guayaco* (von Hutten), que ocasionaba diarrea, sudación y poliuria así como el *mercurio* (Paracelso), administrado en diferentes formas galénicas que ocasionaba un aumento de diuresis y de salivación. Sin embargo, ambas sustancias ocasionaban efectos tóxicos importantes (de lo que deriva la expresión “es peor el remedio que la enfermedad”). A finales del siglo XIX se introdujo en el tratamiento de la sífilis el tratamiento con *bismuto*, con mayor capacidad bactericida y menos efectos secundarios. En lo que respecta a la identificación de la sífilis como una entidad diferente de otras enfermedades venéreas, durante casi un siglo se mantuvo la interpretación de John Hunter (1767) de un agente común causante de gonorrea y sífilis, teoría que fue descartada por P. Ricord en 1831.

La primera década del siglo XX presenta varios hitos históricos en la sífilis (**figura 2**): la identificación del agente causal por F. Schaudinn en 1905 (*Spirochaeta pallida*); la introducción por K. Landsteiner del estudio de campo oscuro para la identificación de la bacteria, la puesta a punto por A. Wasserman de la primera técnica serológica para su diagnóstico y el descubrimiento por Paul Ehrlich de un tratamiento eficaz y poco tóxico para la enfermedad (salvarsán o “compuesto 606”).

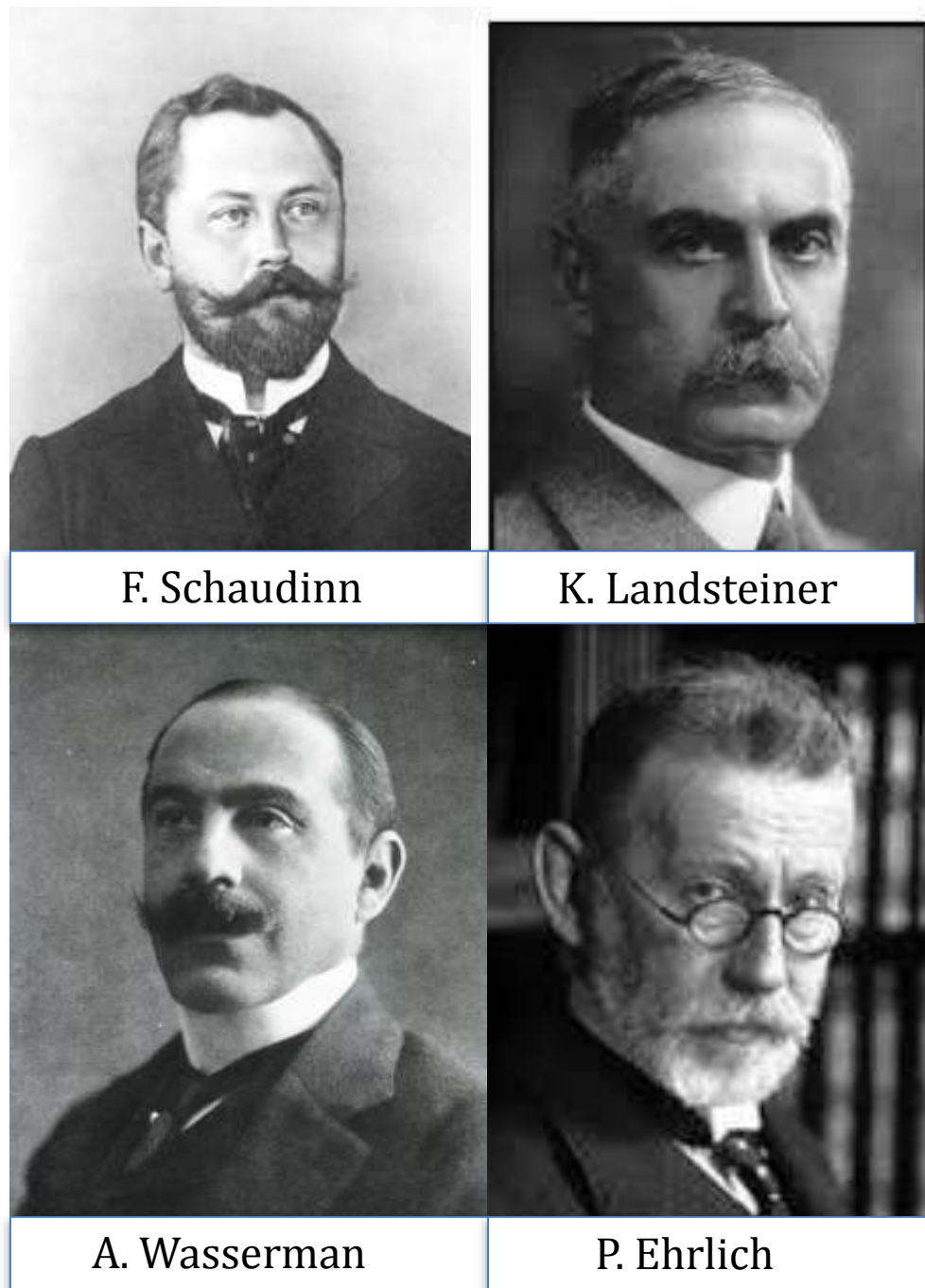


Figura 2: Investigadores clave de la sífilis a principios del siglo XX

En el resto del siglo XX existen luces y sombras en lo que respecta a la historia de la sífilis (**figura 3**). En el apartado positivo se encuentra la descripción en 1949 por Nelson de la primera prueba específica para el diagnóstico (TPI, *Treponema immobilization test*) y el descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming en 1943. Por otro lado Julius Wagner Jauregg recibe el Premio Nobel por el tratamiento

de la sífilis tras la inoculación de *P. vivax* y el abominable estudio Tuskegge sobre la historia natural de la sífilis (17).

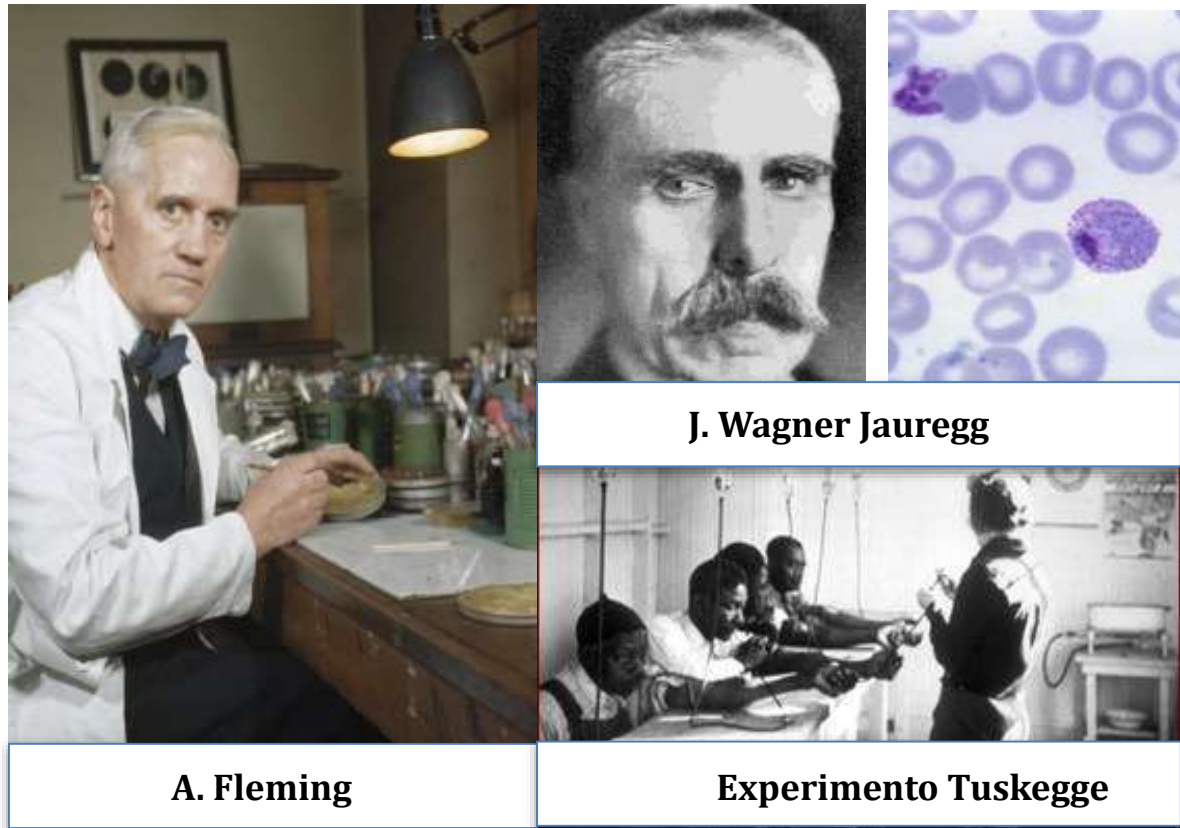


Figura 3: Luces y sombras de la sífilis en el siglo XX

1.2.2. Figuras históricas famosas con diagnóstico o sospecha fundada de sífilis

Aunque la sífilis se ha relacionado tradicionalmente con promiscuidad y bajo nivel social, existen múltiples referencias a personajes históricos con una gran evidencia de esta enfermedad (11,18,19). Evidentemente muchos de los datos se basan en datos bibliográficos y no existe confirmación. Por otro lado, el listado no es exhaustivo, ya que comprendería por si mismo otro proyecto doctoral.

Así se ha considerado que **reyes, presidentes de gobierno y otros políticos públicos** tuvieron sífilis desde la época romana hasta la actualidad. Así, en el Imperio romano se ha descrito la posible sífilis en varios emperadores disolutos (Tiberio y Heliogábalo) o sus esposas (Cesonia, mujer de Calígula). En la Edad Media y Moderna, la sífilis ha afectado a dirigentes de muchos países como España (principalmente los Austrias como Felipe II, Felipe IV y Carlos II), Francia (Francisco I y sus dos esposas, Enrique III y Carlos V), Italia (los papas Bonifacio VIII, Alejandro VI y Julio II; César Borgia y Benito Mussolini), Gran Bretaña (Enrique VIII, Henry Darnley, segundo marido de María Estuardo, Jorge IV y Randolph Churchill, padre de Wiston), Alemania (Adolf Hitler), Rusia (Iván el Terrible y Pedro I), Austria (Francisco José I, esposo de Sissi), Portugal (Alfonso “el loco”) y Estados Unidos (Abraham Lincoln y su esposa o el mafioso Al Capone).

En la **literatura** también se ha atribuido la infección por *T. pallidum* a varios novelistas (James Joyce, Fedor Dostoievski, Alphonse Daudet, Karen Blixen, Guy de Maupassant), dramaturgos y poetas (Oscar Wilde, Thomas Chatterton, John Keats, Charles Baudelaire, Heinrich Heine, Paul Verlaine, Arthur Rimbaud) y filósofos (Friedrich Nietzsche y Arthur Schopenhauer).

Entre los **pintores**, la sífilis afectó a pintores como Francisco de Goya y a miembros del impresionismo o postimpresionismo como Eduard Manet, Paul Gauguin o Vincent van Gogh.

También se ha atribuido la infección sifilítica a **músicos** tan consagrados como Franz Listz, Franz Schubert, Ludwig van Beethoven, Wolfrang Amadeus Mozart, Nicolai Paganini o Bedrich Smetana.

Finalmente, también en el caso de **deportistas** la sífilis truncó la carrera de Heleno de Freitas, futbolista brasileño.

1.2.3. Sífilis en las artes y las letras

Las especiales características de la transmisión y las consecuencias de la sífilis, principalmente las neurológicas y congénitas, han supuesto una fuente de inspiración en la literatura, en la pintura y en el cine (18,19,20,21,22). En este apartado indicaremos algunas referencias ilustrativas.

Las referencias directas o indirectas a la sífilis en la **literatura** son muy numerosas (22). Únicamente destacaremos dos de ellas: “La lozana andaluza” de Francisco Delicado, en la que la mayor parte de la comunidad marginal de Pozo Blanco padece de sífilis o “El Horla”, un cuento de Guy de Maupassant, estructurado en forma de diario en la que se indica de forma novelada la evolución de una neurosífilis.

En la **pintura**, Albrecht Dürer en 1496 (atención a la fecha) dibuja un grabado en el que se muestran los “bubones” de la enfermedad ilustrando un texto en el que se describe la enfermedad. En el mismo año Sebastian Brandt realiza un grabado en el que fieles con úlceras y heridas (sugereentes de sífilis) ruegan a la Virgen María y al Niño Jesús, probablemente para su curación. Un curioso grabado del siglo XVII de Jacques Laniet (1620–1672) representa una de las formas de tratamiento mercurial con la sentencia “por un momento de placer, mil dolores” (**figura 4**), que ha sido reinterpretado como “una noche con Venus, una vida con Mercurio”. También en la obra de Luca Giordano existe una obra titulada “La alegoría de la sífilis” en la que representa a Venus y a un niño con datos como alopecia y lesiones cutáneas sugereentes de sífilis congénita.



Figura 4: Jacques Laniet

En el siglo XX hay dos pinturas esenciales en la iconografía de la sífilis (**figura 5**): el cuadro “La herencia” de Edward Munch en el que se muestra a una madre llorando con un niño con estigmas de sífilis y un boceto de Pablo Ruiz Picasso para la serie “Las señoritas de Avignon” en el que se representa a un marinero entre prostitutas con un estudiante de medicina con un cráneo en las manos.



Edward Munch

Pablo Ruiz Picasso

Figura 5: Sífilis en la pintura del siglo XX

La representación de la sífilis en el *cine* es muy importante en algunas películas, tanto producidas en España u otros países latinos (Argentina, Chile) como en países no latinos. Por otro lado, existen abundantes referencias en series cinematográficas, corto-metrajés e incluso en películas pornográficas que no serán considerados en esta revisión. En algunos se novelan datos clave en la historia de la sífilis como “La bala mágica” (Dr. Ehrlich's Magic Bullet; 1940 dirigida por William Dieterle) o “El experimento Tuskegee” (Miss Evers' Boys; 1997 dirigida por Joseph Sargent). En otras películas, la sífilis desempeña un papel importante en la trama afectando a alguno de los personajes históricos o ficticios. Así en “Memorias de África” (Out of Africa; 1985 dirigida por Sydney Pollack), se recrea de forma libre la relación entre Karen Blixen (Isak Dinesen) y su esposo, quien le contagió la sífilis. “El aviador” (The Aviator; 2004, dirigida por Martin Scorsese) dramatiza la biografía de Howard Hughes, afecto de sífilis. La película “Duelo silencioso” (Shizukanaru ketto; 1949 dirigida por Akira Kurosawa) narra una drámatica infección accidental con consecuencias nefastas. En “El libertino” (The Libertine; 2004, dirigida por Laurence Dunmore) se retrata la vida del decadente John Wilmot, Conde de Rochester, amigo y confidente del rey Carlos II de Inglaterra, infectado por sífilis. Finalmente en la película española “Los Borgia” (2006, dirigida por Antonio Hernández) se dramatiza la historia de una familia marcada por la sífilis. En tercer lugar la sífilis ha sido excusa para la evasión de la censura en películas “pseudopornográficas” [p. ej. “Éxtasis mortal” (Sex Madness) dirigida en 1938 por Dwain Esper] como para su condena en películas divulgativas [p. ej. “El Crimen del Silencio” (No Greater Sin) realizada en 1941, dirigida por William Nigh]. Finalmente, la prevención de la sífilis ha sido ejemplarmente representada en un film animado de Disney (1973) titulado “VD Attack Plan”.

1.3. Etiología y patogenia de la sífilis

En este apartado se revisarán los aspectos esenciales del agente causal de la sífilis así como de la patogenia general de esta enfermedad (2,23,24,25,26,27,28).

1.3.1. Taxonomía

El agente causal de la sífilis se clasifica dentro del Phylum *Spirochaetes*, Clase *Spirochaetes* y Orden *Spirochaetales*. En este orden se incluyen dos familias principales (Tabla 1): *Leptospiraceae*, que incluye al género *Leptospira* y, dentro de él a la especie *Leptospira interrogans* y a la familia *Spirochaetaceae*, que incluye dos géneros principales: *Borrelia* y *Treponema*. Dentro del género *Treponema* se incluyen cuatro especies de bacterias patógenas y al menos seis apatógenas. Dentro de los treponemas patógenos, tres de ellos son responsables de las formas no venéreas y *Treponema pallidum* subespecie *pallidum* es el agente causal de la sífilis venérea.

Familia	Género	Especie	Subespecie	Enfermedad
<i>Leptospiraceae</i>	<i>Leptospira</i>	<i>L. interrogans</i>		Leptospirosis
<i>Spirochaetaceae</i>	<i>Borrelia</i>	<i>B burgdogferi</i>		Enfermedad de Lyme
		<i>B recurrentis</i>		Fiebre recurrente
	<i>Treponema</i>	<i>T pallidum</i>	Subespecie <i>pertenue</i>	Plan
			Subespecie <i>endemicum</i>	Bejel
			Subespecie <i>pallidum</i>	Sífilis
<i>T carateum</i>		Pinta o Carate		

Tabla 1: Clasificación del Orden *Spirochaetales*

1.3.2. Características morfológicas e identificación

Treponema pallidum subespecie *pallidum* es un microorganismo gramnegativo, por lo que su estructura sigue el esquema general de este tipo de bacterias, aunque con bastantes diferencias morfológicas, estructurales y funcionales con respecto al resto (**figura 6.1**). Presenta una morfología helicoidal (con un número de espiras entre 6 y 14), con una longitud de 6-15 μm y un diámetro de 0,1-0,2 μm . Por ello, su visualización con técnicas convencionales (p. ej. tinción de Gram) es muy difícil, debiéndose emplear otros métodos como el estudio mediante fluorescencia de campo oscuro, algunas técnicas histoquímicas (p. ej. la tinción de Whartin-Starry) o técnicas inmunohistoquímicas. Posee como el resto de bacterias gramnegativas una estructura externa típica, con una membrana externa, un espacio periplasmático y una pared celular en contacto con la membrana plasmática. Dos elementos estructurales importantes en la biología del *Treponema pallidum* subespecie *pallidum* son los filamentos axiales y los endoflagelos, responsables de la movilidad de la bacteria.

1.3.3. Genoma

Se ha clonado y secuenciado el genoma completo de dos cepas de *Treponema pallidum* subespecie *pallidum*: la cepa Nichols y la cepa DAL. El genoma es pequeño y se organiza en un cromosoma circular de 1.138.006 pares de bases que contienen 1.041 ORF (*open reading frames*). Se han identificado múltiples genes, que codifican para proteínas esenciales de la biología del microorganismo, que serán señaladas en apartados posteriores (**figura 6.2**).

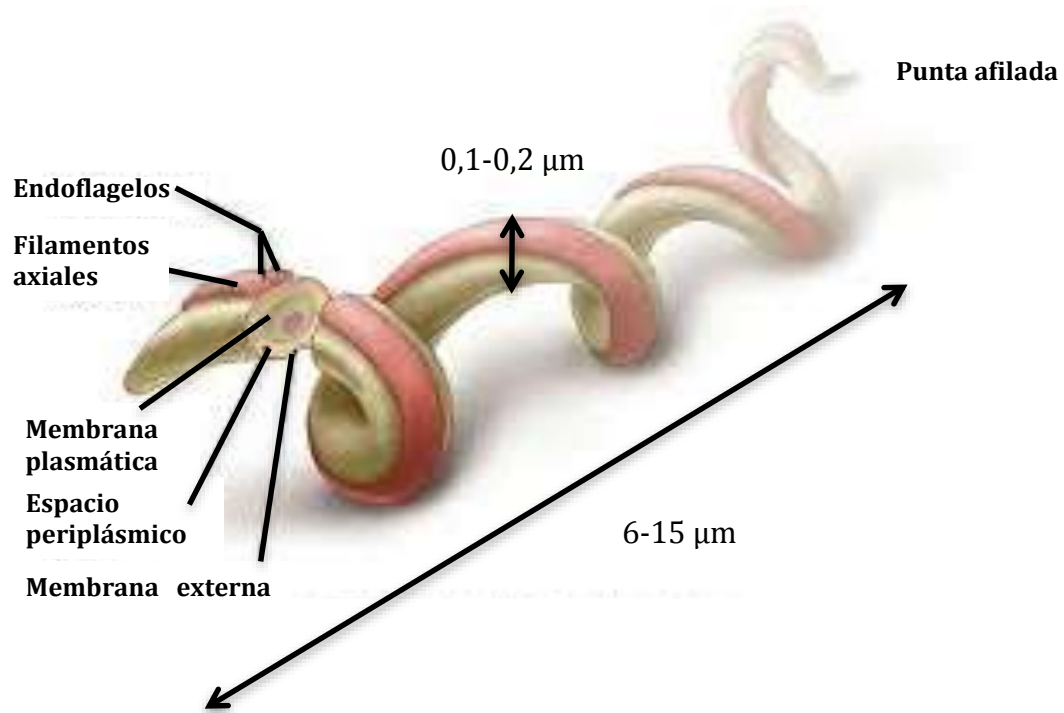


Figura 6.1: Morfología y estructura de *T. pallidum*

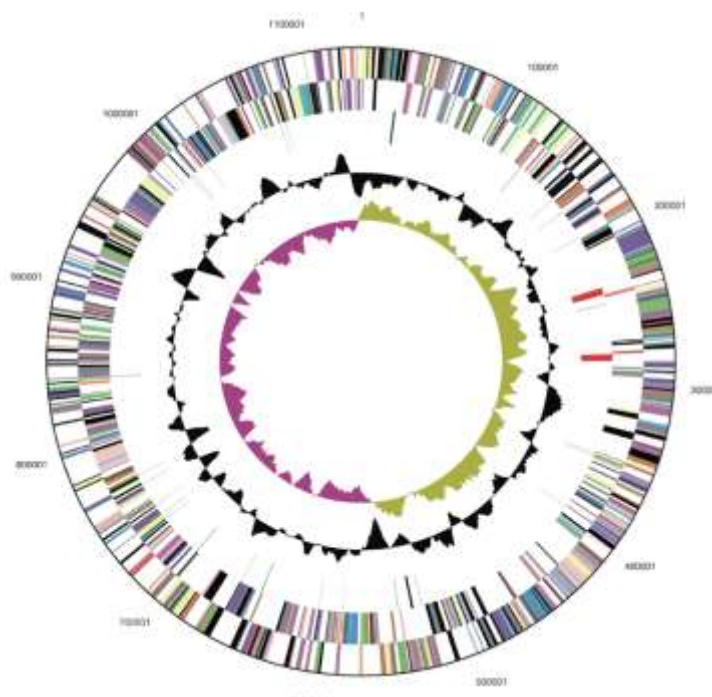


Figura 6.2: Genoma de *T. pallidum* subespecie *pallidum* cepa DAL

1.3.4. Características biológicas

T. pallidum subespecie *pallidum* presenta múltiples características biológicas diferenciales con otras bacterias:

i) **No** presenta **esporulación** como forma de supervivencia, por lo que su forma habitual de contagio es el contacto entre la piel o mucosas de personas afectadas y sujetos sanos.

ii) **No se puede cultivar en medios axénicos**, aunque sí en modelos animales. El animal que presenta una mayor susceptibilidad a esta bacteria es el conejo. Esta incapacidad ha limitado notablemente los estudios experimentales.

iii) **Es** un microorganismo **exclusivamente parasitario para el ser humano**, ya que tiene una capacidad muy limitada para la biosíntesis de energía (incapacidad para sintetizar “de novo” cofactores, ácidos grasos o nucleótidos) lo que se asocia lógicamente con un gran número de transportadores capaces de obtener nutrientes (p. ej. aminoácidos como TpN32 para metionina o hidratos de carbono como MglABC para galactosa) y cationes (p. ej. TROMP1 para Zn o manganeso) del hospedador.

iv) La **velocidad de crecimiento** es inusualmente **lenta** (en torno a las 30-50 horas), unas 90 veces menor que la de bacterias clásicas como *E. coli*. Una de las razones de este hecho es la ausencia de enzimas del ciclo de Krebs y de la cadena transportadora de electrones, lo que limita la generación de ATP.

v) Se considera una bacteria **microaerofílica**, lo que se relaciona con la ausencia de genes que codifican para enzimas relacionadas con la detoxificación de radicales libres de oxígeno (p. ej. catalasa, peroxidasa o superóxido dismutasa).

vi) Es una bacteria con una **movilidad importante** relacionada con las proteínas responsables de la síntesis de filamentos y endoflagelos.

vii) Presenta un importante número de **factores de virulencia**, relacionados con porinas, moléculas de adhesión y proteínas relacionadas con la evasión de la respuesta inmune.

viii) En la membrana externa de *T. pallidum* **NO** se expresa **lipopolisacárido**, pero sí lípidos tipo **cardiolipina**, importantes en la respuesta inmunológica y en la patogenia de la enfermedad.

ix) La peculiar arquitectura celular de la membrana externa y su capacidad para adquirir moléculas del hospedador son responsables de la **evasión de la respuesta inmune del hospedador**.

x) Es muy **sensible a la desecación, a temperaturas elevadas y a desinfectantes**, por lo que rara vez se transmite por fómites.

xi) Puede **permanecer viable en plasma o sangre almacenado a 4 °C** lo que tiene importancia en la transmisión por transfusiones.

1.3.5. Patogenia general

La forma habitual de transmisión de *Treponema pallidum* subespecie *pallidum* es el **contacto directo** entre el paciente con infección cutánea o mucosa y el sujeto sano, habitualmente en **relaciones sexuales**. Otras vías importantes de transmisión son la **transplacentaria**, responsable de la sífilis congénita y mediante contacto con sangre (trasfusiones o compartiendo jeringuillas), forma denominada **syphilis d`emblée** (figura 7).

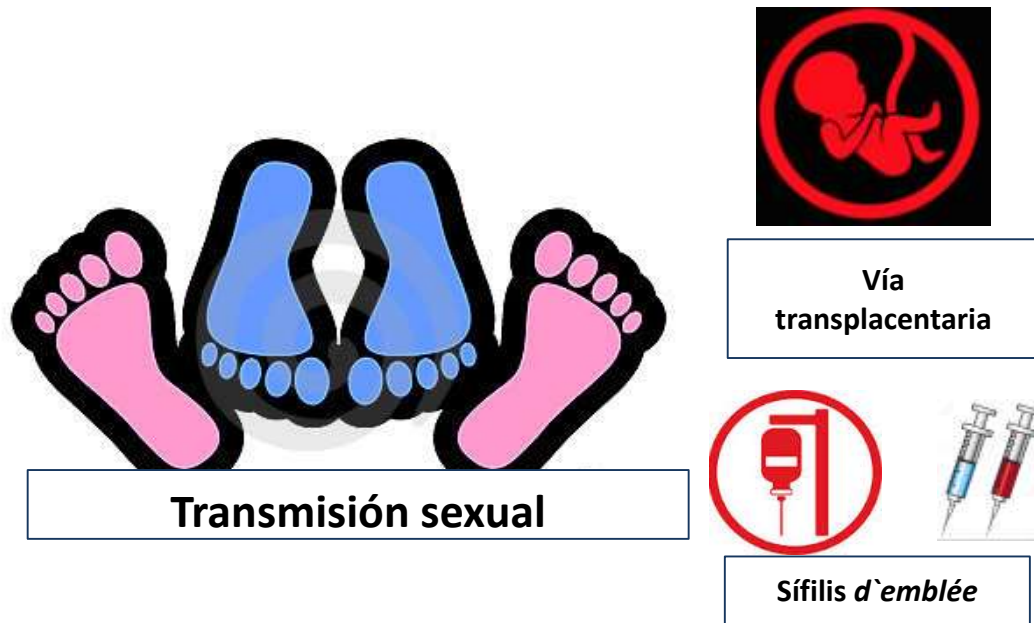


Figura 7. Formas de transmisión de la sífilis

En la forma venérea, puede establecerse una secuencia patogénica común que incluye los siguientes apartados:

1.3.5.1. Exposición e infección

Tras la exposición a *Treponema pallidum* subespecie *pallidum*, existe un periodo de incubación de 9 a 90 días en el que puede aparecer la infección. Dos aspectos de gran interés, comunes a muchas infecciones "crónicas" (p. ej. tuberculosis, fiebre Q) son: *i)* la *dosis infectante es muy baja*, en concreto en estudios experimentales en sífilis es de 50 microorganismos y *ii)* *no todos los sujetos expuestos desarrollan infección*, específicamente en la sífilis se ha observado que por término medio sólo un 30% de los contactos desarrollan infección. Los factores implicados en el desarrollo de la infección son desconocidos, aunque probablemente incluyan factores del microorganismo y del hospedador. En este sentido, se ha asociado la mayor

prevalencia de sífilis a determinados alelos del sistema HLA (p. ej. HLA-DRB1 en la población china).

1.3.5.2. Adhesión

Los fenómenos iniciales de la infección por *Treponema pallidum* subespecie *pallidum* tienen lugar tras el contacto del microorganismo con estructuras del hospedador presentes en microabrasiones (**figura 8**). Varias moléculas de *Treponema pallidum* (*Tp0155*, *Tp483*, *Tp0136* o *Tp01751*) están implicadas en este proceso inicial para la adhesión del microorganismo a elementos de la matriz extracelular como la fibronectina, laminina o fibrinógeno. Además, algunas de estas moléculas y otros componentes secretados por *T. pallidum* (p. ej. hialuronidasa) poseen la capacidad de hidrolizar algunos de los elementos de la matriz extracelular, facilitando el acceso a la dermis de la bacteria.

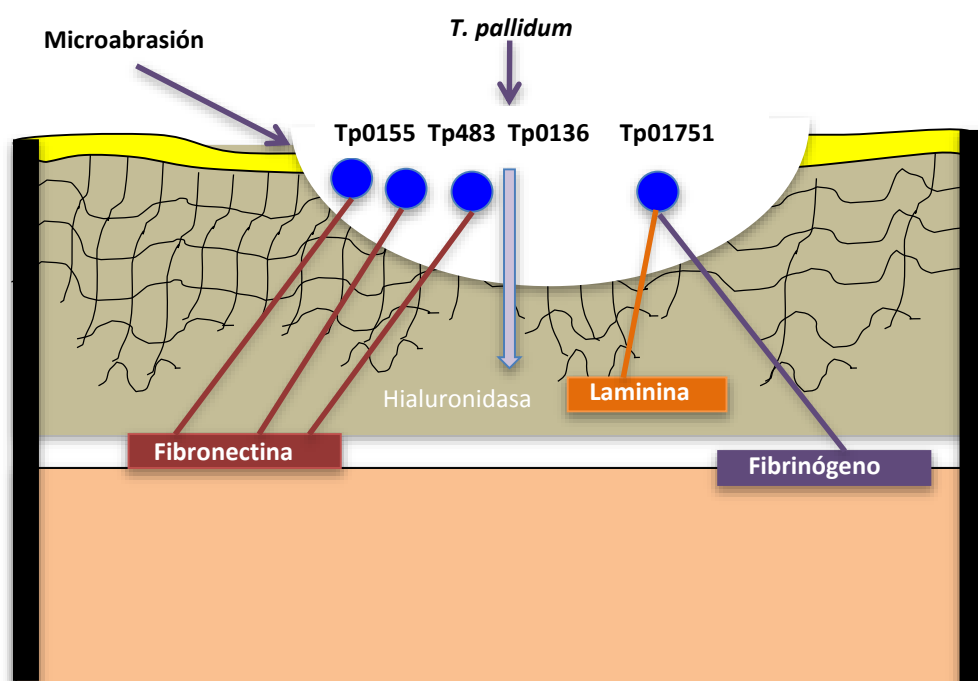


Figura 8: Adhesión de *T. pallidum* en piel y mucosas

1.3.5.3. Replicación y respuesta inicial

Debido al lento crecimiento de *T. pallidum* la bacteria tarda en duplicarse en la dermis y promueve una respuesta inflamatoria local, activando a las células endoteliales para que expresen moléculas de adhesión leucocitarias como ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina. Una de las proteínas mejor identificadas en este proceso es TpN47. La consecuencia es el reclutamiento de neutrófilos, monocitos y linfocitos al foco inflamatorio. También las células dendríticas desempeñan un papel importante en esta fase.

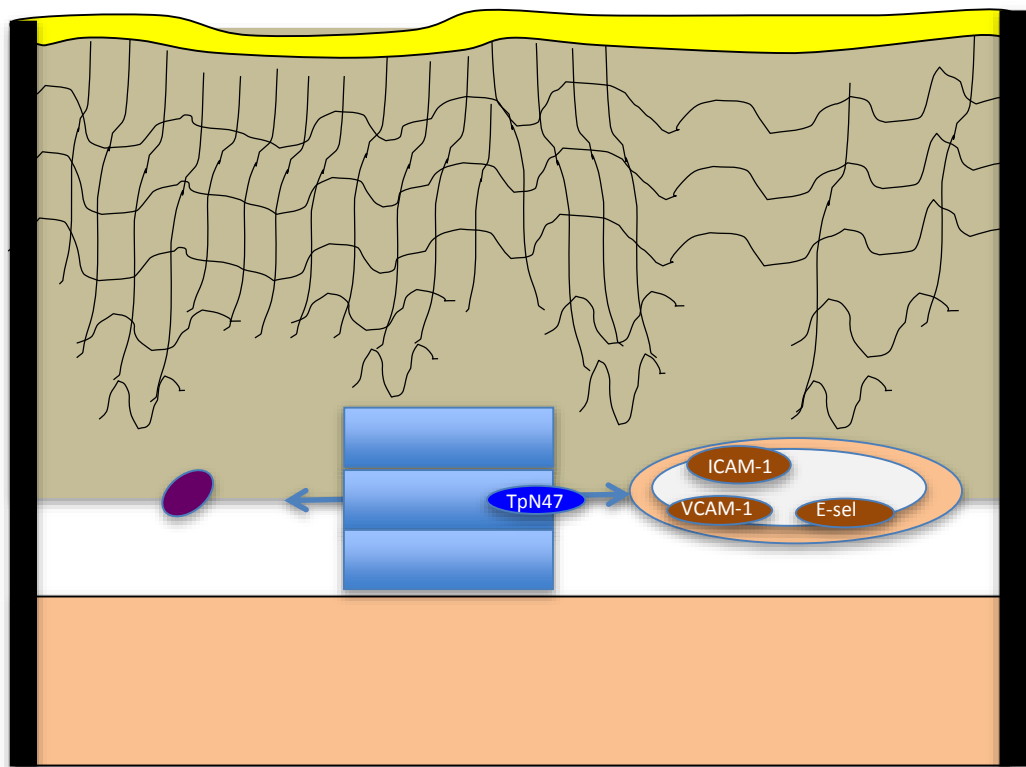


Figura 9: Replicación y fenómenos iniciales en la sífilis

Frente a estos mecanismos de agresión, el hospedador intenta limitar la infección mediante elementos de la inmunidad innata como las defensinas NP-1, NP-2 y NP-5 o las catelicidinas aunque, en general, esta respuesta es poco eficaz. La respuesta de las células presentadoras de antígenos (células dendríticas, macrófagos, células endoteliales) mediada por TLRs es peculiar ya que *T. pallidum* no posee

lipopolisacárido en su membrana. Sin embargo, otras proteínas como TpN17 y TpN48 son capaces de interactuar con TLR2, directamente o a través de CD14, induciendo una respuesta Th1. La consecuencia clínica es la aparición característica de la sífilis primaria en la que aparece una ulceración local (chancro) y una adenopatía locorregional que traduce la diseminación linfática. Los datos histopatológicos del chancro son particulares y se expresan en la **figura 10**.

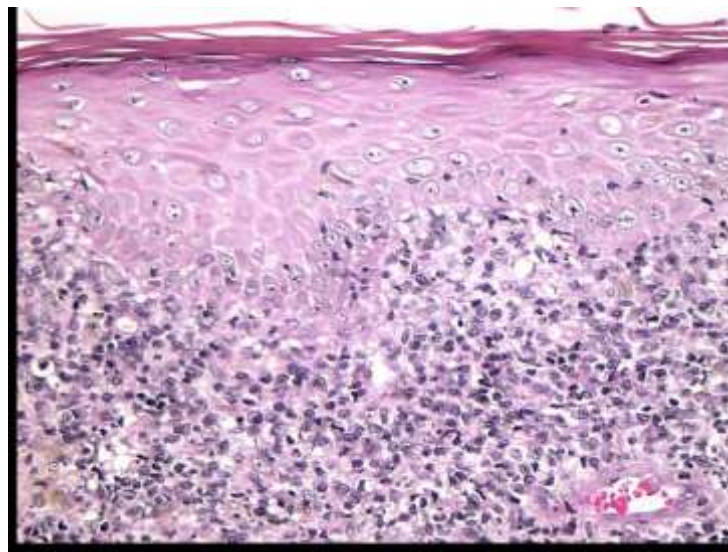


Figura 10. Histopatología de la sífilis primaria (ref 25)

Así, la *epidermis* muestra acantosis en el borde de la lesión y se adelgaza hacia el centro, existe engrosamiento y proliferación de las *células endoteliales* de los vasos (sin datos de vasculitis) e infiltración por *macrófagos* y *linfocitos* con un número variable de células plasmáticas en la dermis, con formación de manguitos perivasculares.

1.3.5.4. Diseminación y respuesta tardía

T. pallidum accede al torrente sanguíneo por dos mecanismos principales, la movilidad de la bacteria y la liberación de colagenasas como MMP-1. La penetración en los capilares se produce principalmente a través de las uniones densas de las células endoteliales, aunque también puede usar la vía transendotelial.

La respuesta inmune a *Treponema pallidum* tiene un componente humoral y otro celular (**figura 11**). Los anticuerpos generados son de dos tipos: “no treponémicos” dirigidos frente a fosfolípidos y “treponémicos” dirigidos frente a polipéptidos (principalmente TpN17 y TpN47). Estos anticuerpos son capaces de inmovilizar y neutralizar los treponemas así como de promover la opsonización, siendo fagocitados y destruidos por los macrófagos. También se han encontrado en las lesiones tardías otras células inmunes como linfocitos citotóxicos y linfocitos CD4 Th-17, aunque se interpreta como una respuesta ineficaz. A medida que progresa la infección se produce un cambio en la respuesta de los linfocitos colaboradores, inducida por la liberación por los macrófagos de IL-10 y TGFβ en respuesta a la proteína TpF1. Estas citocinas promueven la diferenciación de linfocitos Treg (CD4+CD25+FoxP3) que permiten la persistencia de *T. pallidum* en el hospedador.

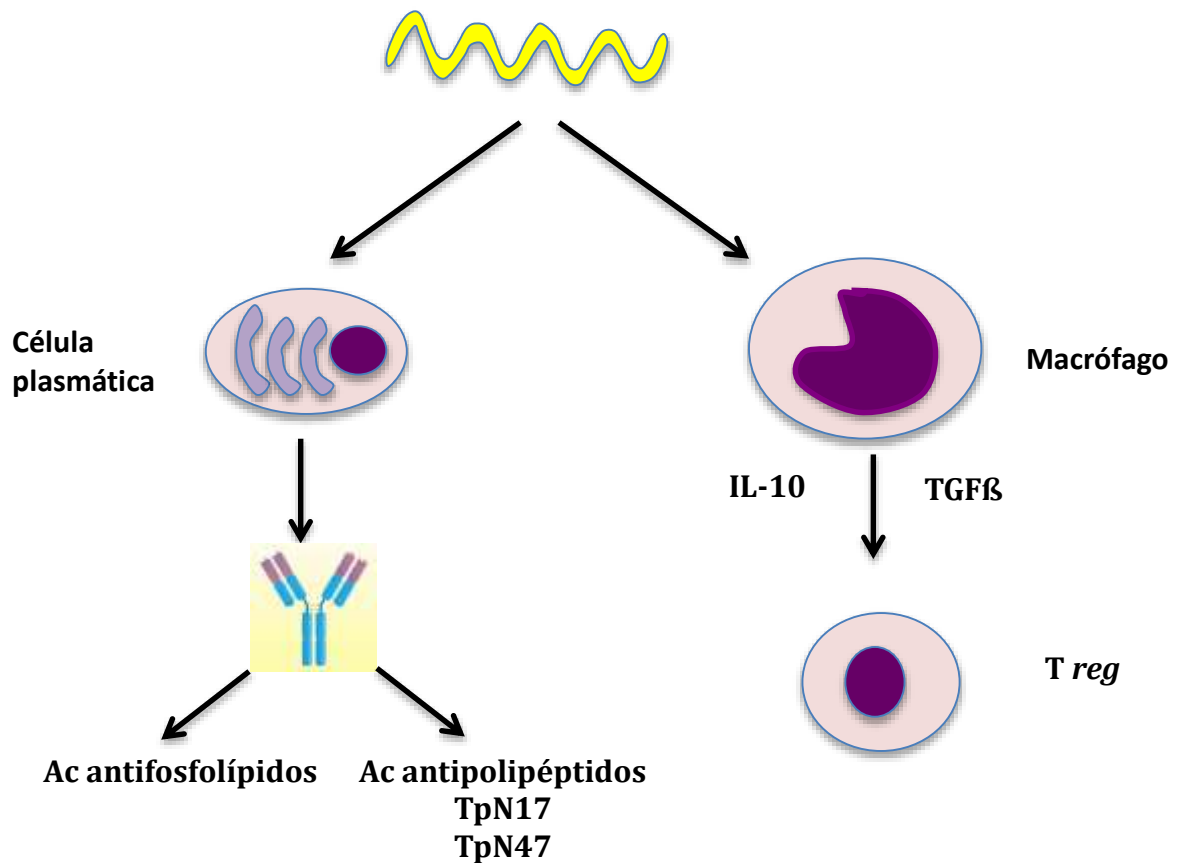


Figura 11. Respuesta inmune a *T. pallidum*

La **persistencia de *Treponema pallidum*** en el hospedador se debe a múltiples factores: *i*) la persistencia en localizaciones inmunológicamente “privilegiadas” como el sistema nervioso central, el ojo o la placenta, *ii*) la capacidad de *T. pallidum* para adquirir hierro de sus proteínas transportadoras (transferrina y lactoferrina), *iii*) la inducción de una respuesta *Treg* mencionada previamente y *iv*) la variación de fase de proteínas de la superficie bacteriana, específicamente TprK que permite la evasión por un mecanismo similar a los cambios de VSG en *Trypanosoma brucei* (figura 12).

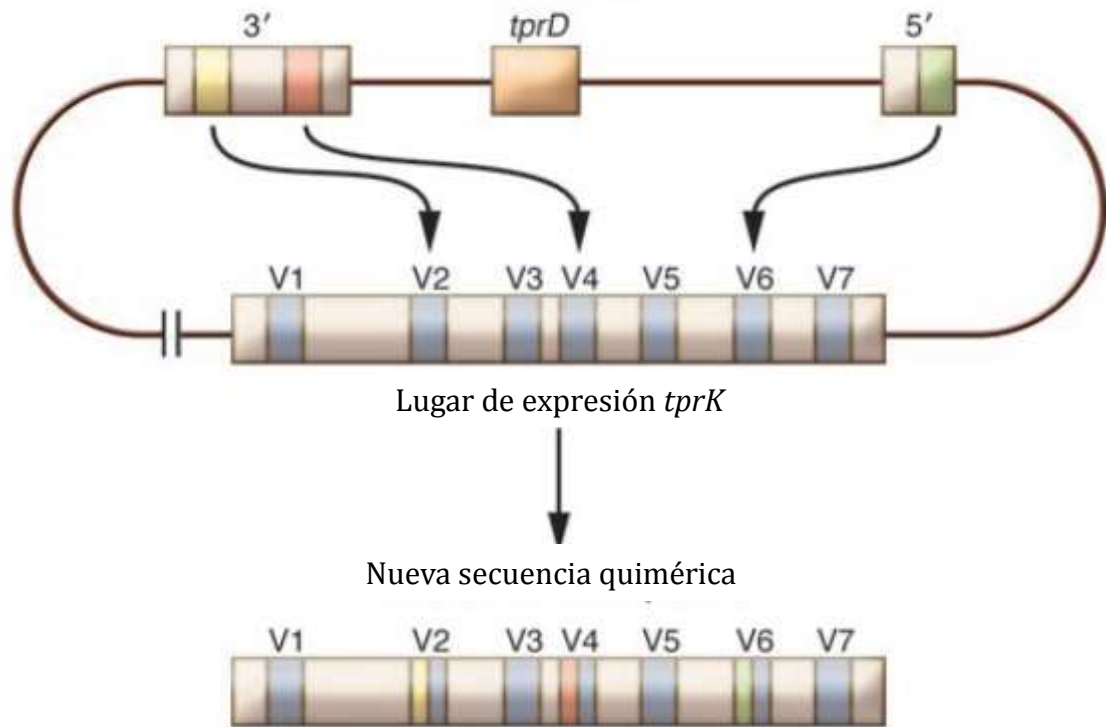


Figura 12: Variación antigénica de *TprK*

1.4. Epidemiología

Existe una información fragmentaria acerca de la epidemiología de la sífilis en España y muy escasa información sobre esta entidad en Canarias.

1.4.1. Sífilis en España

En los últimos 25 años se han publicado varias series acerca de la prevalencia o incidencia de la sífilis en España que incluyen a diferentes grupos de personas. En unos casos se trata de población general (29) mientras que en otros se comunican los datos desde ámbitos de estudio diferentes como consultas especializadas (30), hospitales (31,32) o prisiones (33). Por otro lado, en algunos estudios se incluyen exclusivamente inmigrantes (34,35,36,37,38,39), de diferentes orígenes, y en otros no se tiene en cuenta este dato. Además existen estudios en grupos especiales de población como gestantes (40,41,42), en personas con potencial riesgo de adquisición como usuarios de drogas por vía parenteral (43), prostitutas (44), homosexuales masculinos (45,46,47,48,49,50,51,52,53) o con otras enfermedades como infección por VIH (54) o nefropatías (55).

Además, la interpretación de los resultados obtenidos está dificultada por la coexistencia de factores (p. ej. gestación e inmigración, prácticas homosexuales y VIH). Finalmente, las diversas series difieren de acuerdo con el año de realización.

Un documento de especial interés es el publicado por el Instituto de Salud Carlos III acerca de las Enfermedades de Declaración Obligatoria (29).

En la **tabla 2** se resumen los principales datos de interés de los estudios mencionados.

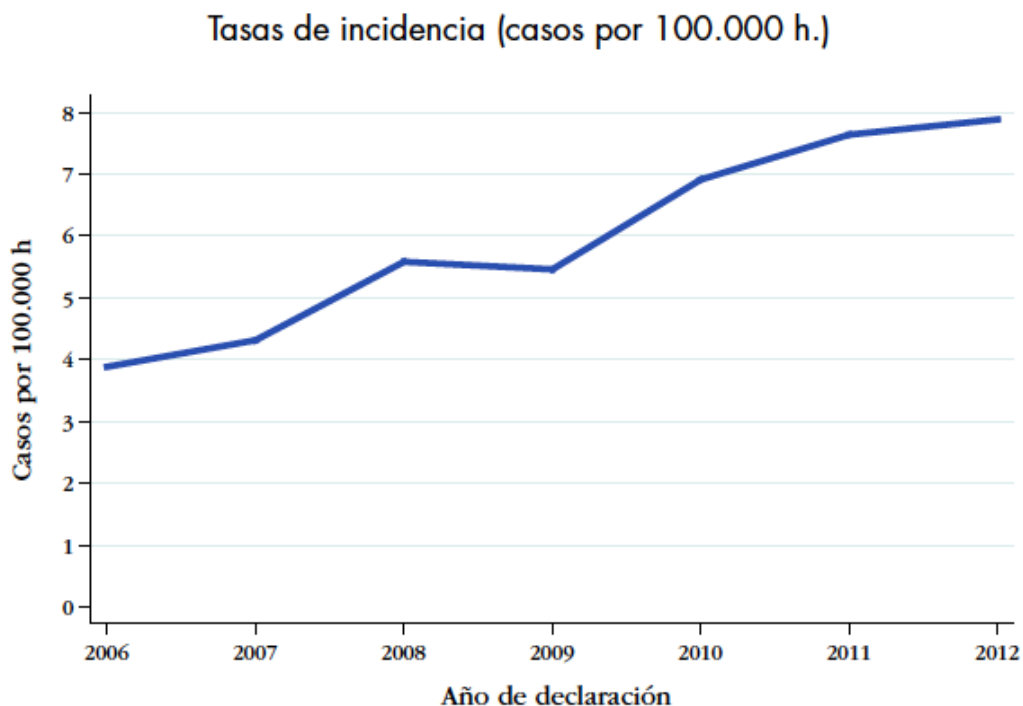
Ref	Año	Comunidad	Número	Ámbito	Sexo	Prevalencia
29	2003	Nacional	-	Enfermedad de declaración obligatoria	-	2,5/100.000 hab
30	1982-1988	Castilla/León (Valladolid)	5.076	Centro especializado	V: 527 M: 273	V: 15,3% M: 16,8%
31	1997-2006	Nacional	9.556	Hospital	V: 5.988 M: 3.563	Global 2,3/100.000 hab V: 2,98/100.000 hab M: 1,71/100.000 hab
32	1998-2011	Aragón (Zaragoza)	1.834	Hospital 26% VIH +	V: 1043 M: 791	Global: 30,4%
33	2006-2007	Nacional	60.600	Prisiones 47% Autóctonos	V: 85/94 M: 9/94	Global: 0,7-0,9/1.000 internos
34	1992-2009	Madrid	371	Inmigrantes adultos 100% VIH +	V: 60,4% M: 39,6%	Global: 26,7%
35	2001-2005	Cataluña (Barcelona)	3.132	Inmigrantes adultos 1,2% VIH +	V: 58% M: 42%	Global: 4,5%
36	2004-2013	Andalucía (Almería)	2.426	Inmigrantes adultos	V: 83,7% M: 16,3%	Global: 4,49%
37	2000-2009	Madrid	700	Inmigrantes adultos 317 Subsaharianos 383 Latinoamericanos	V: 55,1% M: 44,9%	Subsaharianos: 2,3% Latinoamericanos: 1,4%
38	2007-2011	Salamanca	373	Inmigrantes (niños)	V: 53,4% M: 46,6%	Global: 1,5%
39	2012-2014	Alicante	180	Inmigrantes Latinoamericanos	V: 31,7% M: 68,3%	Global: 4,7%
40	2007-2008	Andalucía (Granada)	4.171	Gestantes Autóctonas: 91,6% Inmigrantes: 8,4%	M	Autóctonas: 0,07% Inmigrantes: 3,5%
41	2002-2010	Madrid	85.806	Gestantes Autóctonas: 7,4% Inmigrantes: 92,6%	M	Global: 0,11%
42	2007-2010	Madrid	8.012	Gestantes Autóctonas Inmigrantes: 34,2%	M	Autóctonas: 0,3% Inmigrantes: 0,8%
43	1987-1990	Cataluña	386	UDVP 68% VIH	-	Global: 4,7%
44	-	Nacional	1.668	Prostitutas	M	Global: 30,59%
45	2002-2004	Madrid	4.241	Homosexuales VIH: 4,7-6%	V	Global: 1,43-3,09%
46	2002-2003	Cataluña (Barcelona)	102	Homosexuales VIH: 34%	V	-
47	2002-2005	Madrid	729	Homosexuales VIH :100%	V	Global: 1,8%
48	2008-2012	Madrid	2.094	Homosexuales VIH: 100% Autóctonos: 70,6%	V	Global: 3,1-10,4%
49	2007-2012	Andalucía (Málaga)	167	Homosexuales VIH: 100%	V	Global: 1,2-7,8%
50	2005-2013	Baleares	161	Homosexuales VIH: 74,5%	V	Global: 34,3%
54	2000-2006	Valenciana (Valencia)	10.850	VIH Homosexuales 19%	V	Global: 2,4%
55	2007-2011	Canarias (G. Canaria)	500	Nefropatía diabética	V: 297 M: 203	V: 1% M: 0,98%

Tabla 2: Epidemiología de la sífilis en España

El análisis de los datos presentados permite realizar algunas generalizaciones:

i) La sífilis es una *enfermedad poco declarada* en España. Así, parece poco razonable que el número de casos declarados (**29**) sea prácticamente igual a los casos de diagnóstico hospitalario (**31**).

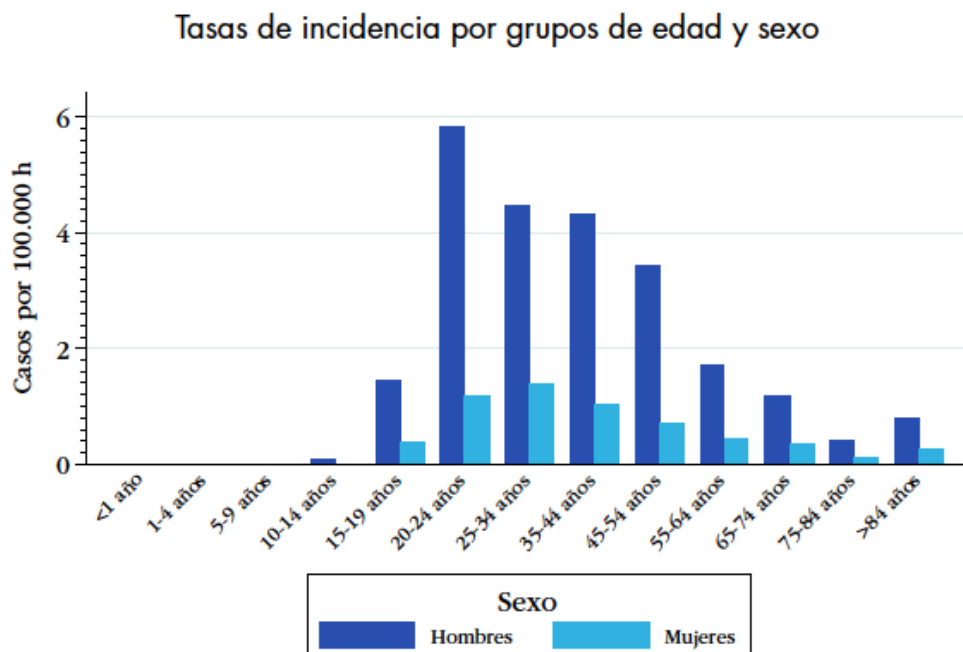
ii) Hasta finales del siglo XX la sífilis era una enfermedad cuya prevalencia era estable e incluso presentaba una tendencia al descenso. Sin embargo, desde entonces ha presentado, en todas las series mencionadas, un *aumento muy notable*. Este dato se ejemplifica claramente en los datos del sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria como se muestra en la **figura 13**.



Fuente: Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO)

Figura 13: Evolución de la sífilis en España

iii) Existe un predominio de casos en varones y la franja de edades más frecuente es entre los 21 y 35 años (**figura 14**).



Fuente: Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO)

Figura 14: Distribución de casos de sífilis por edad y sexo

iv) En las diversas series la prevalencia de sífilis es *mayor en inmigrantes*, principalmente latinoamericanos y del Este de Europa (**34,35,36,37,38,39**).

v) Como es lógico, la prevalencia de sífilis es mayor en *UDVP, prostitutas y personas ingresadas en prisión*, tanto autóctonas como inmigrantes.

vi) Uno de los grupos principales en los que ha aumentado la sífilis de forma notable es el de *varones que mantienen sexo con varones*, como se muestra en la **figura 15 (48)**.

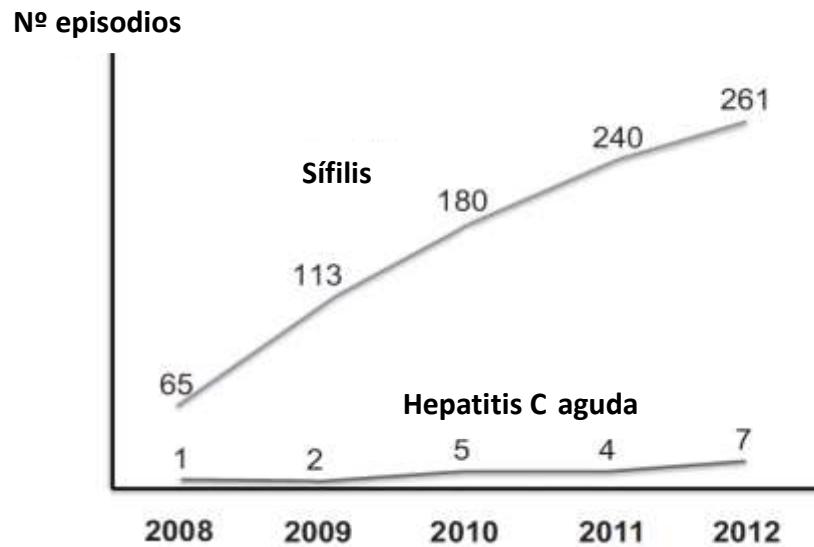
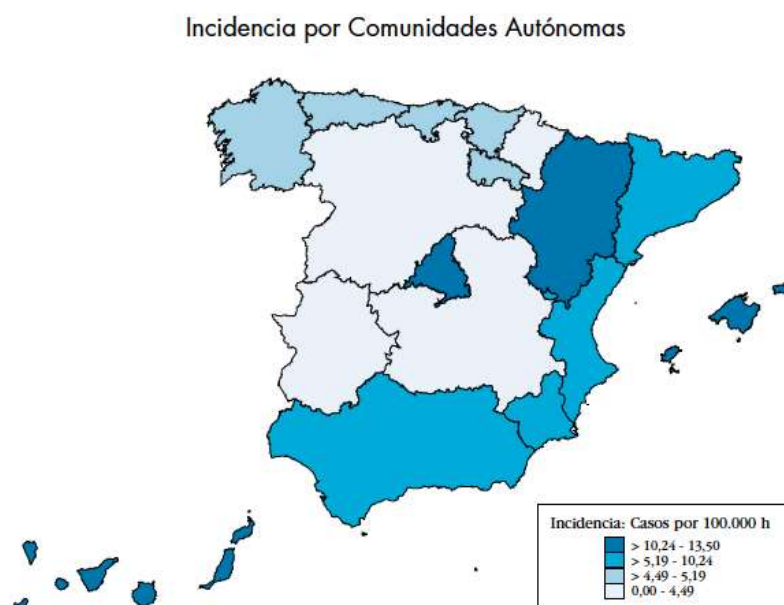


Figura 15: Evolución de los casos de sífilis en Madrid (VSV)

1.4.2. Sífilis en Canarias

La Comunidad Autónoma Canaria es, según los datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológico la tercera que presenta más casos de sífilis en España (**figura 16**), con una incidencia de 10,98 casos por 100.000 habitantes, por detrás de Baleares y Madrid.



Fuente: Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO)

Figura 16: Incidencia de sífilis en las Comunidades Autónomas

Sin embargo, las publicaciones acerca de la incidencia, prevalencia o características clínicas de la sífilis en Canarias son muy escasas y, la mayor parte, proceden de Gran Canaria (55).

1.5. Manifestaciones clínicas

1.5.1. Historia natural

Su historia natural se divide clásicamente en tres periodos (**fig. 17**) con manifestaciones cutáneo-mucosas y sistémicas muy variadas (“la gran simuladora”). Entre estos periodos ocurren intervalos asintomáticos -de latencia- en los que sólo es posible el diagnóstico de laboratorio.

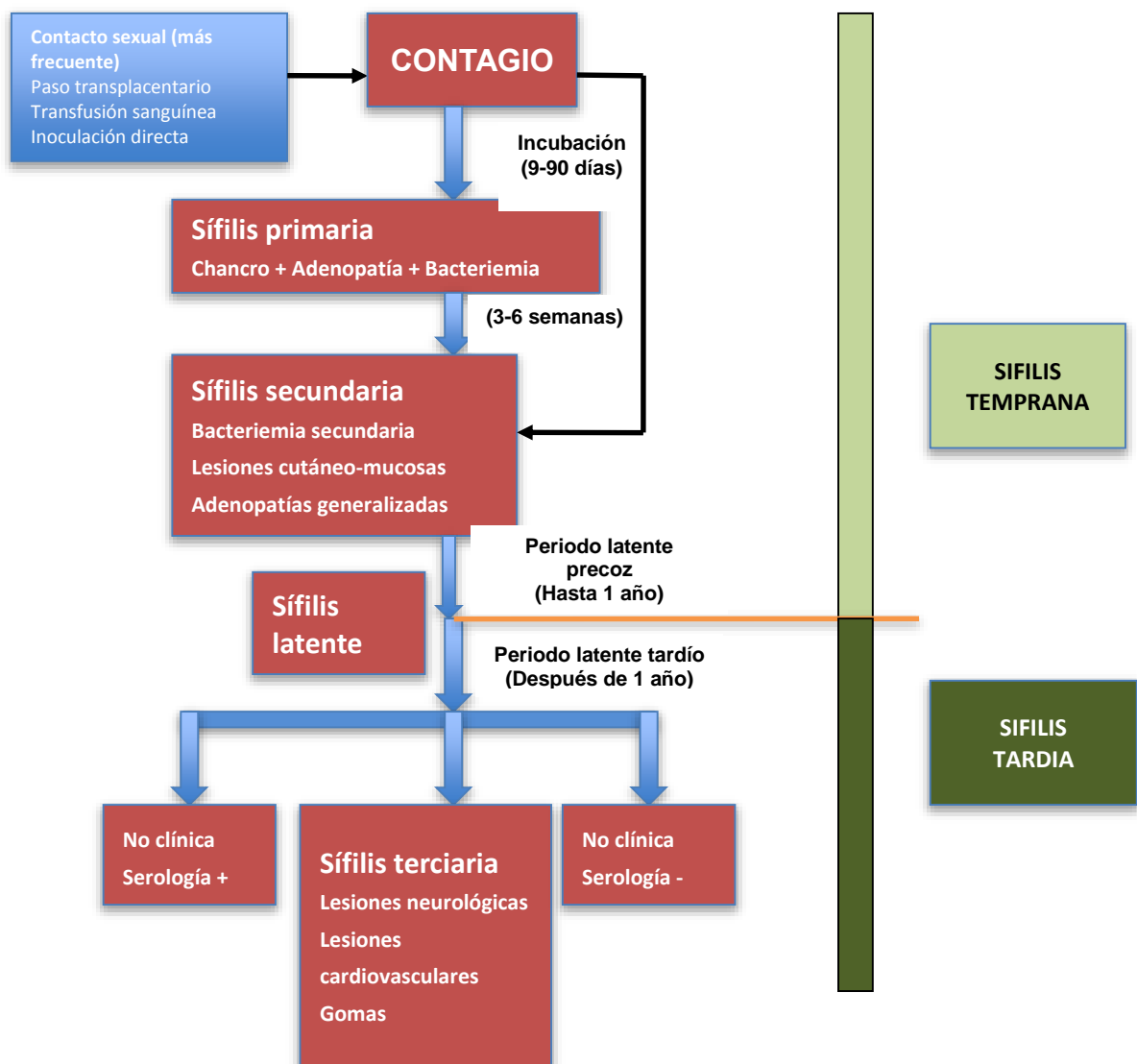


Figura 17: Historia natural de la sífilis

1.5.2. Sífilis primaria

Los dos datos característicos de la sífilis primaria son la *úlcer*a o *chancro de inoculación* y la *adenopatía regional* (**fig. 18a**) (56). El clásico chancro hunteriano es una lesión única, redonda u oval, con márgenes indurados y una base de tacto cartilaginoso, con un color ajamonado, que aparece en región genital (**fig. 18b**) acompañado de una adenopatía regional sin características inflamatorias (**fig. 18c**).

No todos los chancros de inoculación poseen las mismas características (de hecho sólo un tercio de los casos lo cumplen), pudiendo ser múltiples, superficiales, extensos o de bordes irregulares (**fig. 19a-d**). Además de las áreas genitales, el chancro de inoculación puede aparecer en región anal (**fig. 19e**), cavidad oral (**fig. 19f**), dedos, mamas o cualquier superficie expuesta al contacto sexual.

El diagnóstico diferencial en la región genital debe realizarse con otras lesiones indoloras (**tabla 3**). En otras localizaciones se incrementan las posibilidades diagnósticas.

	Linfogranuloma venéreo	Granuloma inguinal	Sífilis primaria
Agente causal	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Klebsiella granulomatis</i>	<i>Treponema pallidum</i>
Distribución geográfica	África, India, Sudamérica y el Caribe	Mundial excepto Europa y Norteamérica	Cosmopolita
Incubación	1-2 semanas	1-4 semanas	2-4 semanas
Lesión inicial	Pápula	Pápula	Pápula
Nº lesiones	Única	Única (rara vez múltiple)	Única (rara vez múltiple)
Úlcera	Superficial y transitoria	Nítida o irregular Fondo carnoso y friable	Nítida, regular de fondo limpio y borde indurado (chancro duro)
Dolor	No habitualmente	No habitualmente	No
Adenopatía inguinal	MÚLTIPLES, dolorosas, unilaterales ("signo de la cuerda") y fistulosas	NO	UNICA, no dolorosa ni supurativa

Tabla 3: Diagnóstico diferencial de úlcera genital indolora



Figura 18: Chancro hunteriano



Figura 19: Otras formas de chancro luético

1.5.3. Sífilis secundaria

La sífilis secundaria, el período más contagioso, es el resultado de la diseminación hematológica y linfática de los treponemas y cursa con una clínica muy variada que incluye síntomas cutáneo-mucosos (sífilides) (**fig. 20**) y sistémicos (afectación del estado general, adenopatías generalizadas, conjuntivitis (**fig. 21**), hepatitis, esplenomegalia, nefritis, meningitis,...). Las manifestaciones cutáneas más frecuentes y evocadoras consisten en erupciones eritematosas generalizadas y simétricas de tipo maculoso -roséola sífilítica-, papuloso o papuloescamoso (**fig. 20**), que típicamente afectan a palmas y plantas (**fig. 20**). En mucosa orolabial y lingual se producen placas grisáceas, erosivas, rágades y lesiones aftoides, indoloras, muy contagiosas. Otras manifestaciones comunes son los condilomas planos (condiloma lata) (**fig. 21**) en piel genital- que deben diferenciarse de los condilomas acuminados por papilomavirus- y la alopecia de aspecto “apolillado” (**57**) (**fig. 21**).

Una forma peculiar, frecuentemente asociada a la infección por VIH es la “sífilis maligna” (**58,59,60**).

La sífilis secundaria se resuelve sin tratamiento en 1-3 meses, con reactivaciones de frecuencia, intensidad y contagiosidad decrecientes, intercaladas con períodos asintomáticos (de latencia).



Figura 20: Exantema en la sífilis secundaria



Figura 21: Otras manifestaciones de la sífilis secundaria



Figura 22: Sífilis maligna

1.5.4. Sífilis terciaria

Sin tratamiento, la tercera parte de los pacientes desarrollan, años después, manifestaciones del periodo terciario: sífilis terciaria benigna (gomas en piel, hígado y huesos), sífilis cardiovascular (aortitis sífilítica) y neurosífilis.

1.5.4.1. Neurosífilis

Esta forma es una de las más graves de sífilis, afectando en la era pre-antibiótica, a un 10% de los varones y a un 5% de las mujeres (61). Los criterios diagnósticos se incluyen en la **tabla 4**. Es posible el diagnóstico de neurosífilis en pacientes asintomáticos mediante punción lumbar, aunque como en el paciente inmunocompetente no se recomienda esta técnica, este diagnóstico presenta escasa relevancia clínica.

Criterios para el diagnóstico de neurosífilis

Detección en suero de FTA o MHA-TP positivo

Detección en LCR de VDRL

Pleocitosis (> 5 leucocitos/ μ L) en LCR asociado o no a hiperproteíorraquia

Tabla 4. Criterios de neurosífilis

Las tres formas principales de neurosífilis son la afectación meningovascular, la lesión parenquimatosa y la *tabes dorsalis*. La *sífilis meningovascular* aparece característicamente entre 5-12 años después de la infección inicial (aunque en ocasiones aparece en el primer año). Su manifestación característica es un accidente cerebrovascular agudo, principalmente en el territorio de la arteria cerebral media comúnmente, aunque cualquier territorio vascular puede resultar afectado por la endarteritis, incluyendo los vasos que irrigan la médula espinal. Por ello, se sugiere descartar esta enfermedad en pacientes jóvenes con ictus y si éste aparece en una persona con factores de riesgo de ETS. La *neurosífilis parenquimatosa* es la causa de una forma particular de demencia conocida como parálisis general progresiva. También en el periodo preantibiótico, esta forma era muy frecuente, afectando hasta al 10% de los pacientes ingresados en psiquiátricos. Las manifestaciones clínicas iniciales incluyen irritabilidad, pérdida de memoria, cambios de personalidad e insomnio, que progresan hacia un cuadro de demencia en años. La *tabes dorsalis* es un cuadro actualmente infrecuente, que aparecía en la época preantibiótica de forma tardía. Se caracteriza por dolores lancinantes, pérdida de la sensibilidad vibratoria y propioceptiva, con disminución de los reflejos osteotendinosos, parestesias y aparición de signos clásicos como la pupila de Argyll-Robertson o la articulación de Charcot. También son frecuentes otras alteraciones vegetativas vesicales o intestinales.

1.5.4.2. Sífilis cardiovascular

Las manifestaciones características de la afectación vascular en la sífilis terciaria son la presencia de aneurismas de la aorta proximal e insuficiencia valvular aórtica (62). Los varones presentan estas alteraciones con una mayor frecuencia. Debido al

engrosamiento de la pared arterial, es muy infrecuente que se produzca la disección de los aneurismas.

1.5.4.3. Otras manifestaciones

Además de las mencionadas en apartados anteriores, en la sífilis terciaria pueden aparecer múltiples manifestaciones, entre otras osteoarticulares (**63,64,65**), oculares (**66,67**), ganglionares (**68**) o digestivas (**69**).

1.5.5. Situaciones especiales

1.5.5.1. Sífilis congénita

La sífilis congénita es una entidad que se diagnostica cada vez con menor frecuencia (**70**) aunque siempre debe tenerse en cuenta en presencia de algunas características clínicas como las que se indican en la **tabla 5**.

Signo físico	Aparición	Frecuencia
Exantema	Inicial	Frecuente
Pseudoparálisis de Parrot	Inicial	Rara
Rinitis	Inicial	Rara
Pénfigo	Inicial	Rara
Signo de Higoumenakis	Tardío	Frecuente
Dientes de Hutchinson	Tardío	Frecuente
Molares de Mulberry	Tardío	Frecuente
Nariz "en silla de montar"	Tardío	Frecuente
Articulaciones de Clutton	Tardío	Rara

Tabla 5: Signos característicos de la sífilis congénita (modificada de ref. 7)

1.5.5.2. Sífilis y VIH

Existe una abundante información bibliográfica acerca de la relación entre la infección por VIH y la sífilis (**71,72,73,74,75,76**). Los principales datos de interés son:

i) La sífilis es **más frecuente** en los pacientes infectados por VIH, especialmente entre varones homosexuales.

ii) Las **manifestaciones clínicas** de la sífilis en personas seropositivas son, en general, similares a las de las personas no coinfectadas, aunque en este colectivo se han descrito con mayor frecuencia formas atípicas o más agresivas.

iii) La **sobreinfección luética** en pacientes con infección por VIH puede ocasionar un **aumento transitorio de la carga viral y un descenso de las cifras de CD4**.

iv) La coinfección por VIH se relaciona con una mayor incidencia de **manifestaciones neurológicas** de la sífilis.

v) En pacientes con infección por VIH avanzada (< 200 células T CD4/ μ L), el **aclaramiento de *T. pallidum* del sistema nervioso central es más lento**, lo que se traduce en una tardía normalización de VDRL en el líquido cefalorraquídeo.

vi) La **realización de una punción lumbar** en pacientes coinfectados por *T. pallidum* y VIH incluye las mismas indicaciones que en el mono infectado, y en sífilis latente tardía o de duración indeterminada si los títulos de RPR son iguales o mayores a 1:32.

vii) Las **pruebas diagnósticas** aportan resultados similares en los pacientes coinfectados o mono infectados.

viii) El **esquema terapéutico** en los pacientes coinfectados es similar al de los no coinfectados, aunque la evidencia científica es menor.

ix) El **descenso de los títulos de RPR** tras el tratamiento en coinfectados es más lento.

1.6. Diagnóstico

T. pallidum no se puede cultivar y, aunque no es de uso habitual, su visualización directa con microscopio de campo oscuro puede ser la única prueba fiable al inicio de la infección. Se dispone de técnicas inmunohistoquímicas que permiten detectar esta bacteria en biopsias tisulares, aunque son poco específicas en localizaciones en las que existen de forma natural treponemas no venéreos (p. ej. la cavidad oral).

El *diagnóstico* se basa principalmente en la serología, existiendo una abundante información bibliográfica al respecto (**77,78,79,80,81,82**). Teniendo en cuenta que este aspecto constituye uno de los objetivos de este Proyecto Doctoral, únicamente se indicarán en este apartado los aspectos generales del inmunodiagnóstico.

i) Todas las técnicas serológicas se basan en el mismo **principio** que consiste en enfrentar el suero del paciente con antígenos concretos, evaluando la presencia de anticuerpos por técnicas diferentes (**tabla 6**).

Anticuerpos	Antígenos	Detección
Reagínicos	Cardiolipina/Lecitina/Colesterol	Floculación RPR VDRL
Treponémicos	<i>T. pallidum</i> intacto	Fluorescencia FTA-ABS
	<i>T. pallidum</i> sonicado	Hemaglutinación TPHA

Tabla 6: Técnicas serológicas clásicas para el diagnóstico de sífilis

ii) Los dos **grupos de técnicas** empleadas se clasifican en: “no treponémicas o reagínicas” que detectan componentes lipídicos y “treponémicas” que evalúan anticuerpos frente a antígenos específicos.

iii) La **cinética de aparición** de anticuerpos se indica en la **figura 23**.

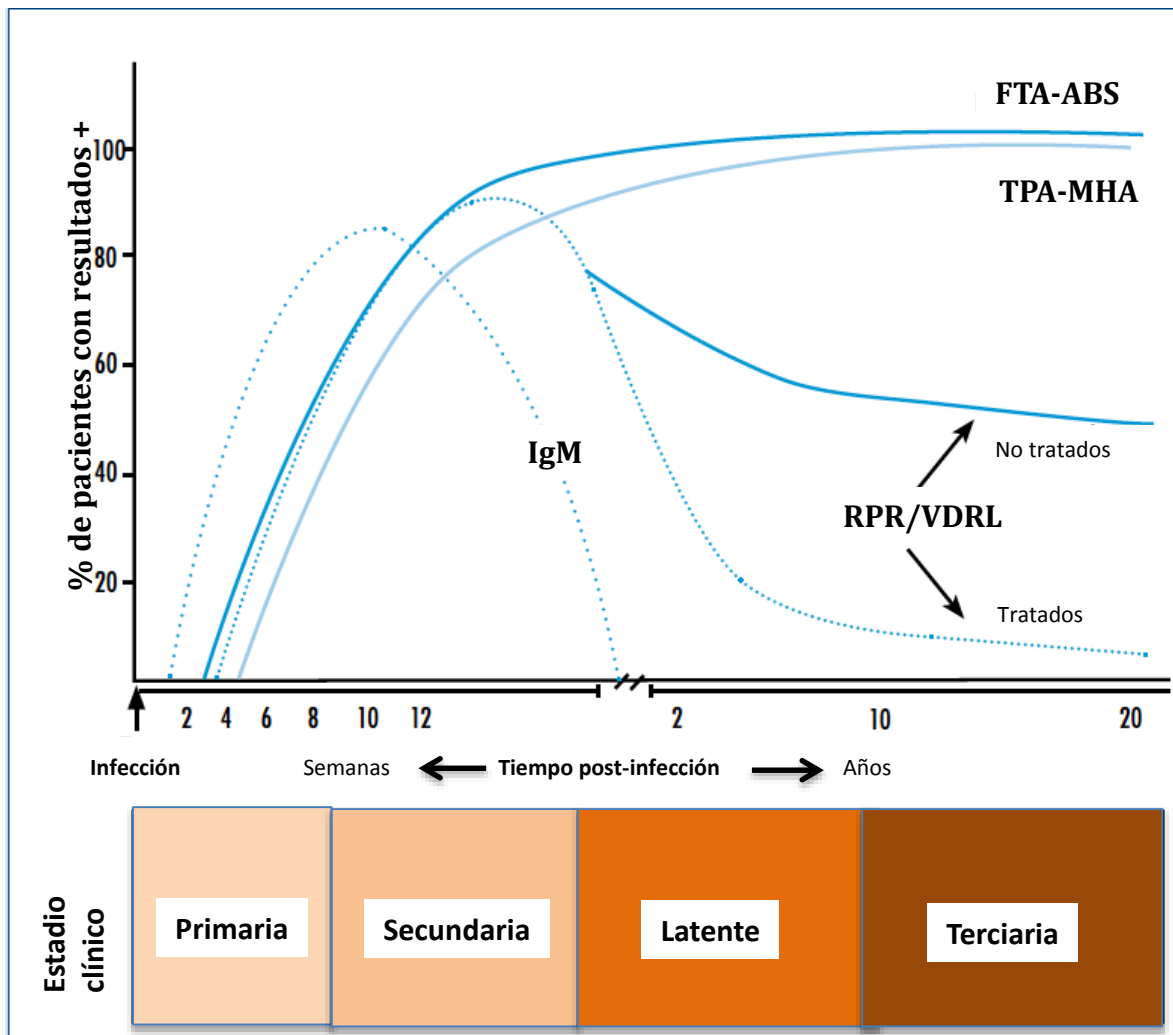


Figura 23: Cinética de anticuerpos en pacientes con sífilis

iv) Las dos **pruebas reagínicas principales (VDRL y RPR)** se usan para cribado. Su sensibilidad es de un 80% en sífilis primaria y un 100% en la sífilis secundaria. La especificidad es menor que la de las treponémicas, pudiendo haber falsos positivos en

diversas situaciones (enfermedades autoinmunes, fármacos intravenosos, tuberculosis, vacunaciones, embarazo, virosis crónicas y otras treponematosis).

v) Las **pruebas reagínicas (VDRL y RPR)** se usan en el seguimiento de los pacientes tratados, ya que tras un tratamiento correcto se negativizan en el primer año.

vi) Dentro de las pruebas reagínicas, se emplea habitualmente **RPR en suero** y **VDRL en líquido cefalorraquídeo**.

vii) En presencia de altos títulos de anticuerpos (p. ej. sífilis secundaria), no es inhabitual la presencia de pruebas reagínicas negativas (**fenómeno prozona**).

viii) Las principales **pruebas treponémicas** empleadas hasta hace poco han sido **FTA-ABS** y **MHA-TP**.

ix) Las **pruebas treponémicas** se positivizan antes que las reagínicas y **persisten positivas de forma indefinida**.

1.7. Tratamiento y prevención

El *tratamiento* recomendado en todos los estadios parece bien establecido en la actualidad (**83,84,85**) y se indica en la **tabla 7**.

Estadio	Elección	Evidencia	Alternativa/s	Evidencia	Seguimiento
Precoz (primaria o secundaria)	Penicilina benzatina 2,4 MU via IM (1 dosis)	A	Doxiciclina 100 mg/12 h x 14 días via oral	B	Clínico y serológico a los 6 y 12 meses
			Ceftriaxona 1-2 g x 14 días via IM	B	
			Azitromicina 2 g dosis única	A	
Precoz (latente)	Penicilina benzatina 2,4 MU via IM (1 dosis)	A	-		Clínico y serológico a los 6, 12 y 24 meses
Tardía (latente y terciaria excepto neurosífilis)	Penicilina benzatina 2,4 MU via IM 3 dosis, una cada semana	C	Doxiciclina 100 mg/12 h x 28 días via oral		
Neurosífilis	Penicilina acuosa 18-24 MU/día divididas en 6 dosis o en perfusión continua x 14 días	C	Penicilina procaína 2,4 MU/día más probenecid 500 mg por vía oral 4 veces al día x 14 días Ceftriaxona 2 g al día por via IM o IV x 14 días		Repetir punción lumbar cada 6 meses hasta que desaparezca la pleocitosis

Tabla 7: Tratamiento de la sífilis

En los pacientes alérgicos a betalactámicos se ha recomendado el uso de azitromicina, aunque en los últimos años se han detectado resistencias que limitan su empleo (**86,87,88,89,90,91**).

Un aspecto de interés, que debe ser indicado al paciente es la posibilidad de aparición de una reacción de Jarisch-Herxheimer tras la administración de penicilina (**92,93**), que no debe ser confundida con una reacción alérgica.

Las medidas de prevención de la sífilis son similares a las de otras infecciones de transmisión sexual (**94**).

OBJETIVOS

II. OBJETIVOS

El **Objetivo Principal** de éste estudio fue la evaluación de las características clínicas y epidemiológicas de la sífilis en nuestro medio así como evaluar la utilidad de nuevas herramientas microbiológicas en el diagnóstico de la enfermedad y en el conocimiento de su patogenia.

Los **objetivos específicos** fueron:

- Analizar las características clínicas de los pacientes con diagnóstico microbiológico de sífilis en el área Sur de Gran Canaria en los últimos años.
- Estudiar la seroprevalencia de sífilis en la población autóctona global y en la población inmigrante, y específicamente en la población infectada por VIH en nuestro entorno.
- Conocer la frecuencia de episodios de reinfección o recidiva de sífilis en los pacientes con un diagnóstico previo.
- Analizar la prevalencia de otras enfermedades de transmisión sexual en los pacientes afectados por sífilis.
- Comparar las ventajas e inconvenientes del uso de un nuevo algoritmo diagnóstico respecto a las técnicas de inmunodiagnóstico utilizadas tradicionalmente.
- Evaluar el rendimiento de las técnicas de biología molecular en el diagnóstico de sífilis y su utilidad para ampliar el conocimiento de las características patogénicas de *Treponema pallidum* en Canarias.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

Objetivo 1: Características clínicas de la sífilis en Gran Canaria

Se revisaron las **historias clínicas** de 643 pacientes con diagnóstico microbiológico de sífilis, en distinto estadio clínico, detectados durante un periodo de estudio de 5 años, desde 2009 hasta 2013.

Se obtuvo la autorización del CHUIMI para la realización de este proyecto. Los datos de carácter personal recogidos durante el estudio fueron tratados con confidencialidad y seguridad, en cumplimiento de lo dispuesto en el artículo 5 de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, que regula el derecho de información en la recogida de los datos.

Se realizó la recogida de información de las siguientes **variables de estudio**: edad, sexo, nacionalidad, raza, lugar de residencia, profesión, nivel de estudios, estado civil y número de hijos, hábito sexual, contactos sexuales de riesgo, hábitos tóxicos (tabaco, alcohol, otras drogas), alergia medicamentosa, motivo de consulta, estadio de sífilis, fecha de diagnóstico, manifestaciones clínicas asociadas a lúes, tratamiento y necesidad de ingreso, respuesta inmunodiagnóstica a los 6, 12 y 24 meses, nuevos episodios de recidiva o reinfección, coinfección con VIH y otras ITS.

Se completó la información mediante la consulta del **sistema informático Drago AE** (Sistema de información para la Gestión de Pacientes e Historia Clínica Electrónica de los centros hospitalarios, centros de Atención Especializada), actualmente implantado en la mayoría de los Hospitales del SCS.

La información relativa a los resultados microbiológicos se obtuvo a través de la explotación estadística de los datos registrados en el **programa de gestión de laboratorio Modulab Gold** (Werfen, España).

Se completaron los datos relativos al **tratamiento antibiótico** recibido por los pacientes a través de la información aportada por el **Servicio de Farmacia hospitalario** y por la **Gerencia de Atención Primaria de Gran Canaria**.

El **análisis de los datos** se realizó mediante el paquete estadístico **IBM SPSS Statistics versión 22**.

Objetivo 2: Seroprevalencia de sífilis en la población Canaria

Objetivo 2.1: Seroprevalencia de sífilis en población autóctona

Se realizó el cribado de sífilis en muestras de suero conservadas a -20°C de población sana seleccionada aleatoriamente de una seroteca autorizada para un proyecto previo realizado por el SCS y la ULPGC.

En todas las muestras se realizó el cribado de sífilis utilizando la **prueba treponémica automatizada** ARCHITECT Syphilis TP (Abbott Diagnostics, España) para la detección de anticuerpos totales anti *Treponema pallidum* por CLIA. Los resultados positivos fueron confirmados con una segunda prueba treponémica, INNO-LIA[®] Syphilis Score (Fujirebio Iberia, España), por **inmunoensayo en tira LIA**. Posteriormente los resultados confirmados como positivos se complementaron con la realización de la técnica de **RPR**, prueba no treponémica, RPR Slide-Test (bioMérieux, España).

El Instituto Canario de Hemodonación y Hemoterapia de Las Palmas facilitó para este estudio los datos disponibles de seroprevalencia de sífilis durante los años 2013 y 2014. La técnica utilizada para el cribado es un técnica treponémica automatizada para la detección de anticuerpos por CLIA (Vitros-Ortho, España), confirmado mediante inmunoensayo en tira LIA, INNO-LIA[®] Syphilis Score (Fujirebio Iberia, España). Como técnica complementaria se utilizó el RPR (HUMAN Diagnostics, España).

Objetivo 2.2: Prevalencia e incidencia de sífilis en población inmigrante

Durante el período entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2010 se recogieron los datos pertinentes de los inmigrantes africanos irregulares que ingresaban en el Centro de Acogida de Inmigrantes de UDJAMA (Cruz Roja) situado en Las Palmas de Gran Canaria. Este centro acoge a inmigrantes mayores de 18 años recién llegados que son detenidos por las fuerzas de seguridad del Estado al intentar entrar en España de manera irregular e ingresan en este lugar pendientes de expulsión o repatriación. Por tanto son inmigrantes recién llegados cuyas infecciones, en el caso de presentarlas, son propias de su país de origen o adquiridas durante el viaje, pero no en territorio español.

Se realizó un protocolo donde se recogían datos de filiación y epidemiológicos, antecedentes personales, anamnesis y exploración física. Se programó un estudio analítico en todos los casos, que incluía un hemograma, bioquímica de sangre y orina. Se realizaron pruebas serológicas que incluían determinación de VIH, VHB, VHC, Ig G de VHA y sífilis. Para determinar la existencia de tuberculosis latente o infección tuberculosa activa se realizó prueba de Mantoux (inyección intradérmica de 5 unidades de PPD CT-68); en el caso de ser positiva (mayor o igual a 5 mm) se realizó radiografía de tórax y cultivo de esputo. Para el estudio parasitario se estudiaron muestras de heces y orina.

Para el cribado de VIH se utilizó un enzimoimmunoanálisis de micropartículas para la detección de anticuerpos frente al VIH tipo 1 (grupos M y O) y 2, AxSYM®HIV 1/2 gO (Abbott Diagnostics, España). Como prueba confirmatoria se utilizó un inmunoensayo en tira INNO-LIA™HIV (Innogenetics N.V.), con capacidad para detectar anticuerpos frente al VIH tipo 1 (grupos M y O) y 2, y diferenciarlos. Para la detección de los

diferentes marcadores de infección por VHB se utilizaron técnicas de enzimoimmunoanálisis (Abbott Diagnostics, España). Se determinó inicialmente antígeno de superficie (HBsAg), anticuerpos contra el core (anti-HBc) y anticuerpos contra el antígeno de superficie (anti-HBs). En presencia de una serología compatible con un patrón de anti-HBc aislado (HBsAg negativo, anti-HBc positivo y anti-HBs negativo) se realizó determinación de anticuerpos contra el antígeno e (anti-HBe). Para el estudio de la infección por VHC se utilizó inicialmente un enzimoimmunoanálisis de micropartículas para la detección de anticuerpos, AxSYM HCV versión 3.0 (Abbott Diagnostics, España), y como prueba confirmatoria se utilizó un inmunoensayo en tira, INNO-LIA™HCV Ab III update (Innogenetics N.V.).

Como prueba reagínica para la determinación de sífilis se utilizó una técnica de aglutinación para detección de anticuerpos no treponémicos, RPR Slide-Test (bioMérieux, España). Como prueba treponémica se utilizó una inmunofluorescencia indirecta para la detección de anticuerpos específicos frente a *Treponema pallidum* (FTA-ABS test), Trepo-Spot IF (bioMérieux, España).

Objetivo 2.3: Seroprevalencia en pacientes infectados por VIH

En todos los pacientes infectados por VIH atendidos en la Unidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical del HUIGC se solicitó de manera rutinaria un protocolo inicial de pruebas de inmunodiagnóstico que incluye la detección de marcadores de VHA, VHB, VHC y cribado de sífilis por CLIA (ARCHITECT®, Abbott Diagnostics, España). Se midieron anticuerpos anti VHA Ig G, HBsAg, anticuerpos anti-HBc, anticuerpos anti-HBs, anticuerpos anti VHC y detección de anticuerpos totales anti *Treponema pallidum*. En los casos con anti-HBc positivo se determinaron además los anticuerpos anti-HBe, y si el HBsAg es positivo se completó el perfil serológico con el resto de marcadores de VHB (HBeAg y anticuerpos anti-HBc Ig M). La prueba de cribado de VIH se realizó mediante la detección combinada de anticuerpos anti VIH-1/2 y de antígeno p24. Los resultados positivos se confirmaron con la diferenciación de tipo con el inmunoensayo INNO-LIA® HIV I/II Score (Fujirebio Iberia, España). Estas pruebas se realizaron en el Servicio de Microbiología quedando registrados sus resultados para su posterior consulta y análisis estadístico en el **programa de gestión de laboratorio Modulab Gold.**

Objetivo 3: Sífilis de repetición

Se realizó un estudio retrospectivo mediante la revisión de las historias clínicas de todos los pacientes con al menos una determinación de RPR positivo en un período de dos años (1 de Enero de 2008 a 31 de Diciembre de 2009) que habían sido solicitados por la Unidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical (UEIMT) y el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las determinaciones del RPR solicitadas por ambos servicios en el período de estudio fueron obtenidas a través de la base de datos del Servicio de Microbiología del mismo Hospital.

Se recogieron los siguientes datos de cada uno de los pacientes: fecha de nacimiento, sexo, nacionalidad, condición sexual, edad al diagnóstico, antecedentes de VIH, título y fecha de la primera determinación del RPR positivo, título y fecha de petición de los RPR consecutivos en el período de estudio, estadio de lúes en la fecha de la primera detección del RPR, antecedentes personales de sífilis previas, tratamiento recibido, respuesta al tratamiento, realización de punción lumbar y diagnóstico concomitante de sífilis y VIH. Estos datos fueron recogidos y analizados mediante hoja de cálculo Microsoft- Excel.

Se consideraron **casos incidentes** de sífilis a aquellos pacientes con una primera determinación de RPR positiva en el periodo de estudio 2008-2009. Se consideró reinfección de sífilis en: (i) Aquellos pacientes en los que se recogió en la historia clínica antecedentes de sífilis previa con clínica compatible y comportamiento sexual de riesgo y/o (ii) Aumento de cuatro diluciones el título de anticuerpos en pacientes con antecedentes de lúes, que tras tratamiento negativizaron el RPR o disminuyó en cuatro diluciones.

Se consideró **buena respuesta al tratamiento**, en los casos incidentes de sífilis, atendiendo al estadio de la misma: (i) En *sífilis primaria y secundaria*: negativización del RPR o disminución en cuatro veces o más del título no treponémico desde el inicio del tratamiento hasta los 6 meses. (ii) En *sífilis latente* la negativización del RPR o disminución en cuatro veces o más del título no treponémico desde el inicio del tratamiento hasta un periodo de 12 a 24 meses. Se excluyeron los pacientes con primeras positividades previas al 2008, por carecer de un seguimiento de sus títulos no treponémicos hasta el periodo de estudio y a aquellos en los que no hubo un seguimiento serológico de los RPR en un periodo mínimo de 6 meses en el caso de sífilis precoz y de 12-24 meses en caso de sífilis latente.

Objetivo 4: Coinfecciones con otras ITS

A través de la consulta del programa informático de gestión de datos **Modulab Gold** del Servicio de Microbiología se revisaron 859 pacientes derivados desde Atención Primaria, consultas externas y hospitalizados en el HUIGC del área Sur de Gran Canaria. Se utilizó como condición que tuvieran un diagnóstico serológico confirmado de sífilis. Se revisó en todos los casos la coinfección con otras ITS desde julio de 2007 hasta agosto de 2015. Se estudió la presencia de marcadores serológicos compatibles con hepatitis A aguda, VHC, VIH y la detección de infección genital por gonococo, *Chlamydia trachomatis* y *Mycoplasma genitalium*. Se analizaron las coinfecciones más frecuentes.

Objetivo 5: Estrategias serológicas en el diagnóstico

Se analizaron mediante el inmunoensayo ARCHITECT Syphilis TP (Abbott Diagnostics, España) 138 muestras de suero recibidas para cribado serológico en el Servicio de Microbiología del HUIGC, entre octubre de 2011 y diciembre de 2012. Inicialmente el diagnóstico serológico de sífilis fue realizado con RPR (bioMérieux, España), confirmando las muestras positivas con FTA-ABS (bioMérieux, España) e inmunoensayo en tira LIA, INNO-LIA Syphilis Score (Fujirebio Iberia, España). Se utilizaron muestras de suero almacenadas a -20°C , correspondientes a diferentes estadios clínicos de la enfermedad con distinto perfil serológico, así como muestras con resultado negativo y falso-positivo en la prueba de cribado. Los sueros se reanalizaron retrospectivamente mediante el inmunoensayo ARCHITECT Syphilis TP siguiendo las instrucciones del fabricante. Los resultados se expresaron como muestra/cut-off (S/CO), interpretando como positivos los que presentaron un S/CO igual o superior a 1. Esta técnica permite la detección cualitativa de anticuerpos frente a *Treponema pallidum* (TpN47, TpN17 y TpN15) mediante CLIA.

Desde agosto de 2013 se utiliza en el Servicio de Microbiología este algoritmo reverso de inmunodiagnóstico de sífilis mediante el uso de la prueba treponémica de cribado automatizada ARCHITECT Syphilis TP, confirmando los resultados dudosos con S/CO entre 0,50 y 1, así como los resultados positivos, con el esquema diagnóstico tradicional basado en una prueba no treponémica (RPR) y confirmación si procede (RPR negativo o con título menor o igual a 1:8) mediante una segunda prueba treponémica FTA-ABS y/o inmunoensayo en tira LIA. Se realiza el análisis comparado de los resultados obtenidos durante dos años con el nuevo algoritmo diagnóstico con los resultados obtenidos previamente utilizando el algoritmo diagnóstico tradicional.

Estos datos fueron obtenidos a través de la aplicación estadística del programa de gestión informática del Servicio de Microbiología **Modulab Gold**.

Objetivo 6: Diagnóstico molecular de sífilis

En colaboración con la Unidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical y el Servicio de Dermatología se realizó en el Servicio de Microbiología del HUIGC la detección de DNA de *Treponema pallidum* a partir de muestras de pacientes con diagnóstico probable de lúes.

Este proyecto fue autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica del CHUIMI. Los pacientes estudiados eran informados de las condiciones de participación en el mismo (consentimiento informado) y aquellos que aceptaron fueron encuestados para la recogida de información sobre los factores de riesgo asociados con la adquisición de la enfermedad (**ANEXO 1**).

En estos pacientes se recogieron distinto tipo de muestras (orales, genitales, anales, sangre,...) para la detección de DNA de *Treponema pallidum* mediante una PCR comercial múltiple (ULCGEN, Progenie Molecular) que detecta tres posibles agentes causales de úlcera genital (*Treponema pallidum*, VHS y LGV). Se analizaron 128 muestras de 47 pacientes. La extracción del DNA de todas las muestras recibidas excepto las de sangre se realizó mediante el sistema de extracción de DNA MagCore HF16. Las muestras recogidas con hisopo se agotaron en 400 µL de agua destilada, añadiendo posteriormente 10 µL de *carrier* y 20 µL de proteincinasa siguiendo las instrucciones del fabricante del reactivo MagCore® Nucleic Acid Extraction (RBC Bioscience Inc.). Las muestras fueron analizadas en el equipo con el código 202 para muestras de un volumen de 400 µL para obtener una extracción de DNA de 200 µL. La extracción de DNA de sangre se realizó con el sistema MagNA Pure Compact (Roche, España) siguiendo las recomendaciones del fabricante para la extracción de DNA en sangre. Todas las extracciones de DNA se conservaron a -20°C hasta su uso.

Adicionalmente se realizó la misma PCR comercial en extracciones de DNA facilitadas por el Servicio de Inmunología. En los pacientes infectados por VIH en los que procede se extrae una muestra de sangre para estudio de HLA como el HLA B5701, la extracción de DNA sobrante se conserva congelada a -20°C. En 125 extracciones de pacientes infectados por VIH analizadas en el Servicio de Inmunología del CHUIMI coinfectados por sífilis con ambas pruebas treponémica (FTA-ABS) y no treponémica (RPR) positivas se realizó la PCR comercial para detección de DNA de *Treponema pallidum*. El reactivo utilizado para la extracción de DNA fue QIAamp ADN Blood Mini Kit (QIAGEN). El protocolo de extracción de DNA del Servicio de Inmunología se adjunta como **ANEXO 2**.

Además se analizaron con la PCR comercial 16 muestras de DNA cedidas por el Servicio de Anatomía Patológica obtenidas a partir de muestras con un estudio histológico sugestivo de sífilis confirmado por inmunodiagnóstico. La extracción de DNA de las muestras incluidas en parafina se realizó con el reactivo cobas® DNA Sample Preparation Kit (Roche, España), siguiendo las recomendaciones del fabricante.

La PCR comercial se realizó siguiendo las instrucciones pipeteando 14 µL de la AmpliMix y 6 µL del DNA problema, con un volumen total de 25 µL, que se trabajó en un equipo CFX96™ de Bio-Rad. Se programó el protocolo de amplificación ULCGEN (**tabla 8**).

Tiempo	Temperatura	Ciclos	Fluorescencia
15:00	95 °C	1	OFF
0:15	95 °C		OFF
0:30	60 °C	45	ON
0:30	72 °C		OFF

Tabla 8: Programa de amplificación PCR

En la PCR, la amplificación de *Treponema pallidum* se detectó en el canal correspondiente al fluoróforo FAM, el VHS con el correspondiente al fluoróforo TxR, *Chlamydia trachomatis* serovariedad L con el fluoróforo Alx647 o Cy5 y el control interno con el fluoróforo Alx532. La sensibilidad de la técnica para *Treponema pallidum* es de 100 copias/ μ L, igual que para LGV, y de 10 copias/ μ L para VHS tipos 1 y 2. Las dianas detectadas son el gen *polA* para *Treponema pallidum*, el gen US6 para VHS tipo 1, el gen DNA polimerasa para VHS tipo 2, y el gen *pmpH* para LGV. Cada vez que se realizó la PCR se incluyó el control positivo del *kit*.

Posteriormente se compararon los resultados obtenidos con la PCR comercial con dos PCR manuales desarrolladas con la colaboración de la Unidad de Investigación del CHUIMI para la detección de DNA de *Treponema pallidum* (95). La primera es una PCR simple que utiliza como diana otra secuencia de gen *polA* diferente a la de la PCR comercial diseñada con la base de datos GeneBank. La segunda PCR es una *Nested-PCR*, cuyos *primers* también fueron diseñados mediante el programa de GeneBank, usando como diana una secuencia del gen *tpp 47*. Inicialmente todas las PCR manuales desarrolladas se probaron con un control negativo, un control de DNA humano, un control positivo de DNA completo de *Treponema pallidum* sin diluir con una concentración de 700-2000 copias/ μ L (Amplirun®*Treponema pallidum* DNA Control, Vircell, España), un control positivo diluido a 1/10 (70-200 copias/ μ L) y un control positivo diluido a 1/100 (7-20 copias/ μ L). De esta forma se probó la sensibilidad de la técnica para muestras con diferentes concentraciones de DNA o carga bacteriana de *Treponema pallidum*. Posteriormente se realizaron las PCR manuales utilizando las muestras analizadas con la PCR comercial.

A continuación se detallan los cebadores usados para cada PCR manual:

PCR gen polA y gen tpp 47

- Pareja de cebadores de gen polA (amplicón de 377 bp):

1F 5' TGC GCG TGT GCG AAT GGT GTG GTC 3'

1R 5' CAC AGT GCT CAA AAA CGC CTG CAC G 3'

- Pareja de cebadores de gen tpp 47 (amplicón de 658 bp en la primera PCR y de 496 bp en la segunda PCR):

1F 5' GACAATGCTCACTGAGGATAGT 3'

1R 5' ACGCACAGAACCGAATTCCTTG 3'

2F 5' TTGTGGTAGACACGGTGGGTAC 3'

2R 5' TGATCGCTGACAAGCTTAGGCT 3'

Para cada muestra se preparó la siguiente mezcla de reacción:

Agua (H ₂ O)_____	5,75 µL
5xGreen (Flexi Buffer, Promega)____	5 µL
Mg ⁺⁺ (25 mM) (Promega)_____	1,05 µL
dNTPs (2,5 mM) (Gene All®)_____	0,8 µL
Taq DNA Polimerasa (Gene All®)____	0,4 µL
Cebador_____	1 µL de cada <i>primer</i> 1F y 1R

Se añade a 15 µL de la mezcla de reacción, 10 µL del DNA problema para conseguir un volumen final de 25 µL por muestra.

A continuación se describe el **protocolo de amplificación**, que fue el mismo para las dos PCR:

95 °C - 15 minutos
40 ciclos – 95 °C – 40 segundos
65 °C – 1 minuto
72 °C – 1 minuto
72 °C – 5 minutos

El equipo utilizado para realizar la PCR fue Applied Biosystems® GeneAmp® PCR System 9700 (ThermoFisher Scientific).

El producto de la amplificación de la PCR del gen *polA* se analizó mediante electroforesis en un gel de agarosa al 1,5 %. El producto de la primera PCR que utiliza como diana el gen *tpp47* se utiliza para una segunda PCR. En la segunda PCR se aplica el mismo protocolo de amplificación pero las cantidades de los reactivos se ajustan a una mezcla de reacción de 23 µL a la que se añade 2 µL del producto de la primera PCR.

La mezcla de reacción de la segunda PCR fue la siguiente:

Agua (H ₂ O)	13,75 µL
5xGreen	5 µL
Mg ⁺⁺ (25 mM)	1,05 µL
dNTPs (2,5 mM)	0,8 µL
Taq DNA Polimerasa	0,4 µL
Cebador	1 µL de cada <i>primer 2F y 2R</i>

De manera similar el producto de la segunda PCR se analizó mediante electroforesis en un gel de agarosa al 1,5%, utilizando posteriormente como en las

demás técnicas de PCR descritas en este estudio un transiluminador ImageQuant™ LAS 4000 mini para visualizar el patrón de bandas mediante el uso de bromuro de etidio.

Posteriormente se desarrolló una técnica para analizar en muestras positivas para detección de DNA de *Treponema pallidum* la resistencia a macrólidos. Se trata de otra *Nested-PCR* para la investigación de una mutación implicada en el desarrollo de resistencia a macrólidos (A2058G en el gen 23S rRNA). Esta PCR se desarrolló basándose en la PCR publicada por *Sheila A. Lukehart et al. (96)*.

A continuación se describen los cebadores utilizados:

PCR de gen 23S rRNA

- **Pareja de cebadores de la primera PCR (amplicón de 1593 bp)**

1F 5'GTA CCG CAA ACC GAC ACA G 3'

5R 5'GCG CGA ACA CCT CTT TTT AC 3'

- **Pareja de cebadores de la segunda PCR (amplicón de 628 bp si no hay mutación, o 2 bandas de 440 y 188 bp si existe la mutación A2058G)**

1F 5'GTA CCG CAA ACC GAC ACA G 3'

6R 5'GAA CCG TCC CTG AAA ACT CA 3'

Se utilizaron las mismas concentraciones que para la PCR de tpp 47, aunque se varió el programa de amplificación, que se especifica a continuación.

95 °C - 5 minutos

45 ciclos – 95 °C – 1 minuto

62 °C – 2 minutos

72 °C – 1 minuto

72 °C – 10 minutos

El producto obtenido a partir de la segunda PCR se sometió a la actividad de una enzima de restricción (MbolI, BioLabs Inc., Inglaterra) durante al menos 1 hora a 37°C. La mezcla se obtuvo de la combinación *en frío* de 16 µl de agua, 3 µl de buffer 10x (CutSmart Buffer, BioLabs Inc., Inglaterra) y 1 µl de enzima MbolI. Posteriormente se analizó el producto por electroforesis en un gel de agarosa al 1,5% y se visualizó el patrón de bandas mediante el transiluminador.

RESULTADOS

Objetivo 1: Características clínicas de la sífilis en Gran Canaria

Tras revisar la historia clínica de 643 pacientes con diagnóstico serológico de sífilis durante el periodo de estudio de 5 años de 2009 a 2013 se obtuvieron los resultados que se exponen a continuación.

El rango de edad de los pacientes en el momento del diagnóstico fue de 16 a 99 años, con una mediana de 42 años.

La distribución por **sexos** fue predominantemente masculina. Del total de 643 casos, 546 eran varones y 97 mujeres. Por lo tanto el ratio hombre-mujer fue de 5,62.

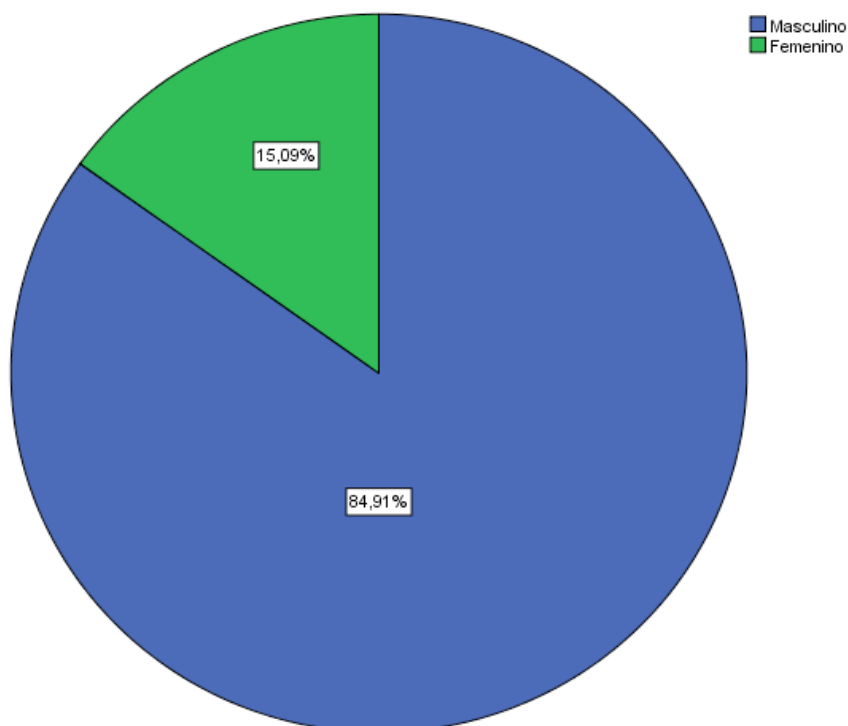


Figura 24: Distribución por sexo

Con respecto a la **nacionalidad**, 159 pacientes eran extranjeros, los 484 pacientes restantes eran españoles. A su vez, dentro de los pacientes con nacionalidad española 426 nacieron en Canarias (88,01% de los españoles), y 58 eran de otras comunidades autónomas como se describe en la siguiente tabla:

COMUNIDAD AUTÓNOMA	Nº DE CASOS
<i>Andalucía</i>	20
<i>Madrid</i>	8
<i>Galicia</i>	5
<i>Asturias</i>	5
<i>Extremadura</i>	4
<i>Cataluña</i>	3
<i>Castilla y León</i>	3
<i>Valencia</i>	2
<i>Cantabria</i>	2
<i>Aragón</i>	2
<i>Baleares</i>	1
<i>La Rioja</i>	1
<i>Castilla y La Mancha</i>	1
<i>Melilla</i>	1
TOTAL DE CASOS	58

Tabla 9: Origen de los pacientes españoles no canarios

Las comunidades autónomas con un mayor número de casos fueron Andalucía y Madrid, seguidas por Galicia, Asturias y Extremadura con 42 de los 58 casos.

Con respecto a los pacientes extranjeros, el país de procedencia más frecuente fue Alemania con 26 casos (16,35% de los pacientes extranjeros), seguido por Cuba (11,32%), Colombia (9,43%), Italia (8,80%) e Inglaterra (6,91%). El resto de países presentaron menos de 10 casos. Uno de los pacientes figuraba como paciente extranjero en su historia clínica impresa y en la historia clínica electrónica pero no se especificaba la nacionalidad, es el caso en el que “no consta” el país de nacimiento. Se describe la distribución de casos en pacientes extranjeros en la siguiente tabla.

PAÍS DE NACIMIENTO	Nº DE CASOS
Alemania	26
Cuba	18
Colombia	15
Italia	14
Inglaterra	11
Marruecos	7
Venezuela	6
Ecuador	6
Holanda	5
Ghana	4
Bélgica	3
Argentina	3
Francia	3
Chile	3
Polonia	3
Mauritania	2
Dinamarca	2
Suecia	2
Méjico	2
Perú	2
República Dominicana	2
Brasil	2
Rumanía	2
Suiza	2
Serbia	1
Austria	1
Belice	1
Portugal	1
Guinea Ecuatorial	1
Rusia	1
Bulgaria	1
Tanzania	1
Uruguay	1
Guinea	1
Turquía	1
Paraguay	1
Camerún	1
No consta	1
TOTAL DE CASOS	159

TABLA 10: País de origen de los pacientes extranjeros

Otra variable analizada fue la **raza** del paciente, este dato solamente constaba en 143 historias. De estos pacientes 134 eran de raza blanca o caucásica y 9 pacientes eran de origen africano, no hubo ningún caso en pacientes asiáticos.

Se estudió también su **lugar de residencia** utilizando como modelo las zonas básicas de salud. Además de los casos autóctonos, otros correspondían a pacientes residentes en otras islas, comunidades autónomas, en el extranjero (de vacaciones en Canarias) o en un centro penitenciario. Únicamente se señalan aquellos municipios con más de 10 pacientes.

RESIDENCIA	Nº DE CASOS	PORCENTAJE (%)
Maspalomas	144	22.4
Vecindario	96	14.9
Telde	85	13.2
Jinámar	49	7.6
San José	34	5.3
Miller Bajo	32	5.0
Agüimes	24	3.7
Ingenio	22	3.4
Triana	20	3.1
Cono Sur	13	2.0
Arguineguín	11	1.7
San Bartolomé de Tirajana	11	1.7
Mogán	10	1.6

TABLA 11. Lugar de residencia de los pacientes

Casi la cuarta parte de los pacientes residían en Maspalomas, seguida en frecuencia por Vecindario, Telde y Jinámar. En estas cuatro zonas se concentraron más de la mitad de los casos detectados en el HUIGC durante el periodo de estudio de 2009 a 2013 (374 casos).

La **profesión** de los pacientes se recogió en la historia clínica de 433 casos. Las profesiones más frecuentes fueron las relacionadas con hostelería con 79 pacientes, construcción con 25 casos, 23 casos se diagnosticaron en “amas de casa”, y 20 en pacientes dedicados al comercio. Además se detectaron 27 casos en pacientes jubilados y 24 en parados en cuya historia no constaba la profesión previa. Otras profesiones con menor frecuencia fueron artista y estilista o peluquero con 15 casos cada una, seguidas por 13 casos diagnosticados en estudiantes. El resto de las profesiones tuvieron menos de 10 casos cada una.

El **nivel de estudios** se recogió en la historia clínica de 239 pacientes (37,16%). Esta variable se codificó con seis posibles resultados que se representan en la siguiente tabla.

NIVEL DE ESTUDIOS	Nº DE CASOS
Analfabeto	1
Primaria	69
Secundaria obligatoria	44
Formación Profesional	52
Bachillerato	16
Universitario	57
TOTAL DE CASOS	239

TABLA 12: Nivel de estudios de los pacientes

En total, 125 pacientes de los 237 analizados (52,74%) habían cursado enseñanza no obligatoria, y en 57 casos tenían estudios universitarios (23,84% casos de los 239 pacientes analizados), constituyendo el segundo grupo en frecuencia después de los pacientes que habían recibido enseñanza primaria.

El "**estado civil**" se especificaba en 424 historias clínicas. Los resultados se exponen en la siguiente tabla.

"ESTADO CIVIL"	Nº DE CASOS
Soltero	220
Pareja estable	169
Separado / divorciado	21
Viudo	14
TOTAL DE CASOS	424

TABLA 13. Estado civil de los pacientes

De los 424 pacientes analizados la mayoría (51,88%) eran solteros y sin pareja estable, seguidos en frecuencia por un 39,85% de pacientes con pareja estable. En relación a esta variable se analizó otra, el número de hijos. Este dato se recogía en la historia clínica de 439 pacientes, de los que la mayoría, 310 pacientes (70,61%) no tenían hijos.

El **hábito sexual** del paciente se especificaba en 431 pacientes. El 54,29% eran homosexuales, el 38,75% heterosexuales y el 6,96% bisexuales.

HÁBITO SEXUAL	Nº DE CASOS
Homosexual	234
Heterosexual	167
Bisexual	30
TOTAL DE CASOS	431

TABLA 14: Hábito sexual de los pacientes

Otra variable analizada fue el reconocimiento por parte del paciente de **factores de riesgo**. Únicamente la tercera parte de los pacientes reconocían haber tenido contactos sexuales de riesgo (240 pacientes, 37,3% casos).

Con respecto a los antecedentes personales médicos y quirúrgicos, se desglosaron de la siguiente forma:

- Antecedentes psiquiátricos: 105 pacientes presentaban algún trastorno psiquiátrico (16,32%) siendo el más frecuente la depresión (44 casos), seguido por esquizofrenia (13 casos) y ansiedad (12 pacientes). El resto de los trastornos psiquiátricos afectaron a menos de 10 pacientes cada uno.
- Antecedentes oftalmológicos: 83 pacientes fueron diagnosticados de alguna alteración oftalmológica (12,90%). La más frecuente fueron las cataratas (25 casos), el resto tuvieron menos de 5 casos cada una.
- Antecedentes neurológicos: 158 pacientes presentaron algún trastorno neurológico (24,57%). El accidente cerebrovascular fue el proceso más frecuente con 63 casos, seguido por los trastornos neurológicos asociados a la infección por virus varicela zóster (24 pacientes).
- Antecedentes médicos cardiológicos: 115 pacientes tenían alguna cardiopatía (17,88%), en 15 de ellos se especificaba algún tipo de patología aórtica y en 23 alguna valvulopatía. El resto de los procesos cardiacos aportaban un número de casos igual o inferior a 10.
- Antecedentes médicos digestivos: 169 pacientes presentaron alguna afectación digestiva (26,28%). La patología rectal-anal (hemorroides, fístulas,...) fue la más frecuente (55 casos), seguida por la candidiasis orofaríngea y/o esofágica asociada a la infección por VIH (26 casos).
- Antecedentes respiratorios: 155 pacientes fueron diagnosticados de alguna enfermedad respiratoria (24,10%). Los procesos aislados más frecuentes fueron la infección respiratoria no tuberculosa (55 casos) y el asma bronquial

(35 casos). El resto de patologías presentaron un número de casos igual o inferior a 10. En muchos casos asociados a otros procesos respiratorios.

- Antecedentes de enfermedad osteoarticular: 82 pacientes presentaron alguna enfermedad osteoarticular (12,75%); las más frecuentes fueron artrosis y/o artritis y espondilosis y/o espondilitis (62 casos, 75,60% de los pacientes con patología ósea).
- Antecedentes nefro-urológicos: 132 pacientes fueron diagnosticados de alguna alteración nefro-urológica (20,52%). Los procesos más frecuentes fueron la cirugía por fimosis (31 casos), la insuficiencia renal crónica de distinta causa (21 casos) y la hiperplasia benigna de próstata (15 casos).
- Antecedentes traumatológicos: 92 pacientes fueron sometidos a cirugía traumatológica por distintos motivos (14,30%).
- Antecedentes de cirugía digestiva-general: 201 pacientes presentaron antecedentes quirúrgicos digestivos (31,25%); los más frecuentes fueron la herniorrafia-hernioplastia (54 casos) y la cirugía por patología rectal-anal (50 casos).
- Antecedentes de cirugía obstétrica-ginecológica: 23 pacientes fueron sometidos a cirugía ginecológica-obstétrica (3,57%), siendo los procesos más frecuentes cesárea (9 casos), aborto (8 casos) y esterilización (6 casos).
- Antecedentes de cirugía otorrinolaringológica: 93 pacientes presentaron alguna intervención otorrinolaringológica (14,46%), especialmente amigdalectomía y adenoidectomía.

- Antecedentes neuroquirúrgicos: 25 pacientes fueron intervenidos por un proceso neuroquirúrgico (3,88%). La causa más frecuente fue hernia discal (19 casos).
- Antecedentes de cirugía cardiovascular: 36 pacientes presentaron antecedentes quirúrgicos cardiovasculares (5,59%). La causa más frecuente fue el cateterismo y angioplastia (15 casos) seguida de la cirugía por varices (11 casos), fístula arterio-venosa (5 casos) y reemplazo valvular aórtico (4 casos).

Otra variable analizada fueron los **hábitos tóxicos** (tabaco, alcohol y otras drogas). Los resultados se indican en las siguientes tablas.

CONSUMO DE TABACO	Nº DE CASOS	CONSUMO DE ALCOHOL	Nº DE CASOS
No	195	No	265
Sí	272	Sí, ocasional	194
Exfumador	69	Sí, etilismo crónico	44
No consta	107	Exbebedor	32
Total	643	No consta	108
		Total	643

TABLA 15: Consumo de tabaco y alcohol de los pacientes

OTRAS DROGAS	Nº DE CASOS
No / No consta	508
Sí	135
TOTAL	643

TIPO DE DROGAS	Nº DE CASOS
Cannabinoides	33
Cocaína y cannabinoides	24
Cocaína	17
Heroína	7
Cocaína, heroína y cannabinoides	7
Cocaína y heroína	6
Cocaína y anfetaminas	4
Anfetaminas	3
Cannabinoides y heroína	2
Popper	2
Cocaína y éxtasis	2
Cocaína y ketamina	1
Cocaína, anfetaminas y cannabinoides	1
Cocaína, cannabinoides, éxtasis y LSD	1
Cannabinoides y éxtasis	1
Heroína y cannabinoides	1
TOTAL	112

TABLA 16: Consumo de otras drogas de los pacientes

Con respecto al consumo de otras drogas, en 112 pacientes se detalló el tipo de tóxico consumido como se especifica en la **tabla 16**. En 105 pacientes se especificó la vía de administración como se observa en la siguiente tabla.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN DE DROGAS	Nº DE CASOS
Inhalada	75
Inhalada y UDVP	14
UDVP	7
Ingerida	3
Esnifada	2
Inhalada e ingerida	1
Esnifada e ingerida	1
Esnifada e inhalada	1
Todas	1
TOTAL	105

TABLA 17: Vías de administración de drogas de los pacientes

La siguiente variable analizada fue el **estadio de sífilis** en el momento del diagnóstico. Los datos se reflejan en la **figura 25** y en la **Tabla 18.1**.

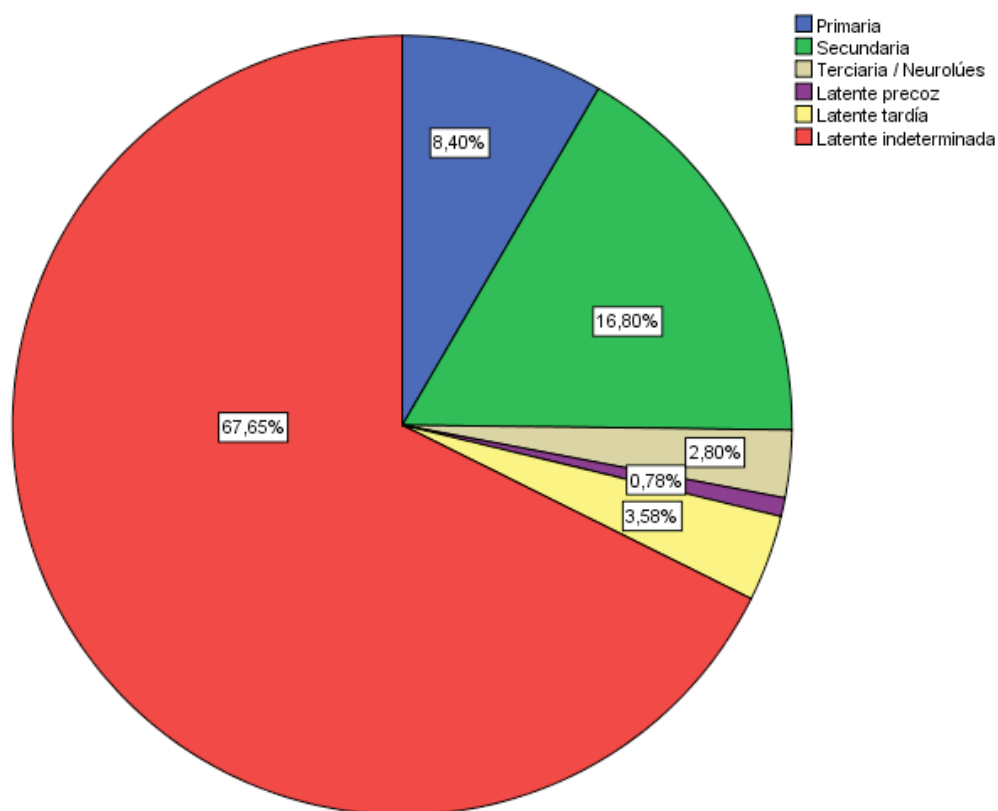


Figura 25: Estadio diagnóstico de los pacientes

ESTADIO DE SÍFILIS	Nº DE CASOS
Primaria	54
Secundaria	108
Terciaria / Neurolúes	18
Latente precoz	5
Latente tardía	23
Latente indeterminada	435
TOTAL	643

TABLA 18.1: Estadio diagnóstico de los pacientes

En la mayoría de los casos el diagnóstico fue casual siendo realizado en el contexto del despistaje de la infección por *T. pallidum* por diversas situaciones (p. ej. trastorno psiquiátrico, accidente cerebrovascular, paciente VIH). Por lo tanto, en 424 casos no existía una sospecha clínica de sífilis (65,94%) y es un hallazgo analítico. En

101 casos (15,70%) el **motivo de consulta** fue la sospecha de lúes secundaria, siendo la manifestación clínica más frecuente el exantema maculo-papular con la afectación de palmas y plantas. En 45 pacientes (6,99%) se solicitó serología por la sospecha de lúes primaria relacionada normalmente con la aparición de chancro. En 26 pacientes (4,04%) se solicitó por control serológico (gestante, control de donante en el Centro de Hemodonación,...). En 21 pacientes (3,2%) se sospechó lúes por manifestaciones clínicas neurológicas, en 9 pacientes (1,39%) por procesos oftalmológicos, y solamente en un caso por afectación cardiovascular por patología aórtica (0,15%).

MOTIVO DE CONSULTA	Nº DE CASOS
Clínica lúes primaria	45
Clínica lúes secundaria	101
Clínica neurológica	21
Clínica oftalmológica	9
Controles serológicos (gestante, donante,...)	26
Sospecha de lúes sin especificar	3
Clínica cardiovascular	1
Contacto de riesgo	13
Hallazgo analítico (no especificado)	424

TABLA 18.2: Motivo de consulta de los pacientes

Se analizaron también las manifestaciones clínicas asociadas a sífilis, obteniendo los resultados detallados en la siguiente tabla:

MANIFESTACIÓN CLÍNICA	Nº DE CASOS
Exantema / lesiones cutáneas	111
Chancro	78
Adenopatías	48
Neurológica	42
Fiebre	23
Oftalmológica	22
Condilomas planos	13
Cardiovascular	5

TABLA 19: Manifestaciones clínicas de la sífilis

La manifestación clínica más frecuente fue el exantema maculo-papular con afectación de palmas y plantas (17,26%), seguida por la presencia de chancro (12,13%), detallada en la siguiente tabla, y adenopatías (7,46%). Las otras manifestaciones clínicas se observaron con menor frecuencia y se especifican en las tablas siguientes.

LOCALIZACIÓN DE CHANCRO	Nº DE CASOS
Genital	64
Oral	3
Anal	4
Genital y oral	1
No se especifica	6

TABLA 20: Localización de los chancros

LESIÓN CARDIOVASCULAR	Nº DE CASOS
Afectación aórtica	4
Edemas en extremidades inferiores	1
TOTAL	5

TABLA 21: Lesiones cardiovasculares

LESIÓN OFTALMOLÓGICA	Nº DE CASOS
Coriorretinitis	3
Fotofobia	3
Uveítis	2
Papilitis / papiledema	2
Papilitis / papiledema y neuritis óptica	2
Queratitis	1
Uveítis y papiledema	1
Uveítis y coriorretinitis	1
Dificultad de acomodación	1
Patología macular	1
Conjuntivitis	1
Coroiditis	1
No se especifica	3
TOTAL	22

TABLA 22: Lesiones oftalmológicas

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS	Nº DE CASOS
Demencia	7
Cefalea y/o mioclonías	15
Depresión y/o deterioro cognitivo	3
Mielopatía	1
Encefalopatía	1
Amnesia y/o desorientación temporo-espacial	2
Parestesias y afectación VI par craneal	1
Asintomático con VDRL y/o bioquímica patológica	6
Trastornos de la marcha y sensibilidad	2
Meningitis aséptica	1
Deterioro cognitivo y debilidad de miembros inferiores	1
Meningitis y Parálisis General Progresiva	1
Panhipopituitarismo	1
TOTAL	42

TABLA 23: Manifestaciones clínicas de la sífilis (2)

De los 643 casos estudiados, 24 pacientes fueron diagnosticados de neurosífilis, 17 de ellos eran VIH positivos. El tratamiento prescrito se describe en la siguiente tabla.

NEUROSÍFILIS	Nº DE CASOS
Bencilpenicilina acuosa iv 10-15 días y Benzatina Bencilpenicilina 3 dosis im	13
Bencilpenicilina acuosa iv 21 días	2
Bencilpenicilina acuosa iv 10-15 días y doxiciclina vo 1 mes y 1 dosis Benzatina Bencilpenicilina im	2
Benzatina Bencilpenicilina 3 dosis im, Bencilpenicilina acuosa iv 10-15 días y doxiciclina vo 1 mes	2
Benzatina Bencilpenicilina 3 dosis im	1
Bencilpenicilina procaínica im y probenecid vo 10 días	1
Penicilina Benzatina 3 dosis im y doxiciclina vo 2 semanas	1
Ceftriaxona dosis única iv 10-14 días y doxiciclina vo 1 mes	1
Bencilpenicilina procaínica im y ceftriaxona iv	1

TABLA 24: Tratamiento de los pacientes con neurosífilis

En el estudio también se analizó la presencia de **alergia a la penicilina**. De los 643, 25 fueron alérgicos a la penicilina. El tratamiento de elección en estos casos incluyó el uso de doxiciclina como alternativa antibiótica.

Del total de pacientes estudiados en 249 casos no se especificó si el paciente ha recibido tratamiento para la enfermedad. Como ya se explicó anteriormente, la mayoría de los pacientes fueron diagnosticados en un estadio de latencia de duración indeterminada con una prueba no treponémica (RPR) negativa o con un título residual (*cicatriz serológica*). En el resto de los casos sí se especifica que el paciente recibió tratamiento para la enfermedad, aunque en 72 casos no se detalla el tratamiento. Se revisan las pautas de tratamiento utilizadas en la siguiente tabla:

TRATAMIENTO	Nº DE CASOS
Benzatina Bencilpenicilina 3 dosis im	166
Benzatina Bencilpenicilina 1 dosis im	55
Penicilina, sin especificar	25
Bencilpenicilina acuosa iv 10-15 días y Benzatina Bencilpenicilina 3 dosis im	20
Penicilina Benzatina 3 dosis im y doxiciclina vo 1 mes	13
Doxiciclina vo 2 semanas	8
Penicilina Benzatina 3 dosis im y doxiciclina vo 2 semanas	6
Doxiciclina vo 1 mes	4
Bencilpenicilina acuosa iv 21 días	3
Bencilpenicilina acuosa iv 10-15 días	3
Bencilpenicilina procaínica im y probenecid vo 10 días	2
Penicilina y doxiciclina, sin especificar	2
Bencilpenicilina acuosa iv 10-15 días y doxiciclina vo 1 mes y 1 dosis Benzatina Bencilpenicilina im	2
Benzatina Bencilpenicilina 3 dosis im, Bencilpenicilina acuosa iv 10-15 días y doxiciclina vo 1 mes	2
Penicilina Benzatina 1 dosis im y doxiciclina vo 2 semanas	1
Azitromicina 1 dosis vo	1
Benzatina Bencilpenicilina 3 dosis im y azitromicina vo	1
Ciprofloxacino vo 10 días seguido de doxiciclina vo 1 mes	1
Azitromicina y cefixima 1 dosis	1
1º y 2º episodio Benzatina Bencilpenicilina 3 dosis im, 2º episodio Bencilpenicilina acuosa iv y doxiciclina vo 2 semanas	1
Benzatina Bencilpenicilina 2 dosis im	1
Ceftriaxona dosis única iv 10-14 días y doxiciclina vo 1 mes	1
Benzatina Bencilpenicilina 2 dosis im	1
Azitromicina y Benzatina Bencilpenicilina 3 dosis im	1
Bencilpenicilina procaínica im y ceftriaxona iv	1
TOTAL	322

TABLA 25: Tratamiento de los pacientes

En la mayoría de los casos el tratamiento utilizado fue el tratamiento de elección, tres dosis de penicilina benzatina im a dosis de 2.400.000 UI administradas semanalmente (1 dosis por semana durante 3 semanas), que se aplicó en los casos de sífilis de duración superior a 1 año o indeterminada. El siguiente tratamiento en frecuencia fue el uso de 1 dosis de penicilina benzatina im a dosis de 2.400.000 UI en los casos donde se precisó el contacto de riesgo en el último año.

Los casos en los que se utilizó el tratamiento intravenoso fueron aquellos en los que se sospechó neurosífilis o sífilis terciaria. Destaca el uso de doxiciclina, en algunos pacientes existía la sospecha de alergia a penicilina, que en algunos casos tras el estudio alergológico no se confirmó, continuándose posteriormente el tratamiento con penicilina. En otros casos presentaron un cuadro febril inicialmente no diagnosticado como sífilis lo que explica el uso de doxiciclina. En dos casos se prescribió azitromicina que por la descripción de casos de resistencia en la literatura científica, no estaría recomendado como tratamiento en nuestro medio, así como ciprofloxacino prescrito en atención primaria que posteriormente fue sustituido por doxiciclina por sospecha de alergia a la penicilina.

Solamente en 7 casos el paciente abandonó el tratamiento, siguiendo el tratamiento prescrito en el resto de los casos. En 34 pacientes (5,28%) se requirió el ingreso hospitalario, en la mayoría de los casos condicionado por la sospecha de neurosífilis y/o la necesidad de tratamiento intravenoso. En 8 casos se describió una reacción adversa al tratamiento, asociada en 7 casos al tratamiento con penicilina. La reacción adversa más frecuente fue la reacción de Jarisch Herxheimer (6 casos), que en dos pacientes se asoció al uso intravenoso de penicilina a altas dosis. Los otros casos de reacción adversa se presentaron como edema de glotis y lesiones cutáneas en

comisura bucal. Estos casos de reacción adversa se resolvieron, tuvieron un carácter autolimitado.

La respuesta clínica al tratamiento antibiótico se detalla en la siguiente tabla:

RESPUESTA CLÍNICA FAVORABLE	Nº CASOS
No	4
Sí	240
No consta la respuesta clínica	282
Asintomático	117
Total	643

TABLA 26: Respuesta clínica al tratamiento

La respuesta serológica fue otra variable de estudio valorándose a los 6 meses, 12 meses y 24 meses. Se consideró que hubo *respuesta serológica a los 6 meses* cuando se observó una disminución de dos títulos respecto al inicial de la prueba no treponémica (RPR). Por ejemplo, de un título de 1:128 a 1:32. Se consideró *respuesta serológica a los 12 meses* la disminución de una titulación más o la negativización de la prueba no treponémica, y la persistencia de la negativización o título residual se consideró como *respuesta serológica a los 24 meses* (ver tablas).

RESPUESTA SEROLÓGICA A LOS 6 MESES	Nº CASOS
No	88
Sí	164
No consta	391
TOTAL	643

RESPUESTA SEROLÓGICA A LOS 12 MESES	Nº CASOS
No	83
Sí	111
No consta	449
TOTAL	643

RESPUESTA SEROLÓGICA A LOS 24 MESES	Nº CASOS
No	66
Sí	168
No consta	409
TOTAL	643

TABLA 27: Respuesta serológica al tratamiento

En 64 pacientes se describe **reinfección o recidiva** de la enfermedad (9,95% de los casos). Se analizan a continuación:

RECIDIVA O REINFECCIÓN	Nº CASOS
No, 1 episodio sin recidiva/reinfección	579
Sí, 2 episodios	57
Sí, 3 episodios	3
Sí, 4 episodios	3
Sí, varios episodios (número indeterminado)	1
TOTAL	643

TABLA 28: Episodio de reinfección o recidiva

Otra variable de estudio fue la **negativización final del RPR**, que se observó aproximadamente en la mitad de los pacientes. Sin embargo, en 307 pacientes no se negativizó manteniéndose en la mayoría un título residual o *cicatriz serológica*. No obstante, en algunos pacientes esta última determinación coincidió con una recidiva o reinfección e incremento del título serológico, como se detalla en la siguiente tabla.

RPR FINAL	Nº CASOS
Negativo	336
Título 1/2	101
Título 1/1	74
Título 1/4	50
Título 1/8	33
Título 1/16	21
Título 1/32	13
Título 1/64	9
Título 1/128	4
Título 1/256	2
TOTAL	643

TABLA 29: RPR al final del seguimiento

Se analizó también la presencia de **coinfección por VIH**. De los 643 pacientes estudiados, 247 presentaron coinfección por VIH (38,41%), 65 de los cuales presentaron criterios de SIDA. En 104 pacientes coincidió el diagnóstico de VIH y sífilis, produciéndose un codiagnóstico. Es decir, o bien la sífilis permitió el diagnóstico de la infección por VIH, o a través del protocolo de cribado serológico del paciente infectado por VIH se diagnosticó la infección por *Treponema pallidum*. Por otro lado, en 92 pacientes el diagnóstico de sífilis fue posterior al diagnóstico de infección por VIH.

Se estudió también la **coinfección por VHA, VHB, VHC y HTLV I/II**. Además, se analizó si habían presentado otras ITS: gonorrea, infección por *Chlamydia trachomatis*, herpes genital o anal, condilomas acuminados y escabiosis. Los resultados obtenidos se pueden revisar en las siguientes tablas:

VHA	Nº CASOS
No	106
Inmunidad adquirida	178
Vacunado	12
No consta	347
TOTAL	643

VHB	Nº CASOS
No	357
Infección pasada o resuelta	161
Infección crónica con carga viral detectable	9
Infección crónica con carga viral no detectable	2
Vacunado	109
Infección aguda	1
Infección crónica con carga viral desconocida	4
TOTAL	643

VHC	Nº CASOS
No	605
VHC con carga viral detectable	17
VHC con carga viral no detectable	9
VHC con carga viral desconocida	12
TOTAL	643

TABLA 30. Infección por virus hepatotropos primarios en los pacientes

De los pacientes con inmunidad adquirida frente a VHA, 15 presentaron una infección aguda en los últimos 8 años, coincidiendo varios casos con un brote por VHA en HSH en el área Sur de Gran Canaria. De igual manera, 3 casos de infección por VHB y 8 casos por VHC se produjeron durante el periodo de estudio, posterior al año 2007.

No se detectó ningún caso de infección por HTLV I-II.

Se realizó un análisis cruzado del hábito sexual y la infección por VHC y VHA cuyos resultados se indican en la siguiente tabla.

Hábito sexual	VHC		Total
	No	Sí	
Heterosexual	160	7	167
Homosexual	220	14	234
Bisexual	29	1	30
No consta	196	16	212
TOTAL	605	38	643

Hábito sexual	VHA		Total
	No	Sí	
Heterosexual	130	37	167
Homosexual	126	108	234
Bisexual	17	13	30
No consta	192	20	212
TOTAL	465	178	643

TABLA 31: Relación de coinfecciones de VHA y VHC con hábito sexual

En ambos casos se detectó un mayor número de casos de infección por VHA y VHC en pacientes homosexuales.

Con respecto al diagnóstico de **otras ITS**, por orden de frecuencia se observaron las presentes en la siguiente tabla:

ITS	Nº CASOS
Condilomas acuminados	38
Gonorrea	37
Infección por <i>C. trachomatis</i>	28
Herpes genital / anal	18
Escabiosis	13

TABLA 32: Otras ITS presentes en los pacientes

La ITS más frecuente, a excepción de las infecciones expuestas previamente como el VIH, fueron los condilomas acuminados, seguidos por la gonorrea y la infección por *Chlamydia trachomatis*.

Posteriormente se realizó un subanálisis de los pacientes coinfectados por sífilis y VIH, comparándolos con los mono infectados.

En lo que respecta al ***hábito sexual*** en pacientes coinfectados por *T. pallidum* y **VIH** los resultados se expresan en la siguiente tabla.

COINFECCIÓN POR VIH		HÁBITO SEXUAL			
		Heterosexual	Homosexual	Bisexual	No consta
No	Recuento	144	44	6	202
	% dentro de coinfección VIH	36,4%	11,1%	1,5%	51,0%
	% dentro de hábito sexual	86,2%	18,8%	20,0%	95,3%
Sí	Recuento	23	190	24	10
	% dentro de coinfección VIH	9,3%	76,9%	9,7%	4,0%
	% dentro de hábito sexual	13,8%	81,2%	80,0%	4,7%
TOTAL	Recuento	167	234	30	212
	% dentro de coinfección VIH	26,0%	36,4%	4,7%	33,0%
	% dentro de hábito sexual	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

TABLA 33: Hábito sexual y coinfección por VIH

Presentaron coinfección por VIH el 81,2% de los homosexuales, el 80% de los bisexuales y el 13,8% de los heterosexuales.

En la siguiente tabla se expresa la relación entre el *estadio de sífilis* y la presencia o no de *coinfección*.

ESTADIO SÍFILIS	COINFECCIÓN VIH		Total
	No	Sí	
Primaria	31	23	54
Secundaria	39	69	108
Terciaria / Neurolúes	8	10	18
Latente precoz	4	1	5
Latente tardía	22	1	23
Latente indeterminada	292	143	435
TOTAL DE CASOS	396	247	643

TABLA 34: Estadio diagnóstico en pacientes coinfectados y mono infectados

Como puede observarse, existía un mayor número de casos diagnosticados en un estadio secundario en los pacientes infectados por VIH respecto a los pacientes no infectados, con una disminución de los casos diagnosticados en fase de latencia de la infección por sífilis.

La distribución de los casos de ITS dependiendo de la infección por VIH se expresan en las siguientes tablas:

COINFECCIÓN POR VIH	Gonococia		Total
	No	Sí	
No	391	5	396
Sí	215	32	247
TOTAL	606	37	643

COINFECCIÓN POR VIH	Infección por clamidias		Total
	No	Sí	
No	391	5	396
Sí	224	23	247
TOTAL	615	28	643

COINFECCIÓN POR VIH	Herpes genital/anal		Total
	No	Sí	
No	388	8	396
Sí	237	10	247
TOTAL	625	18	643

COINFECCIÓN POR VIH	Condilomas acuminados		Total
	No	Sí	
No	387	9	396
Sí	218	29	247
TOTAL	605	38	643

COINFECCIÓN POR VIH	Escabiosis		Total
	No	Sí	
No	391	5	396
Sí	239	8	247
TOTAL	630	13	643

Tabla 35: Otras ITS en pacientes coinfectados y mono infectados

En todos los casos, el diagnóstico de otras ITS fue superior en los pacientes infectados por VIH con respecto a los no coinfectados.

Ampliando el período de estudio de 2007 a 2015, se revisaron todos los casos con diagnóstico microbiológico de neurosífilis con VDRL positivo. En total fueron nueve casos, todos eran hombres, con un rango de edades entre 29 y 66 años, y la mayoría eran VIH positivos. Los resultados obtenidos se resumen en la siguiente tabla:

VDRL	BIOQUÍMICA LCR	MOTIVO
Positivo 1 / 2	22 células (predominio de mononucleares) e hiperproteíorraquia	Trastorno psicótico
Positivo 1 / 4	15 células (90% mononucleares) e hiperproteíorraquia	Cuadro neurológico y VIH
Positivo 1 / 4	No consta	VIH
Positivo 1 / 2	48 células (90% mononucleares) e hiperproteíorraquia	Coriorretinitis y VIH
Positivo 1 / 1	50 células (90% mononucleares), hiperproteíorraquia y elevación del lactato	VIH
Positivo 1 / 2	13 células (90% mononucleares) e hiperproteíorraquia	Papiledema y VIH
Positivo 1 / 2	80 células (95% mononucleares) e hiperproteíorraquia	Polineuropatía y VIH
Positivo 1 / 4	56 células (98% mononucleares), hiperproteíorraquia y elevación del lactato	Cefalea, hemiparesia y VIH
Positivo 1 / 4	126 células (90% mononucleares) e hiperproteíorraquia	Lesiones cutáneas, parálisis facial periférica y VIH

TABLA 36: Casos de neurosífilis con VDRL + en el LCR

Finalmente, fueron *exitus letalis* 31 pacientes. En ninguno de ellos la sífilis fue la causa de la muerte.

Objetivo 2: Seroprevalencia de sífilis en la población Canaria

Objetivo 2.1: Seroprevalencia de sífilis en población autóctona

Se cribaron 577 muestras de suero obtenidas en un **estudio poblacional**, en el que se incluye la distribución por grupos etarios, sexo y población de cada una de las Islas Canarias. La población de estudio se representa en la tabla siguiente.

ISLAS	Nº PACIENTES (%)
Gran Canaria	220 (38,13)
Tenerife	161 (27,90)
La Palma	70 (12,13)
La Gomera	40 (6,93)
Lanzarote	32 (5,55)
Fuerteventura	31 (5,37)
El Hierro	23 (3,99)

PROVINCIAS	Nº PACIENTES (%)
Las Palmas de Gran Canaria	283 (49,05)
Santa Cruz de Tenerife	294 (50,95)

TABLA 37: Características de la muestra por islas y provincias

Para ello se empleó una prueba treponémica automatizada (CLIA) sobre población autóctona sana sin sospecha clínica de sífilis.

Se detectaron 12 muestras con un cribado positivo con un índice S/CO superior o igual a 1 de anticuerpos anti *Treponema pallidum*. Los resultados correspondientes a las muestras con cribado positivo se indican en la siguiente tabla.

Edad (años)	Sexo	Isla	Prueba treponémica (índice S/CO)	Prueba treponémica (LIA)	Interpretación de Prueba treponémica	RPR
43	Varón	La Palma	27,09	Positiva	Positiva	Negativo
46	Varón	Tenerife	26,49	Positiva	Positiva	Negativo
44	Mujer	Gran Canaria	18,1	Positiva	Positiva	Negativo
42	Mujer	Gran Canaria	16,84	Positiva	Positiva	Negativo
68	Varón	La Gomera	8,06	Positiva	Positiva	Negativo
49	Varón	La Palma	6,76	Positiva	Positiva	Negativo
59	Varón	La Palma	5,99	Positiva	Positiva	Negativo
64	Varón	Tenerife	4,5	Positiva	Positiva	Negativo
51	Mujer	Tenerife	2,07	Positiva	Positiva	Negativo
27	Mujer	Gran Canaria	1,54	Negativa	Falso positivo	
72	Mujer	Tenerife	1,23	Negativa	Falso positivo	
26	Varón	Gran Canaria	1,05	Indeterminada	Dudoso	

TABLA 38: Cribado serológico de lúes en población autóctona

Todas las muestras con un cribado positivo se confirmaron mediante inmunoensayo en tira LIA. Esta prueba confirmatoria presenta una sensibilidad próxima al 100%, superior al FTA-abs, y una especificidad del 99,5% y permite detectar anticuerpos frente a 3 proteínas recombinantes (TpN47, TpN17 y TpN15) y un péptido sintético (TmpA). La prueba de cribado es capaz de detectar anticuerpos frente a las tres proteínas recombinantes, pero no frente al péptido TmpA. Posteriormente se completó el estudio de las muestras confirmadas positivas con la determinación de la prueba no treponémica RPR siendo en los 9 casos confirmados negativa. En uno de los casos la prueba confirmatoria fue reactiva pero no cumplió criterios de positividad, interpretándose el resultado como indeterminado o dudoso. En los dos casos restantes la prueba confirmatoria fue negativa interpretándose como un falso positivo de la prueba de cribado.

Por ello de las 577 muestras cribadas, 9 fueron verdaderos positivos, una prueba resultó dudosa y se detectaron dos falsos positivos. La seroprevalencia en población

autóctona en la muestra estudiada fue del 1,55 %. El resto de las muestras cribadas fueron negativas con un rango de S/CO de 0,03 a 0,73. La mediana de edad de los pacientes estudiados fue de 41 años, con una distribución por sexos de un 43,33% de hombres y un 56,67% de mujeres.

Para completar este objetivo, se contactó con el Instituto Canario de Hemodonación y Hemoterapia de Las Palmas, donde desde hace tiempo utilizan el algoritmo diagnóstico reverso para **cribado de sífilis en los posibles donantes**. El cribado se realiza con una prueba treponémica (PT) automatizada por CLIA, se confirma mediante otra prueba treponémica mediante inmunoensayo en tira LIA, y se completa el estudio con el RPR.

A continuación se exponen los datos aportados por el Instituto de Hemodonación y Hemoterapia de Las Palmas:

AÑO	PT+ / RPR+ (%)		Nº VARONES	Nº MUJERES	Nº DE DONANTES
	VARON	MUJER			
2013	0,1	0,05	32.112	19.945	51.609
2014	0,08	0,03	31.406	19.310	50.722

TABLA 39: Sífilis “activa” en donantes de sangre por sexo

Agradecimiento a M^a Dolores Ruiz Pérez. Responsable Regional de Serología, Bioquímica y Nat. Centro Canario de Transfusión. Instituto Canario de Hemodonación y Hemoterapia.

Durante el año 2013 se detectaron 32 casos de *sífilis “activa”* en varones y 10 en mujeres. Durante el año 2014 se diagnosticaron unos 25 casos en varones y 6 en mujeres.

Se detectó un caso de coinfección sífilis-VHC en una mujer española de 43 años durante 2013, y otro caso durante el año 2014 en una mujer española de 75 años derivada para autodonación. Además se detectaron otros dos casos en varones españoles de 25 y 30 años coinfectados por VIH.

Otro dato de interés es la presencia de “*infecciones pasadas*” en donantes de sangre en Las Palmas que se indican en la tabla siguiente.

AÑO	PT+ / RPR+(%)	PT+ / RPR-(%)	Nº DE DONACIONES
2013	0,06	0,21	64.721
2014	0,05	0,19	62.740

TABLA 40: Sífilis “activa” en donantes de sangre

Agradecimiento a M^a Dolores Ruiz Pérez. Responsable Regional de Serología, Bioquímica y Nat. Centro Canario de Transfusión. Instituto Canario de Hemodonación y Hemoterapia.

En tercer lugar, en la tabla siguiente, se indican los datos estratificados atendiendo al *país de origen de los donantes de sangre*.

PAÍS	AÑO (%)	
	2013	2014
ARGENTINA	0,27	0,28
CUBA	-	0,33
COLOMBIA	-	0,17
ESPAÑA	0,08	0,06
LETONIA	33,33*	-
PARAGUAY	4,55 *	-
RUMANÍA	-	1,85
VENEZUELA	0,21	0,07

TABLA 41: Seroprevalencia de lúes en donantes atendiendo al país de origen

*Estos países presentaron un escaso número de donantes

Agradecimiento a M^a Dolores Ruiz Pérez. Responsable Regional de Serología, Bioquímica y Nat. Centro Canario de Transfusión. Instituto Canario de Hemodonación y Hemoterapia.

Finalmente, en la tabla siguiente, se indican los datos estratificados atendiendo a la *edad de los donantes de sangre*.

EDAD (AÑOS)	AÑO (%)	
	2013	2014
<18	-	-
18-24	0,08	0,07
25-35	0,06	0,08
36-45	0,08	0,05
46-55	0,05	0,05
56-65	0,18	0,03
>65	-	4,35*

TABLA 42: Seroprevalencia de lúes en donantes atendiendo a la edad

*Este rango de edad presentó un escaso número de donantes y la mayoría para autodonación.

Agradecimiento a M^a Dolores Ruiz Pérez. Responsable Regional de Serología, Bioquímica y Nat. Centro Canario de Transfusión. Instituto Canario de Hemodonación y Hemoterapia.

En resumen, el 0,06-0,08% de los donantes de sangre presentan una serología positiva para sífilis, siendo el Instituto Canario de Hemodonación y Hemoterapia uno de los porcentajes más altos a nivel nacional.

Objetivo 2.2: Prevalencia e incidencia de sífilis en población inmigrante.

Durante el periodo de estudio, se atendieron a un total de 1.873 inmigrantes. El 28,1% (n=526) procedían de países de la zona norte de África y el 68,5% (n=1.283) de países de la zona subsahariana; en un 3,4% no se llegó a conocer el país de procedencia de los sujetos. El total de inmigrantes por país se recoge en la **figura 26**, siendo los países de origen más frecuentes Marruecos, Nigeria, Sierra Leona, Ghana y Mali.

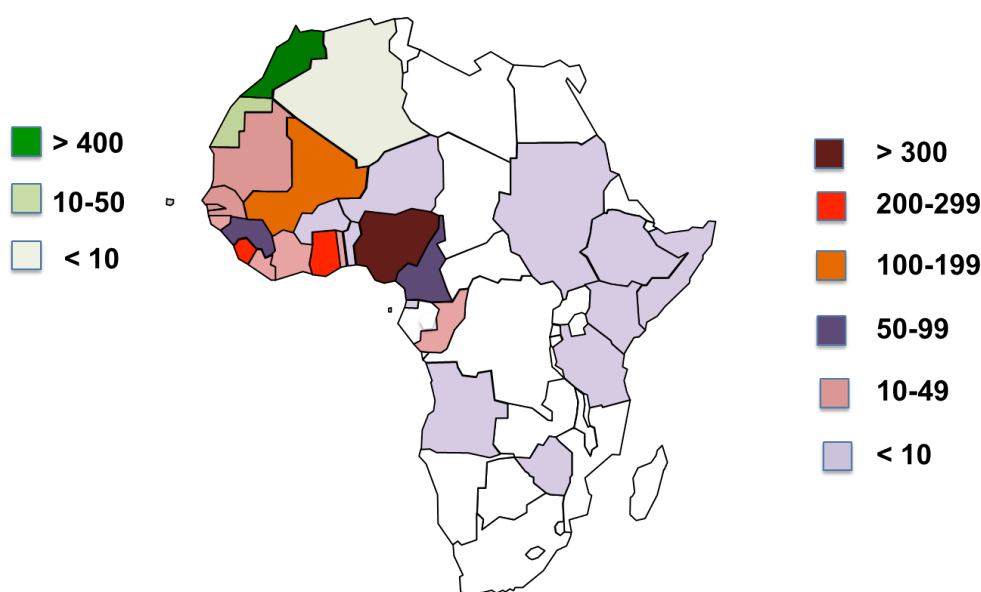


Figura 26: Origen de la población inmigrante

La edad media fue de 26,61 (DE = 6,35 años). El 87,5% eran varones y el 12,5% mujeres. No existían diferencias estadísticamente significativas con respecto a la edad al comparar el grupo de población de la zona norteafricana con la de zonas subsaharianas.

La frecuencia de llegada por años se recoge en la **figura 27**.

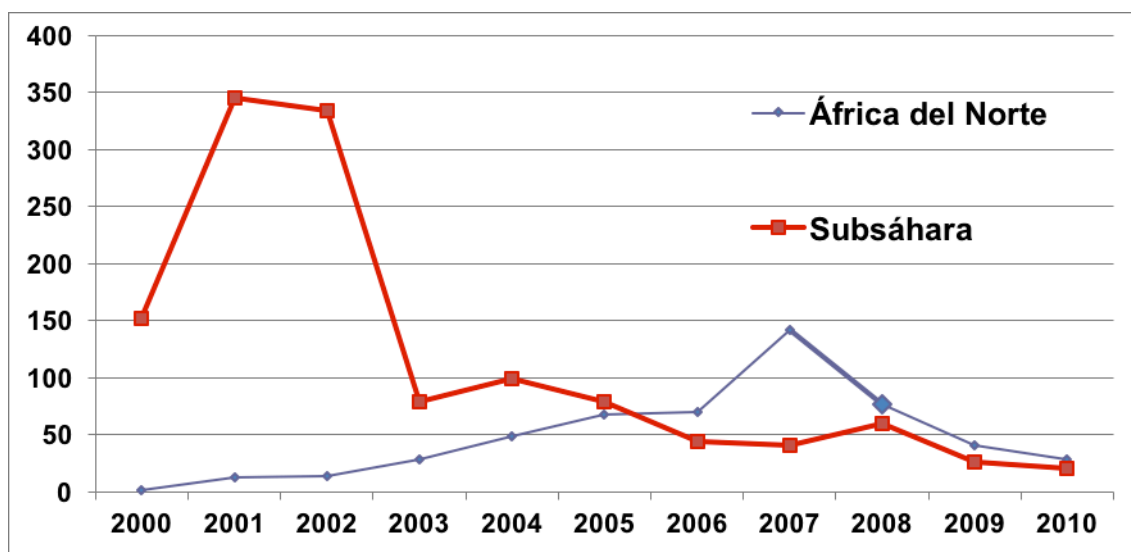


Figura 27: Origen de la población inmigrante (2)

Con respecto a los antecedentes personales, 980 (52,3%) no refería enfermedades previas, 22 (21,1%) referían accidentes y traumatismos previos, 48 (2,6%) habían sido sometidos a cirugía en alguna ocasión y 34 (1,9%) referían haber padecido previamente paludismo. Con respecto a los hábitos tóxicos 658 (35,1%) afirmaba no consumir alcohol, tabaco ni otras drogas, 204 (10,9%) eran fumadores, 132 (7%) referían consumo de alcohol de forma ocasional y 192 (10,3%) refería consumir alcohol y tabaco.

Se realizó RPR en 1455 pacientes con positividad en 18 casos (1,2%), 11 de ellos procedentes de áreas subsaharianas. Los casos positivos de los países con mayor tamaño muestral, así como los datos de otras infecciones estudiadas se indican en la tabla siguiente.

	Marruecos	Ghana	Nigeria	Sierra Leona	Guinea	Mali	Camerún
Protozoos	27 (6,6%)	7 (4,7%)	11 (4,1%)	7 (5,1%)	2 (4,4%)	3 (6,4%)	1 (2,7%)
Helmintos	7 (1,7%)	14 (9,3%)	59 (22,1%)	24 (17,4%)	7 (15,6%)	17 (36,2%)	10 (27%)
VHA Ig G	172 (100%)	37 (100%)	27 (100%)	10 (100%)	14 (100%)	5 (100%)	1 (100%)
VHC	1 (0,2%)	1 (0,7%)	2 (1,1%)	2 (1,4%)	1 (2,3%)	3 (5,1%)	1 (2,4%)
VIH	0	7 (4,3%)	11 (3,7%)	7 (4,3%)	1 (2%)	2 (3,3%)	5 (11,6%)
RPR	7 (1,6%)	4 (2,5%)	1 (0,3%)	2 (1,3%)	1 (2%)	0	0
Mantoux +	33 (14,8%)	37 (22,4%)	72 (29,8%)	25 (19,1%)	5 (11,1%)	25 (40,3%)	18 (47,4%)
HBsAg +	9 (2,1%)	26 (16%)	17 (5,9%)	20 (12,3%)	5 (10%)	12 (20%)	7 (17,5%)
Sin contacto con VHB	284 (77,2%)	35 (22,2%)	84 (45,4%)	29 (19,7%)	7 (14%)	4 (6,7%)	8 (21,1%)
VHB pasado y curado	49 (13,4%)	47 (29,9%)	41 (22,8%)	40 (29%)	18 (36,7%)	16 (29,1%)	11 (29,7%)

TABLA 43: Seroprevalencia de lúes en inmigrantes africanos

Objetivo 2.3: Seroprevalencia en pacientes infectados por VIH

En todos los pacientes con diagnóstico de VIH atendidos en la Unidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical del HUIGC se solicita un protocolo inicial de inmunodiagnóstico que incluye el cribado de sífilis, además de otras infecciones como VHA, VHB, VHC, Citomegalovirus, *Toxoplasma gondii* o Virus de Epstein Barr.

Se realizó una búsqueda a través del programa de gestión informática Modulab Gold de los resultados obtenidos para el cribado de sífilis en pacientes VIH positivos analizados en el Servicio de Microbiología. Como criterios de búsqueda se seleccionaron todos los pacientes hospitalarios que durante un período de 8 años (2007 - 2015) presentaron una carga viral para VIH tipo 1 detectable, superior a 20 copias/ml o una prueba confirmatoria mediante inmunoensayo en tira LIA positiva para VIH-1/2. Cumplieron los criterios de búsqueda 11.584 muestras analizadas, correspondientes a 1.910 pacientes, con una mediana de edad de 42 años, y una distribución por sexos predominantemente masculina con un 14,92% de mujeres (285 pacientes) frente a un 85,08% de varones (1.625).

Posteriormente en estos pacientes se revisó la presencia o no de un resultado de inmunodiagnóstico compatible con sífilis desde el año 2007 hasta 2015. De los 1.910 pacientes VIH positivos, 409 presentaron una serología positiva para sífilis, un 21,41% de los pacientes estudiados. De los 409 pacientes con diagnóstico microbiológico de sífilis y VIH, 11 eran mujeres (2,69%) y 398 hombres (97,31%), con un rango de edad de 17 a 70 años (mediana de 39 años). El análisis de los resultados mostró que en 199 pacientes (48,66%) la prueba no treponémica RPR se negativizó en serologías posteriores, pero en 127 (31,05%) se mantuvo un "título residual" de RPR. En 62 pacientes (15,16%) no se realizó seguimiento serológico no pudiendo determinar

la respuesta serológica al tratamiento. Finalmente en el 5,13% de los pacientes (21 casos) se observó en estudios serológicos posteriores un incremento del título en 4 veces sugestivo de una posible recidiva o reinfección, y en algún caso este hecho se observó hasta en tres ocasiones con una elevación significativa del título de RPR.

Objetivo 3: Sífilis de repetición

Durante los años 2008 y 2009 un total de 106 pacientes han presentado al menos una determinación del RPR positiva, de los cuales 101 eran varones y 5 mujeres. Aproximadamente un tercio de los pacientes era de nacionalidad extranjera. La edad media de diagnóstico de sífilis fue de 37 años (rango de edad de 19 a 77 años). En el 85% de los pacientes la condición sexual fue registrada, siendo un 70% homosexuales/bisexuales, y un 15% heterosexuales. De todos los pacientes incluidos en el estudio, 77 fueron casos incidentes de sífilis en el periodo 2008-2009, y el resto presentaban RPR positivo previo a éste periodo.

El 66% (70/106) de los casos fueron VIH positivos, de los cuales, en 16 pacientes se realizó un diagnóstico concomitante de VIH y lúes. El 74,28% (52/70) de éstos pacientes eran HSH.

El estadio de lúes en la primera determinación del RPR fue: 12,26% (13 pacientes) en estadio primario, 29,25% (31) en estadio secundario, 53,77% (57) en estadio latente y un 4,72% (5) en estadio terciario. En los pacientes VIH positivos el diagnóstico de sífilis en fase latente fue del 62% de los casos frente al 13% de los no VIH.

La media de los niveles de RPR de los casos incidentes con sífilis en estadio primario con serología positiva para VIH fue de 1:32, frente a los pacientes no VIH, cuya media de niveles de RPR fue de 1:4. Datos similares se encontraron para los casos incidentes con sífilis en estadio secundario, siendo la media de los niveles de RPR en pacientes VIH positivos mayor que la de los pacientes no VIH con un título de 1:64. Ocho pacientes diagnosticados y tratados de sífilis antes del año 2007 mantuvieron

niveles de RPR positivo hasta el periodo de estudio, siendo 7 VIH positivos y 1 VIH negativo.

De los pacientes diagnosticados de sífilis en el periodo de estudio, 13/77 (16,88%) fueron considerados como una reinfección, siendo 12/13 (92,30%) VIH positivos y el 100% homosexuales. Ocho pacientes considerados como reinfección no habían negativizado su título previo de RPR, siendo 6 pacientes VIH positivos y 2 pacientes VIH negativos. Además, se encontró un paciente en esta serie, infectado por VIH, que tuvo dos infecciones previas al nuevo diagnóstico de lúes en el periodo de estudio.

Con respecto al tratamiento, 11 pacientes (10,37%) se trataron con una dosis de penicilina, de los cuales 9 estaban en estadio primario y secundario y dos en estadio latente. Treinta y nueve pacientes fueron tratados con 3 o más dosis de penicilina, de los cuales, 20 presentaban un estadio primario o secundario de la sífilis y 19 pacientes estaban en estadio latente, y 20 de ellos eran VIH positivos. A seis pacientes se les trató con penicilina intravenosa, de los cuales 5 tenían una sífilis terciaria y en uno se había realizado diagnóstico concomitante de VIH y lúes.

La respuesta al tratamiento se estudió en los 77 casos incidentes de sífilis, aunque 40 pacientes tuvieron que ser excluidos por falta de datos serológicos. Entre los 37 pacientes restantes se dividió la respuesta al tratamiento en estadio latente y primario-secundario. De los pacientes pertenecientes al estadio latente 14/15 obtuvieron una respuesta favorable y 1/15 no obtuvo respuesta. De los pacientes pertenecientes al estadio primario y secundario en 20 de 22 se obtuvo una respuesta adecuada. Los tres pacientes que tuvieron una mala respuesta al tratamiento eran VIH positivos.

Se practicó una punción lumbar a 20 pacientes (18,86%), 14 de ellos eran VIH positivos (6 con diagnóstico concomitante con sífilis). De ellos, en tres fue patológica, sugestiva de neurosífilis, dos de ellos VIH positivos.

Objetivo 4: Coinfecciones con otras ITS

A través del sistema de gestión informática del Servicio de Microbiología se seleccionaron 859 pacientes que cumplían la condición de haber sido diagnosticados de sífilis mediante técnicas de inmunodiagnóstico (RPR, FTA y/o inmunoensayo en tira LIA). Se realizó la búsqueda considerando todas las muestras remitidas al Servicio de Microbiología desde julio de 2007 a diciembre de 2013, incluyendo tanto los sueros remitidos desde Atención Primaria como Especializada, pacientes ambulatorios y hospitalizados.

La coinfección asociada con mayor frecuencia fue la **infección por VIH**. De los 859 pacientes estudiados 298 presentaban una carga viral VIH-1 detectable o una prueba confirmatoria positiva para VIH (34,69%). De estos 298 pacientes, el 7,38% de los coinfectados VIH-sífilis (22 casos) presentaban otras coinfecciones por otras ITS como se describe en la siguiente tabla.

	VIH Y SÍFILIS
Virus C de la hepatitis	9
Virus A de la hepatitis	3
<i>N. gonorrhoeae</i> y <i>C. trachomatis</i>	4
<i>C. trachomatis</i>	2
<i>N. gonorrhoeae</i>	3
<i>M. genitalium</i>	1

TABLA 44: Coinfección VIH-sífilis con otras ITS

La segunda coinfección en frecuencia con 44 casos fue la **hepatitis por virus C** (5,12%), 9 de ellos en pacientes infectados por VIH, como se describe en la tabla anterior.

Las siguientes ITS en frecuencia fueron la infección por *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*, con 9 casos cada una (1,04%). De los 9 casos de pacientes que presentaron infección por sífilis e infección por clamidias, dos estaban infectados por VIH y cuatro tuvieron infección por gonococo y VIH. En los 9 casos de gonococia y sífilis, 3 estaban infectados por VIH y 4 presentaron gonococia, infección por clamidias, sífilis y VIH, como ya se comentó previamente.

En 8 pacientes (0,93%) se adquirió la infección por VHA durante el periodo de estudio presentando un cuadro de hepatitis aguda, 3 de los cuales eran VIH positivos.

En dos casos (0,23%) se observó infección por *Mycoplasma genitalium*, uno de ellos presentaba además infección por VIH.

Con respecto a los casos de hepatitis A aguda, desde julio de 2007 hasta agosto de 2015, se detectaron 67 casos de hepatitis A aguda en el Servicio de Microbiología del HUIGC. La distribución por años fue la siguiente:

AÑOS	Nº CASOS
2007 (julio-diciembre)	12
2008	11
2009	23
2010	9
2011	4
2012	1
2013	2
2014	3
2015	2
	67

TABLA 45: Incidencia de Hepatitis A en pacientes diagnosticados en el HUIGC

En los últimos años se ha detectado un incremento considerable de los casos de hepatitis A aguda. El rango de edad de los pacientes estudiados fue de 16 a 80 años, con una mediana de 30 años. De los 67 casos, solamente 11 eran mujeres, el 83,58% eran varones. Este incremento en el número de casos en varones se asoció a un brote en pacientes homosexuales en el área Sur de Gran Canaria de probable transmisión sexual estudiado por Salud Pública.

Objetivo 5: Estrategias serológicas en el diagnóstico

Se comparó el algoritmo diagnóstico tradicional de sífilis utilizando inicialmente una prueba no treponémica (RPR) seguida de una prueba confirmatoria treponémica (FTA-abs y/o inmunoensayo en tira LIA) con un algoritmo reverso basado en el uso de una prueba treponémica automatizada (técnica de quimioluminiscencia) que se confirma en los casos positivos con las pruebas no treponémicas y treponémicas tradicionales ya descritas.

Se analizó un total de 138 muestras de suero seleccionadas aleatoriamente. El rango de edad de los pacientes fue de 19 a 98 años (49,64 años de media), con un 82% de varones. Las 91 muestras con FTA-Abs e inmunoensayo en tira LIA positivos presentaron un resultado positivo con ARCHITECT Syphilis TP.

Nº Muestras (N=138)	Pruebas
91	RPR: Positivo/Negativo FTA-Abs: Positivo INNO-LIA: Positivo
30	RPR: Negativo FTA-Abs: Negativo
11	RPR: Negativo FTA-Abs: Reactividad débil INNO-LIA: Indeterminado
6	RPR: Positivo FTA-Abs: Negativo INNO-LIA: Negativo

TABLA 46. Perfil serológico de las muestras

En la **tabla 47** se indican de forma pormenorizada los datos de los pacientes con CLIA positivo, FTA positivo e INNO-LIA positivo.

Paciente	Edad (años)	Sexo ^a	RPR ^b	FTA-Abs / INNO-LIA	S/CO CLIA	INTERPRETACIÓN CLIA
1	48	M	Negativo	Positivo	16,49	Positivo
2	65	M	Negativo	Positivo	17,78	Positivo
3	52	M	Negativo	Positivo	18,22	Positivo
4	38	M	Negativo	Positivo	21,82	Positivo
5	47	M	Negativo	Positivo	32,68	Positivo
6	59	M	Negativo	Positivo	33,95	Positivo
7	70	M	Negativo	Positivo	4,46	Positivo
8	82	H	Positivo 1 / 4	Positivo	10,30	Positivo
9	27	H	Negativo	Positivo	10,99	Positivo
10	34	H	Negativo	Positivo	12,84	Positivo
11	82	H	Negativo	Positivo	13,81	Positivo
12	85	H	Positivo 1 / 1	Positivo	15,53	Positivo
13	37	H	Negativo	Positivo	15,89	Positivo
14	54	H	Negativo	Positivo	18,06	Positivo
15	66	H	Negativo	Positivo	21,02	Positivo
16	50	H	Negativo	Positivo	21,51	Positivo
17	41	H	Negativo	Positivo	21,57	Positivo
18	33	H	Negativo	Positivo	22,15	Positivo
19	51	H	Positivo 1 / 32	Positivo	23,31	Positivo
20	54	H	Positivo 1 / 2	Positivo	28,03	Positivo
21	50	H	Negativo	Positivo	28,06	Positivo
22	59	H	Negativo	Positivo	28,65	Positivo
23	44	H	Negativo	Positivo	31,06	Positivo
24	35	H	Negativo	Positivo	32,88	Positivo
25	55	H	Positivo 1 / 2	Positivo	33,52	Positivo
26	39	H	Positivo 1 / 2	Positivo	35,29	Positivo
27	36	H	Positivo 1 / 256	Positivo	35,64	Positivo
28	36	H	Positivo 1 / 4	Positivo	35,80	Positivo
29	34	H	Positivo 1 / 8	Positivo	37,06	Positivo
30	60	H	Positivo 1 / 64	Positivo	37,42	Positivo
31	40	H	Positivo 1 / 32	Positivo	38,44	Positivo
32	52	H	Positivo 1 / 4	Positivo	38,95	Positivo
33	39	H	Negativo	Positivo	6,43	Positivo
34	42	H	Negativo	Positivo	7,00	Positivo
35	98	H	Positivo 1 / 8	Positivo	7,07	Positivo
36	43	H	Negativo	Positivo	7,62	Positivo
37	35	H	Negativo	Positivo	8,43	Positivo
38	59	H	Negativo	Positivo	8,97	Positivo
39	47	H	Positivo 1 / 32	Positivo	30,16	Positivo
40	65	H	Positivo 1 / 64	Positivo	31,37	Positivo
41	54	H	Negativo	Positivo	3,19	Positivo
42	48	H	Positivo 1 / 16	Positivo	31,76	Positivo
43	48	H	Negativo	Positivo	33,88	Positivo
44	44	H	Positivo 1 / 1	Positivo	17,87	Positivo
45	59	H	Negativo	Positivo	2,59	Positivo
46	64	H	Negativo	Positivo	2,08	Positivo
47	46	H	Negativo	Positivo	14,88	Positivo
48	48	H	Positivo 1 / 64	Positivo	29,11	Positivo
49	35	H	Positivo 1 / 2	Positivo	28,14	Positivo
50	33	M	Negativo	Positivo	7,08	Positivo
51	69	M	Positivo 1 / 1	Positivo	11,57	Positivo
52	26	H	Negativo	Positivo	21,39	Positivo
53	47	H	Positivo 1 / 32	Positivo	24,32	Positivo
54	23	H	Positivo 1 / 2	Positivo	25,36	Positivo

55	34	H	Positivo 1 / 8	Positivo	29,45	Positivo
56	35	H	Positivo 1 / 1	Positivo	31,91	Positivo
57	64	H	Positivo 1 / 8	Positivo	31,19	Positivo
58	47	M	Negativo	Positivo	14,03	Positivo
59	51	H	Positivo 1 / 64	Positivo	34,26	Positivo
60	26	H	Negativo	Positivo	7,9	Positivo
61	47	H	Positivo 1 / 8	Positivo	27,41	Positivo
62	76	H	Negativo	Positivo	3,05	Positivo
63	50	H	Positivo 1 / 1	Positivo	5,46	Positivo
64	66	H	Negativo	Positivo	4,3	Positivo
65	27	H	Positivo 1 / 32	Positivo	32,83	Positivo
66	76	H	Negativo	Positivo	21,46	Positivo
67	35	H	Positivo 1 / 4	Positivo	31,29	Positivo
68	41	H	Negativo	Positivo	1,31	Positivo
69	59	H	Positivo 1 / 8	Positivo	31,77	Positivo
70	44	H	Negativo	Positivo	20,01	Positivo
71	53	M	Positivo 1 / 2	Positivo	24,67	Positivo
72	32	M	Positivo 1 / 64	Positivo	31,69	Positivo
73	23	H	Positivo 1 / 16	Positivo	35,72	Positivo
74	44	H	Positivo 1 / 2	Positivo	23,81	Positivo
75	28	H	Positivo 1 / 2	Positivo	25,07	Positivo
76	39	H	Positivo 1 / 128	Positivo	33,82	Positivo
77	84	M	Negativo	Positivo	4,16	Positivo
78	89	H	Negativo	Positivo	16,78	Positivo
79	62	H	Positivo 1 / 4	Positivo	18,46	Positivo
80	35	H	Positivo 1 / 2	Positivo	26,58	Positivo
81	35	H	Positivo 1 / 16	Positivo	35,06	Positivo
82	44	H	Negativo	Positivo	25,08	Positivo
83	40	M	Negativo	Positivo	21,69	Positivo
84	49	M	Negativo	Positivo	5,69	Positivo
85	37	H	Positivo 1 / 16	Positivo	27,4	Positivo
86	27	H	Negativo	Positivo	1,28	Positivo
87	39	H	Positivo 1 / 4	Positivo	31,42	Positivo
88	60	M	Negativo	Positivo	16,57	Positivo
89	27	H	Positivo 1 / 16	Positivo	30,87	Positivo
90	33	H	Positivo 1 / 16	Positivo	33,69	Positivo
91	43	M	Negativo	Positivo	5,21	Positivo

TABLA 47. Muestras positivas con el algoritmo diagnóstico tradicional

^aH: hombre, M: mujer.

^bEn los casos con RPR positivo se añade el título.

Todas las muestras con RPR y FTA-Abs negativos, y las que presentaron un RPR falso positivo (RPR positivo y FTA-Abs e inmunoensayo en tira LIA negativos) fueron no reactivas por CLIA. Las muestras con una reactividad débil del FTA-abs e inmunoensayo en tira LIA indeterminado (reactivo que no cumple criterios de

positividad) fueron negativas mediante CLIA, a excepción de una muestra de un paciente infectado por VIH que fue positiva. Se observó una elevada correlación entre el algoritmo tradicional y la prueba de cribado mediante CLIA (índice kappa de 0,878).

En el Servicio de Microbiología desde agosto de 2013 comienza a utilizarse el algoritmo diagnóstico reverso, expuesto previamente, como método de cribado de sífilis confirmándose los casos positivos o dudosos (negativos con un S/CO elevado superior a 0,50) con el algoritmo diagnóstico tradicional. Previamente se había utilizado hasta ese momento como prueba diagnóstica inicial la prueba no treponémica RPR confirmándose con una prueba treponémica FTA-abs y/o inmunoensayo en tira LIA. Se revisó la base de datos informática del Servicio de Microbiología desde el año 2000 al año 2015 para valorar la evolución de los resultados en el tiempo y más concretamente a partir de la incorporación del nuevo algoritmo diagnóstico.

En las siguientes tablas se exponen los datos obtenidos :

AÑO 2000 ¹	POSITIVOS	NEGATIVOS	TOTAL PRUEBAS
RPR	80	2.732	2.812
FTA-ABS	113	605	718
VDRL	1	51	52
			3.582

¹Se recoge en la base de datos un falso positivo de RPR.

AÑO 2001 ¹	POSITIVOS	NEGATIVOS	TOTAL PRUEBAS
RPR	113	3.087	3.200
FTA-ABS	204	691	895
VDRL	0	53	53
			4.148

¹Se registran 6 falsos positivos de RPR.

AÑO 2002 ¹	POSITIVOS	NEGATIVOS	TOTAL PRUEBAS
RPR	137	2.864	3.001
FTA-ABS	178	687	865
VDRL	0	54	54
			3.920

¹Se recogen en la base de datos 11 falsos positivos de RPR.

AÑO 2003 ¹	POSITIVOS	NEGATIVOS	TOTAL PRUEBAS
RPR	141	2.601	2.742
FTA-ABS	164	666	830
VDRL	0	52	52
			3.624

¹Se detectaron 5 falsos positivos del RPR.

AÑO 2004 ¹	POSITIVOS	NEGATIVOS	TOTAL PRUEBAS
RPR	133	1.897	2.030
FTA-ABS	150	384	534
VDRL	2	41	43
			2.607

¹Datos recogidos hasta septiembre de 2004. Se registran 10 falsos positivos de RPR.

TABLA 48. Muestras procesadas para estudio serológico de sífilis (2000-2004)

Desde octubre de 2004 hasta junio de 2007 cambia el sistema informático utilizado para el registro de muestras en el Servicio de Microbiología. Durante este periodo se analizaron 7.448 muestras de suero para cribado de sífilis:

	AÑOS	AÑO 2004 (desde octubre)	AÑO 2005	AÑO 2006	AÑO 2007 (hasta junio)
SUERO	RPR Y FTA (+)	29	127	137	107
	RPR (-) Y FTA (+)	11	34	34	40
	RPR Y FTA (-)	92	471	455	252
	RPR (-) SIN FTA	415	1.920	2.041	1.083
	RPR FALSO POSITIVO	3	7	5	2
	RESULTADO INDETERMINADO	0	1	4	12
LCR	LCR VDRL (-)	22	51	54	35
	LCR VDRL (+)	1	2	1	0
	Nº MUESTRAS	573	2.613	2.731	1.531

TABLA 49. Muestras procesadas para estudio serológico de sífilis (2004-2007)

En Junio del 2007 cambia de nuevo el sistema informático a una nueva versión, indicando los datos obtenidos en la siguiente tabla.

	AÑOS	AÑO 2007 (desde julio)	AÑO 2008	AÑO 2009	AÑO 2010
SUERO	RPR Y FTA (+)	92	245	219	207
	RPR (-) Y FTA (+)	24	80	104	55
	RPR Y FTA (-)	388	783	834	829
	RPR (-) SIN FTA	1.250	2.661	2.536	6.009
	RPR FALSO POSITIVO	7	5	5	13
	RESULTADO INDETERMINADO	6	25	27	28
LCR	LCR VDRL (-)	48	88	114	98
	LCR VDRL (+)	0	1	0	0
	Nº MUESTRAS	1.815	3.888	3.839	7.239

	AÑOS	AÑO 2011	AÑO 2012	AÑO 2013 (RPR Y FTA hasta julio)
SUERO	RPR Y FTA (+)	241	184	228
	RPR (-) Y FTA (+)	62	71	89
	RPR Y FTA (-)	815	998	1.323
	RPR (-) SIN FTA	9.214	10.640	10.343
	RPR FALSO POSITIVO	12	6	8
	RESULTADO INDETERMINADO	35	16	19
LCR	LCR VDRL (-)	85	73	77**
	LCR VDRL (+)	2	1	3**
	Nº MUESTRAS	10.466	11.989	12.090

TABLA 50. Muestras procesadas para estudio serológico de sífilis (2007-2013)

A partir de agosto de 2013 se detecta un incremento en el número de pruebas analizadas tras la incorporación de Atención Primaria como centro de extracción de muestras remitidas al Servicio de Microbiología del HUIGC. Hasta ese momento se analizaban en dos Laboratorios de Análisis Clínico del área Sur de Gran Canaria. Coincidiendo con el incremento en el volumen de trabajo se cambia el algoritmo diagnóstico tradicional por el algoritmo diagnóstico reverso, descrito previamente.

	AÑOS	AÑO 2013 (índice PT)	AÑO 2014 (índice PT)	AÑO 2015 (índice PT)
SUERO	PT VERDADERO NEGATIVO	1.807 (0-0.99)	14.551 (0-0.99)	8.973 (0-0.99)
	PT VERDADERO POSITIVO	109 (≥ 1)	519 (≥ 1)	725 (≥ 1)
	PT FALSO POSITIVO	6 (1.06-1.94)	29 (1-9.54)	25 (1.05-8.68)
	PT FALSO NEGATIVO	2 (≥ 0.53)	12 (≥ 0.55)	4 (≥ 0.64)
	RESULTADO INDETERMINADO	6 (1.66-2.84)	58 (0.46-9.68)	40 (0.38-10.48)
LCR	LCR VDRL (-)	**	73	77
	LCR VDRL (+)	**	1	3
	Nº MUESTRAS	1.930	15.243	9.767

TABLA 51. Muestras procesadas para estudio serológico de sífilis (2013-2015)

PT: prueba treponémica ** VDRL: incluido en tabla previa

De los RPR falsos positivos detectados con el algoritmo tradicional al menos 10 casos se asociaron a embarazadas, otro caso se detectó en un paciente con hepatitis C y otro en un paciente con una patología autoinmune en estudio por el Servicio de Reumatología.

Con el algoritmo diagnóstico reverso solamente se comprueban con el algoritmo tradicional las muestras positivas mediante la prueba treponémica automatizada y aquellas negativas con un índice cercano al punto de corte (S/CO de 1). Tras confirmar estos casos con el algoritmo tradicional se observó que todas las muestras con índice igual o superior a 11 fueron positivas, se detectaron falsos negativos con índices S/CO superiores a 0,50 (0,50-1) y falsos positivos con índices S/CO inferiores a 10. Además desaparecen los falsos positivos de prueba no treponémica, y se incrementan ligeramente los resultados indeterminados para un S/CO inferior a 11.

Objetivo 6: Diagnóstico molecular de sífilis

Con la colaboración de la Unidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical y el Servicio de Dermatología del HUIGC se analizaron en el Servicio de Microbiología del mismo Hospital diferente tipo de muestras de pacientes con sospecha clínica de sífilis. De todos ellos se remitió suero para inmunodiagnóstico de sífilis y muestras de distinta localización anatómica para detección de DNA de *Treponema pallidum* mediante una PCR múltiple que permite detectar tres patógenos frecuentes en la etiología de úlcera genital como son VHS, LGV y *Treponema pallidum*. En aquellos pacientes que aceptaron se recogió información relativa a factores de riesgo de ITS a través de una encuesta basada en la Encuesta Nacional de Salud y Hábitos Sexuales (ver **Anexo 1**).

Se analizaron un total de 128 muestras correspondientes a 47 pacientes, 46 varones y una mujer. Únicamente 18 pacientes (38,29%) aceptaron completar la encuesta. La mayoría eran pacientes autóctonos, con una mediana de edad de 42 años (rango de edad de 26 a 52 años).

PAÍS DE NACIMIENTO	Frecuencia	Porcentaje (%)
España	13	72,2
Portugal	1	5,6
Italia	2	11,1
Inglaterra	1	5,6
Colombia	1	5,6
Total	18	100,0

TABLA 52. Origen de los pacientes

La mayoría de los pacientes que completaron la encuesta eran homosexuales (44,4%) o bisexuales (38,9%). De los 18 pacientes 7 referían consumo de drogas, en 6 de los casos cocaína. Ningunos de ellos era UDVP, y en 5 de ellos se asociaban los

contactos sexuales con el consumo de drogas. En 17 de las 18 encuestas se refieren contactos sexuales anales y/u orales de riesgo, presentando cuatro de estos pacientes una PCR positiva para *Treponema pallidum* en muestras de exudado faringoamigdalario.

Todos referían haber tenido al menos 5 parejas, y 16 de ellos 10 o más parejas. Al menos 5 pacientes reconocían contactos sexuales de riesgo sin el uso de preservativo. Cuando se les consultó por otras ITS, 6 habían sido diagnosticados de infección por VIH, 4 habían sido tratados de herpes genital, 3 habían tenido gonococia, 2 infección por clamidias, otros 2 un episodio de uretritis de etiología no especificada y un caso de cada de micosis, infección por tricomonas, VHC, pediculosis, condiloma o úlcera genital de causa no filiada. De los 18 pacientes, 7 referían haber tenido una pareja VIH positiva. Por último, respecto a su estado vacunal 4 confirmaban haber sido vacunados de VHA y VHB, 3 solamente de VHB y 2 frente a VHA únicamente.

Tras analizar las 128 muestras, en 32 de los casos (16 pacientes) se detectó DNA de *Treponema pallidum*, y en 3 pacientes (4 muestras) se detectó coinfección con VHS. Todos los pacientes tenían un cuadro clínico y/o serológico compatible con sífilis.

Los resultados positivos para *Treponema pallidum* se exponen en la siguiente tabla.

PACIENTE	TIPO DE MUESTRA	PCR T. PALLIDUM	PCR VHS	PCR LGV
1	EXUDADO URETRAL	POSITIVA	POSITIVA ZONA LIMITE	NEGATIVA
2	EXUDADO FARINGOAMIGDALAR	POSITIVA	POSITIVA ZONA LIMITE	NEGATIVA
	ULCERA GENITAL	POSITIVA	NEGATIVA	NEGATIVA
3	ULCERA LINGUAL	POSITIVA	NEGATIVA	NEGATIVA
	EXUDADO FARINGOAMIGDALAR	POSITIVA	NEGATIVA	NEGATIVA
4	EXUDADO FARINGOAMIGDALAR	POSITIVA	NEGATIVA	NEGATIVA
	EXUDADO FARINGOAMIGDALAR	POSITIVA	NEGATIVA	NEGATIVA
5	EXUDADO FARINGOAMIGDALAR	POSITIVA	NEGATIVA	NEGATIVA
	EXUDADO FARINGOAMIGDALAR	POSITIVA	NEGATIVA	NEGATIVA
6	EXUDADO FARINGOAMIGDALAR	POSITIVA	NEGATIVA	NEGATIVA
	EXUDADO FARINGOAMIGDALAR	POSITIVA	NEGATIVA	NEGATIVA
	EXUDADO ANAL	POSITIVA	NEGATIVA	NEGATIVA
7	EXUDADO FARINGOAMIGDALAR	POSITIVA	NEGATIVA	NEGATIVA
	EXUDADO FARINGOAMIGDALAR	POSITIVA	NEGATIVA	NEGATIVA
8	EXUDADO FARINGOAMIGDALAR	POSITIVA	NEGATIVA	NEGATIVA
	EXUDADO FARINGOAMIGDALAR	POSITIVA	NEGATIVA	NEGATIVA
9	EXUDADO FARINGOAMIGDALAR	POSITIVA	NEGATIVA	NEGATIVA
	EXUDADO FARINGOAMIGDALAR	POSITIVA	NEGATIVA	NEGATIVA
	ULCERA GENITAL	POSITIVA	NEGATIVA	NEGATIVA
	EXUDADO ANAL	POSITIVA	NEGATIVA	NEGATIVA
10	EXUDADO FARINGOAMIGDALAR	POSITIVA	POSITIVA	NEGATIVA
	EXUDADO ORAL	POSITIVA	POSITIVA	NEGATIVA
11	EXUDADO FARINGOAMIGDALAR	POSITIVA	NEGATIVA	NEGATIVA
	EXUDADO URETRAL	POSITIVA	NEGATIVA	NEGATIVA
12	EXUDADO FARINGOAMIGDALAR	POSITIVA	NEGATIVA	NEGATIVA
	EXUDADO FARINGOAMIGDALAR	POSITIVA	NEGATIVA	NEGATIVA
	ULCERA GENITAL	POSITIVA	NEGATIVA	NEGATIVA
13	EXUDADO FARINGOAMIGDALAR	POSITIVA	NEGATIVA	NEGATIVA
	EXUDADO FARINGOAMIGDALAR	POSITIVA	NEGATIVA	NEGATIVA
	ULCERA GENITAL	POSITIVA	NEGATIVA	NEGATIVA
14	EXUDADO FARINGOAMIGDALAR	POSITIVA ZONA LIMITE	NEGATIVA	NEGATIVA
15	LIQUIDO CEFALORRAQUÍDEO	POSITIVA ZONA LIMITE	NEGATIVA	NEGATIVA
16	SANGRE	POSITIVA	NEGATIVA	NEGATIVA

TABLA 53. Detección de *T. pallidum* mediante PCR en muestras clínicas

Al utilizarse una PCR múltiple en diez pacientes se detectaron otros agentes etiológicos de úlcera genital indicados en la siguiente tabla.

PACIENTE	TIPO DE MUESTRA	PCR T. PALLIDUM	PCR VHS	PCR LGV
17	EXUDADO ANAL	NEGATIVA	POSITIVA	NEGATIVA
18	EXUDADO FARINGOAMIGDALAR	NEGATIVA	POSITIVA	NEGATIVA
19	ULCERA GENITAL	NEGATIVA	POSITIVA	NEGATIVA
20	ULCERA GENITAL	NEGATIVA	POSITIVA	NEGATIVA
21	EXUDADO FARINGOAMIGDALAR	NEGATIVA	POSITIVA ZONA LIMITE	NEGATIVA
22	EXUDADO FARINGOAMIGDALAR	NEGATIVA	POSITIVA ZONA LIMITE	NEGATIVA
23	EXUDADO ANAL	NEGATIVA	NEGATIVA	POSITIVA
24	EXUDADO URETRAL	NEGATIVA	NEGATIVA	POSITIVA
25	EXUDADO ANAL	NEGATIVA	NEGATIVA	POSITIVA ZONA LIMITE
26	ULCERA ANAL	NEGATIVA	POSITIVA	NEGATIVA

TABLA 54. Detección de otras ITS mediante PCR en muestras clínicas.

En segundo lugar, se realizó la PCR para detección de DNA de *Treponema pallidum* a partir de la extracción de DNA obtenida a partir de una muestra de sangre de pacientes con infección por VIH. Las muestras facilitadas por el Servicio de Inmunología, y conservadas a -20°C, pertenecían a pacientes infectados por VIH que coincidiendo con la extracción de la muestra habían presentado una serología de lúes positiva (RPR y FTA-abs positivos). Se analizaron un total de 125 pacientes infectados por VIH y sífilis con títulos de RPR desde 1:1 hasta 1:2048, detectándose solamente un caso positivo para detección de DNA de *Treponema pallidum* en un paciente con un título de RPR de 1:64.

Finalmente se estudió la sensibilidad de la PCR múltiple en muestras conservadas en parafina a partir de las cuales se realiza la extracción de DNA. Se seleccionaron 16 muestras proporcionadas por el Servicio de Anatomía Patológica del

CHUIMI con un resultado anatomopatológico compatible con lúes y positivas por inmunodiagnóstico.

Se obtuvieron los siguientes resultados expresados en la siguiente tabla:

TIPO DE MUESTRA	PCR T. PALLIDUM	ESTADIO DE SÍFILIS
Biopsia cutánea (perianal)	NEGATIVA	PRIMARIA
Cilindro mucosa lingual	POSITIVA	PRIMARIA
Cilindro mucosa yugal	POSITIVA	PRIMARIA
Orofaringe	POSITIVA	PRIMARIA
Chancro sifilítico	POSITIVA	PRIMARIA
Boca (arco palatogloso)	POSITIVA	PRIMARIA
Cuña cutánea (pene-glande)	NEGATIVA	SECUNDARIA
Cuña cutánea (prepucio)	POSITIVA	SECUNDARIA
Cuña cutánea	NEGATIVA	SECUNDARIA
Cilindro cutáneo	NEGATIVA	SECUNDARIA
Cilindro mucosa (glande)	NEGATIVA	SECUNDARIA
Biopsia punch teste	POSITIVA	SECUNDARIA
Biopsia punch de nariz izquierda	POSITIVA	SECUNDARIA
Fragmento de piel	POSITIVA	SECUNDARIA
Cilindro cutáneo	NEGATIVA	SECUNDARIA
Biopsia punch de hemiabdomen derecho	NEGATIVA	SECUNDARIA-POST TRATAMIENTO

TABLA 55. Resultados de PCR comercial en muestras anatomopatológicas.

De las 16 muestras analizadas en 9 (56,25%) se detectó DNA de *Treponema pallidum*; cinco de los resultados positivos pertenecían a pacientes con una sífilis primaria y los otros cuatro a pacientes en un estadio secundario de la enfermedad.

El siguiente paso del estudio fue desarrollar una PCR no comercial con la colaboración de la Unidad de Investigación del CHUIMI y comprobar los resultados de las muestras estudiadas empleando esta nueva técnica en 109 de las muestras previas. Además se analizaron por PCR no comercial la única muestra con resultado positivo facilitada por el Servicio de Inmunología, y las 9 muestras positivas aportadas por el Servicio de Anatomía Patológica.

Se desarrollaron 2 PCR con dos dianas distintas pero con un mismo programa de amplificación. Las dos dianas utilizadas fueron otra secuencia del gen *polA* diferente a la utilizada en la PCR comercial y una secuencia del gen *tpp47* (una lipoproteína de membrana y potente inmunógeno de *Treponema pallidum*).

Inicialmente la PCR se probó con un control negativo (C-) y un control positivo (C+) de DNA completo de *Treponema pallidum* a tres concentraciones diferentes: sin diluir-SD (700-2000 copias/ μ l), diluido a 1/10 (70-200 copias/ μ l) y diluido a 1/100 (7-20 copias/ μ l). Se utilizaron los reactivos y programa de amplificación expuesto en el apartado previo y se obtuvieron los siguientes resultados:

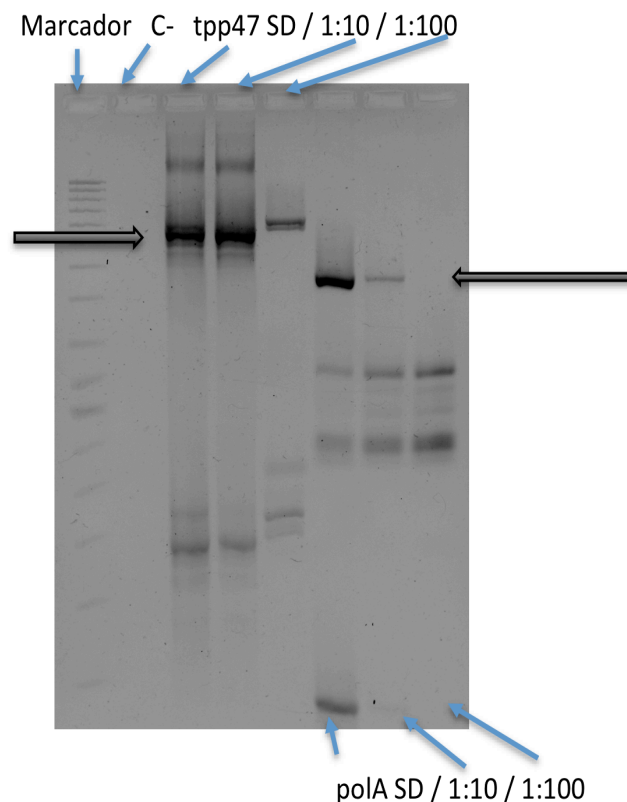


Figura 28: PCR gen PolA y gen Tpp47.

Al utilizar la PCR manual *polA* se observa una banda de 377 bp con el control positivo sin diluir y diluido a 1:10. Es decir, esta PCR, utilizando como diana el gen *polA*, en condiciones ideales podría detectar hasta 70-200 copias/ μ l. En el caso de la *Nested-*

PCR que usa como diana el gen *tpp47* se obtendría tras la segunda PCR una banda de 496 bp. Esta banda se aprecia utilizando el control positivo de DNA de *Treponema pallidum* sin diluir, diluido a 1:10 y parece que también a 1:100. Esta segunda PCR parece más sensible detectándose el DNA de *Treponema pallidum* a concentraciones de 7-20 copias/ μ l.

El siguiente paso fue desarrollar una PCR que permitiera estudiar la sensibilidad antibiótica de las cepas de *Treponema pallidum*. Se utilizó como modelo la PCR indicada previamente para estudiar la resistencia a macrólidos, posible alternativa en alérgicos a penicilina en situaciones especiales. Se trata de una *Nested-PCR* en la que se utiliza como diana el gen 23S RNAr. Específicamente se busca la presencia de la mutación A2058G que genera resistencia a macrólidos. En una primera PCR se detecta una banda de 1.593 bp, el producto de esta PCR se utiliza para una segunda PCR que produce un amplicón de 628 bp. El producto de la segunda PCR se somete a un proceso de digestión enzimática con el enzima de restricción MboII. El producto de la digestión es sometido a electroforesis en un gel de agarosa al 1,5%. En el gel de agarosa el producto digerido si la cepa tiene la mutación genera dos bandas de 440 y 188 bp, y si es sensible una sola banda de 628 bp.

El DNA del control positivo utilizado para desarrollar la técnica presentaba la mutación que se puede apreciar en las siguientes figuras.

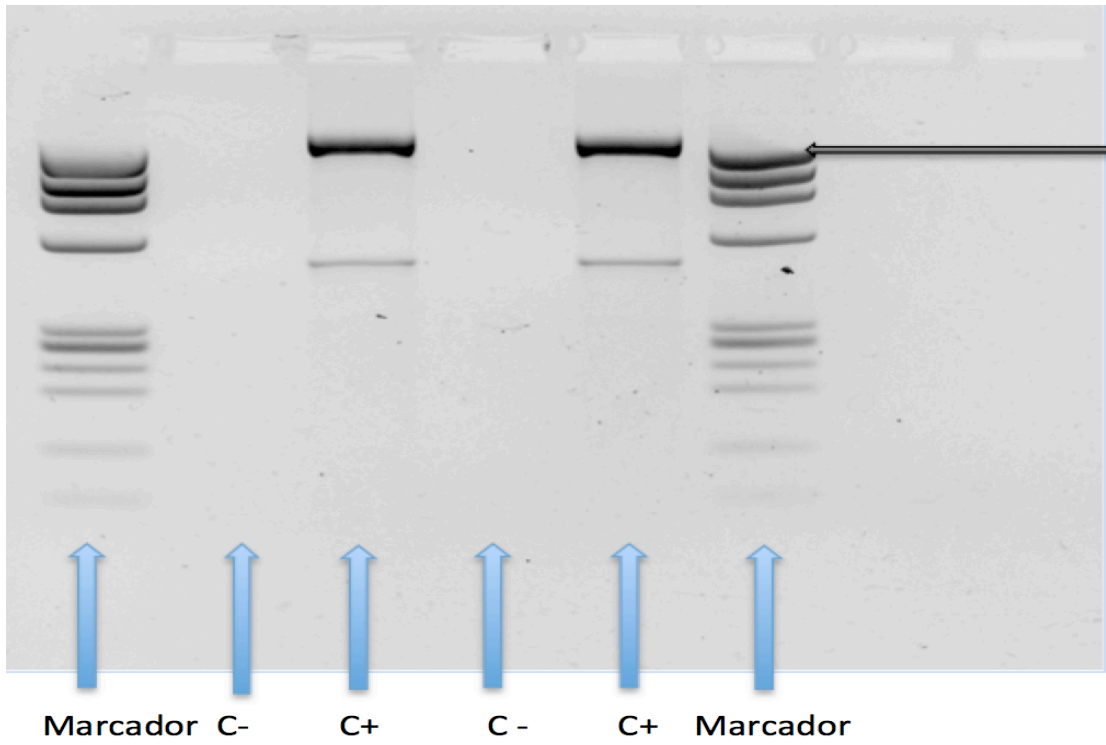


Figura 29: Primera PCR 23 RNAr

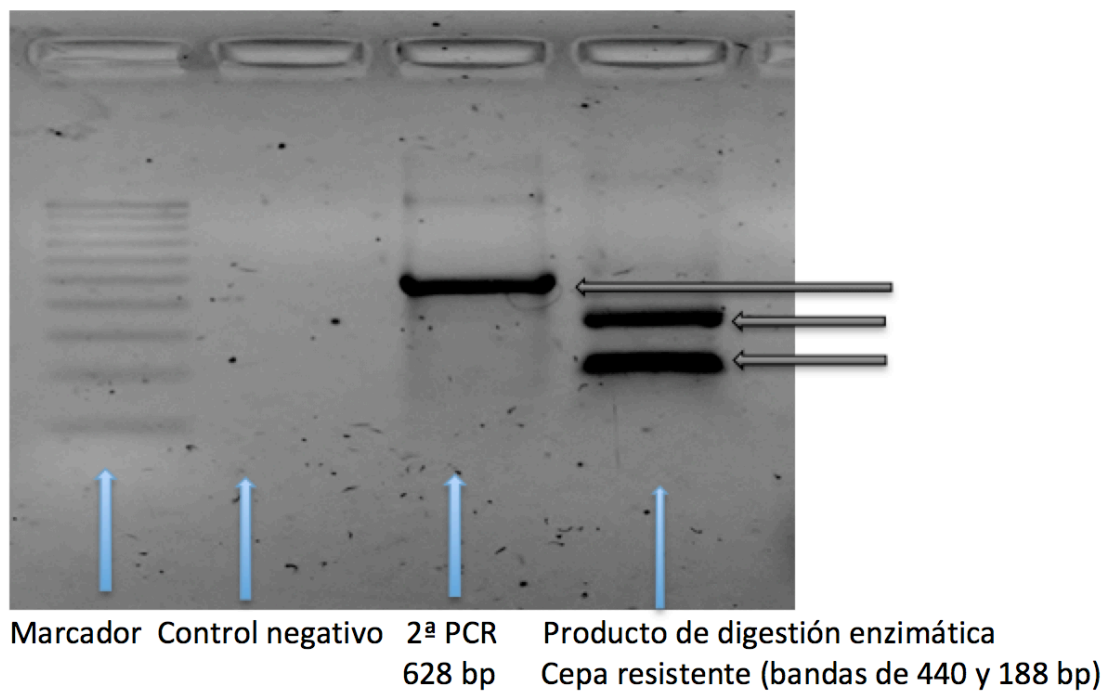


Figura 30: Segunda PCR 23S RNAr

Posteriormente se probaron las dos PCR manuales con las dianas del gen *po1A* y *tp47* en las muestras analizadas con la PCR comercial. Inicialmente se testaron 41 muestras positivas. Los resultados se observan en la imagen, en primer lugar en cada fila aparece el marcador y a continuación 31 muestras clínicas positivas de pacientes de la Unidad de Enfermedades Infecciosas y Servicio de Dermatología, la muestra positiva en sangre de Inmunología y las nueve muestras positivas de Anatomía Patológica por este orden de izquierda a derecha, finalizando con el control positivo.

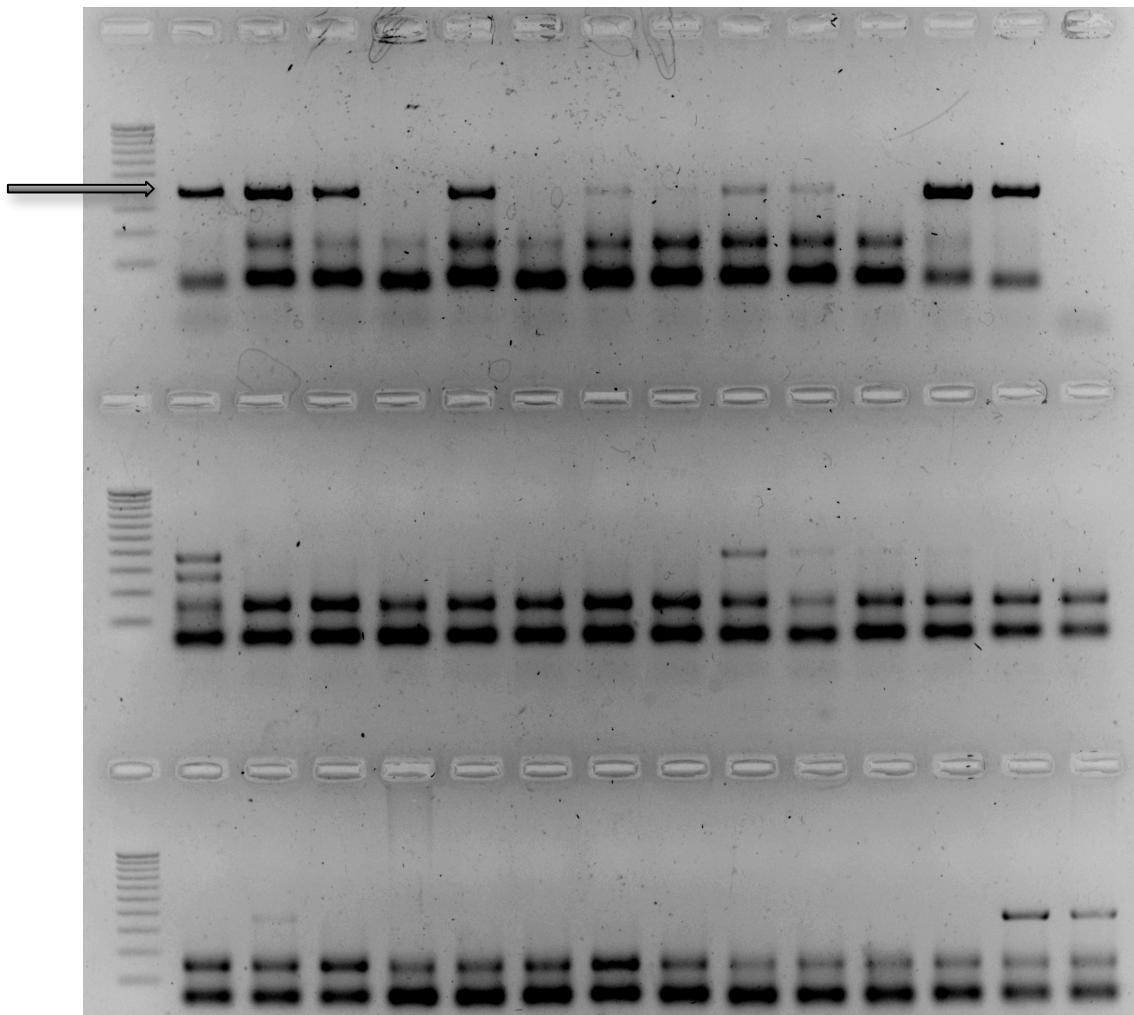


Figura 31: PCR gen *po1A* de muestras positivas con PCR comercial

En la mayoría de las muestras clínicas, y en algunas biopsias con la PCR no comercial usando la diana *poIA* se observa la banda de 377 bp. Esta PCR presenta una menor sensibilidad que la PCR comercial. Con la segunda PCR manual que utiliza como diana el gen *tp47* se obtuvieron mejores resultados.

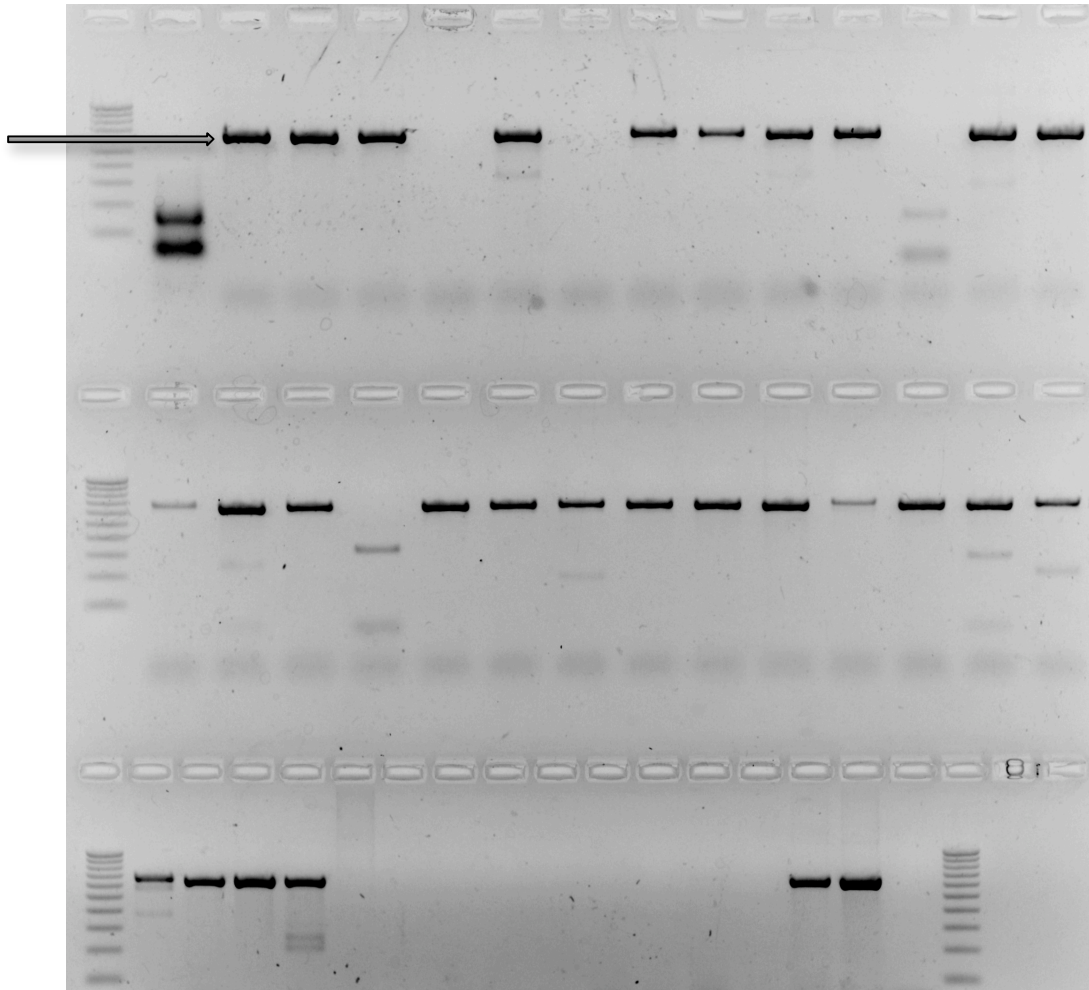


Figura 32.1: PCR manual Tpp47 de muestras positivas con PCR comercial

En el margen izquierdo aparecen los marcadores y también en el margen derecho final. La primera muestra es el control negativo y la última el control positivo. Después del control negativo aparecen todas las muestras en el mismo orden que en la PCR previa. En casi todas las muestras clínicas en la primera PCR de *tp47* se aprecia la

banda de 658 bp. Falla en las muestras 4, 6, 11 y 17 de las muestras clínicas. Probablemente se corresponden con muestras con escasa concentración de DNA. La muestras 6 y 11 se corresponden a las dos muestras clínicas con positividad en zona límite con la PCR comercial (exudado faringoamigdal y líquido cefalorraquídeo), las otras dos muestras 4 y 17 son una úlcera y un exudado faringo-amigdal respectivamente. La muestra 16 es también un exudado faringoamigdal del mismo paciente que la muestra 17, que sin embargo se aprecia claramente. De las 31 muestras clínicas positivas con la PCR comercial se obtuvo un resultado positivo en 27. Sin embargo, presentó una baja sensibilidad para las muestras que se habían tratado con parafina antes de extraer el DNA. Así, casi todas las muestras anatomopatológicas con la PCR manual dieron un resultado negativo. Estos datos se aprecian mejor con el producto de la segunda PCR, ya que la PCR tpp47 es una *Nested-PCR*.

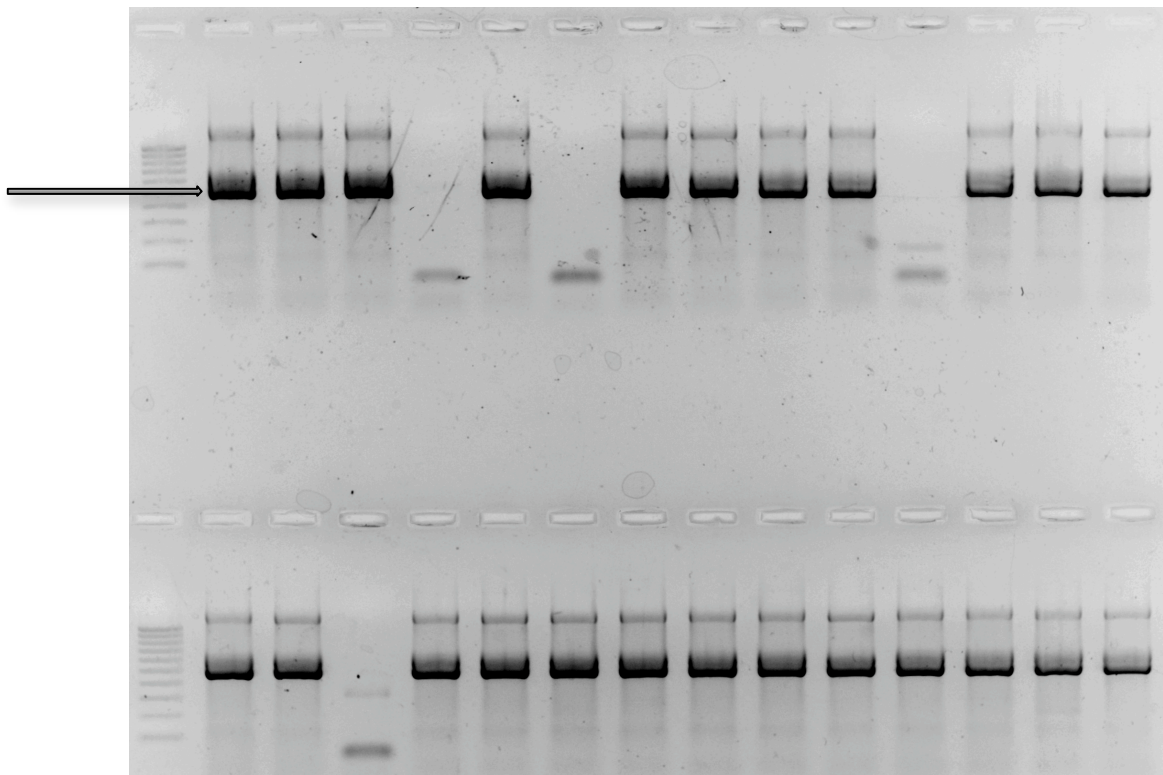


Figura 32.2: Segunda PCR Tpp47. De la muestra 1 a la 28

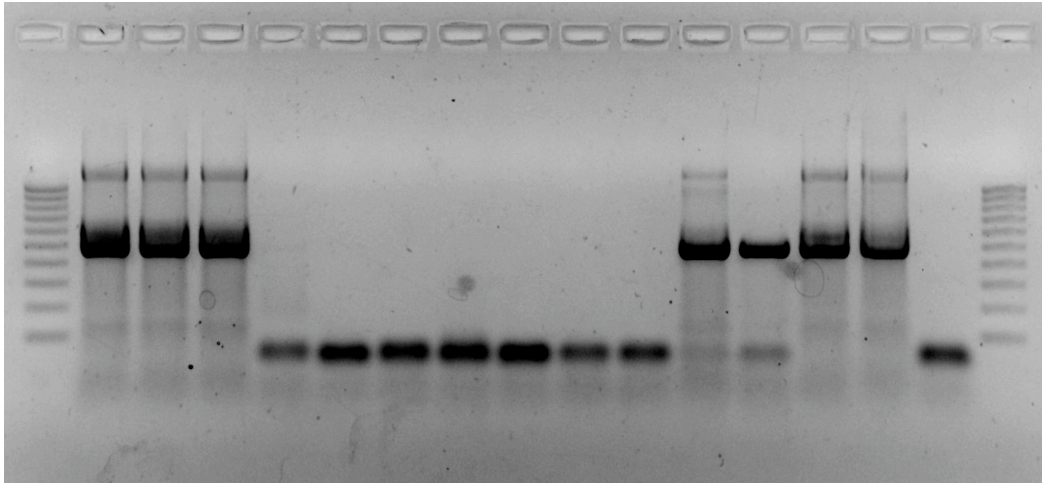


Figura 32.3: Segunda PCR Tpp47. De la muestra 29 a la 41

En esta segunda PCR se aprecian unos resultados similares a los obtenidos con la primera. Solamente se observan las bandas correspondientes a las muestras 39 y 40 de muestras de biopsia que no se apreciaban en la primera PCR.

Posteriormente, las muestras que habían resultado negativas con ambas PCR no comerciales se volvieron a procesar incrementando la cantidad de DNA problema utilizado. Todas ellas volvieron a resultar negativas, no detectándose DNA de *Treponema pallidum* salvo con la PCR tpp47 para las muestras 17 y 32, correspondientes respectivamente a un exudado faringoamigdal (del mismo paciente que la muestra 16) y la muestra sanguínea de Inmunología. En la imagen aparecen marcadas las bandas de estas dos muestras en la parte inferior. En la parte superior se marcan las bandas del control positivo para la PCR del gen polA y del gen tpp47.

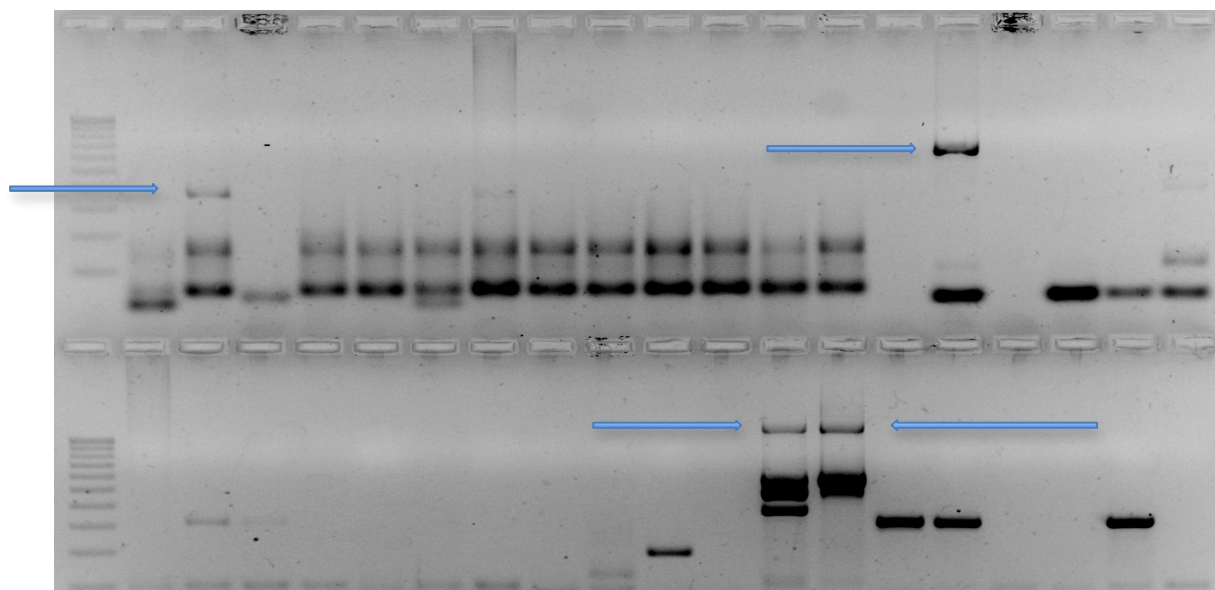


Figura 33: Repetición de PCR no comercial (muestras 17 y 32)

Finalmente, se comprobaron todas las muestras clínicas con un resultado negativo con la PCR comercial mediante la PCR con la diana tpp47, que fue la más sensible de las dos PCR manuales. Se analizaron un total de 78 muestras resultando todas negativas como con la PCR comercial. Las muestras están ordenadas de la 42 a la 119 de izquierda a derecha consecutivamente. Solamente para la muestra 91 y 107 se observa una banda que parece no coincidir con la que podría aparecer en una muestra positiva de 658 bp. Se observan los resultados en la siguiente imagen.

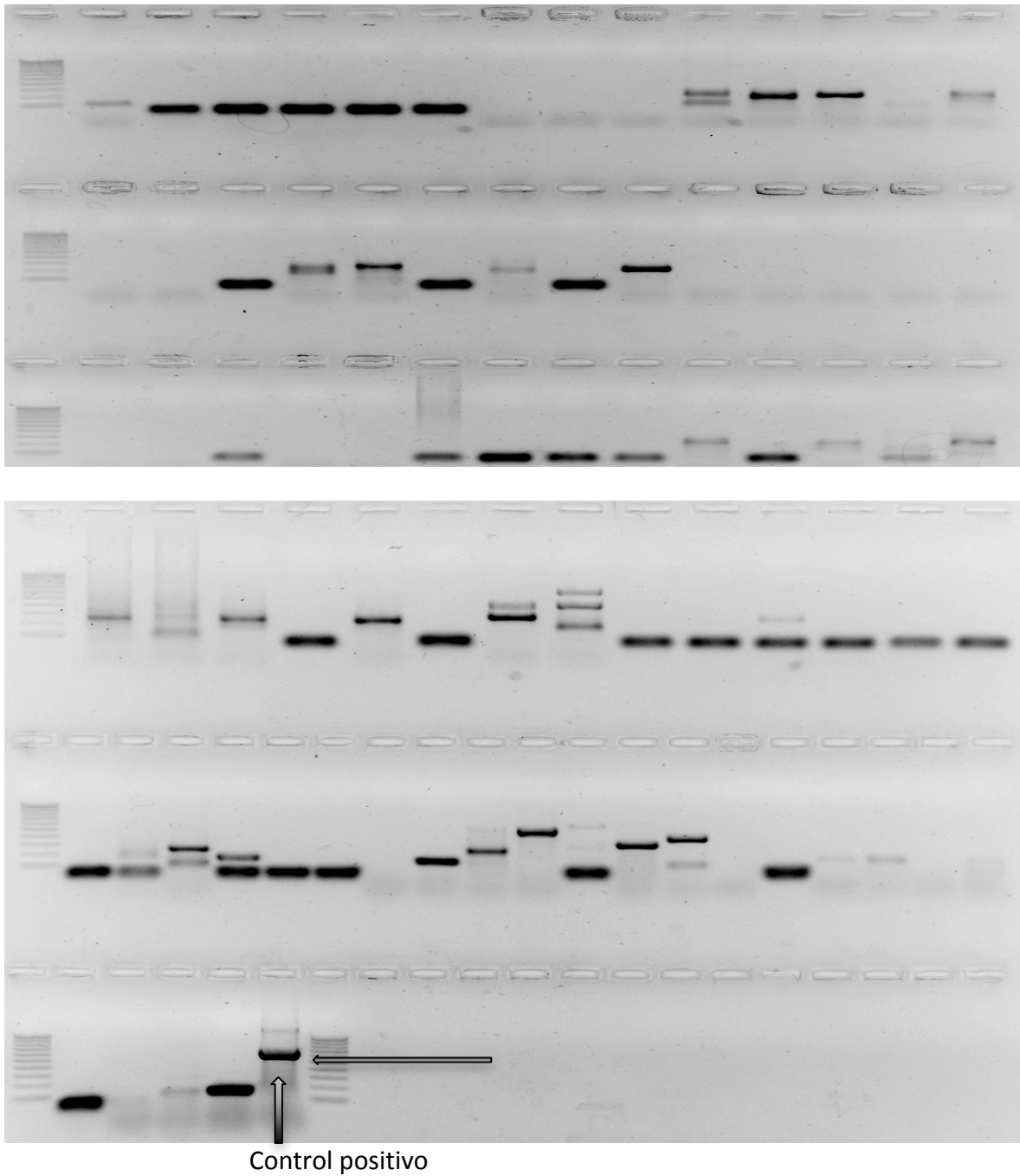


Figura 34: PCR manual con muestras negativas por PCR comercial.

DISCUSIÓN

Objetivo 1: Características clínicas de la sífilis en Gran Canaria

Según los datos publicados por el Instituto de Salud Carlos III, en su informe anual de resultados de vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles para el año 2012, se ha observado un incremento anual de los casos declarados de sífilis a partir del año 2006. Canarias fue la tercera comunidad con mayor incidencia de sífilis después de Baleares y Madrid.

En nuestro estudio los casos de sífilis predominaron en varones, con una media de 40 años. Ese mismo perfil epidemiológico es el observado en los 752 casos declarados en España en 2012.

En una revisión realizada por el Grupo de Trabajo de ITS a nivel nacional de los casos de ITS obtenidos en 15 centros de diagnóstico y tratamiento de ITS y centros penitenciarios entre los años 2005 y 2008, se analizaron 1412 casos correspondientes a episodios de sífilis en distinto estadio (primario, secundario y latente precoz). En esta revisión se analizó el *nivel de estudios*, obteniendo un porcentaje para sífilis superior en pacientes con estudios primarios y secundarios, seguidos por los pacientes con estudios superiores. En nuestro caso, aunque también el nivel de estudios primario fue el más frecuente, el segundo grupo en frecuencia fue el de pacientes con estudios superiores. Cabría esperar que una mayor formación o nivel de estudios se asociara también en nuestro caso a un menor porcentaje diagnóstico. Existen varias posibles explicaciones de este hecho. Así, en los años 80 con el auge de la infección por VIH, y las medidas de educación sexual, se obtuvo una mayor concienciación de la población sobre el riesgo del contagio de ITS y la necesidad de utilizar medidas preventivas y evitar contactos sexuales de riesgo. Sin embargo, actualmente asistimos a una reemergencia de las ITS probablemente asociada a una falsa sensación de seguridad

por la aparición de tratamientos cada vez más efectivos frente a la infección por VIH, lo que ha hecho pensar en la infección por VIH como “una infección crónica”. Otros factores que podrían explicar esta situación son los hábitos sexuales no genitales que algunos pacientes no asocian a un posible contagio de la enfermedad, así como la falta de una educación sexual adecuada de la población.

Con respecto a la *profesión*, un número considerable de casos fueron diagnosticados en pacientes dedicados a la hostelería y a la construcción. También destaca un número no despreciable de casos en estudiantes y un elevado número de diagnósticos en “amas de casa” que podría explicarse especialmente en las de mayor edad por la incorporación más reciente de la mujer al mercado laboral.

Los *lugares de residencia* más frecuentes fueron Maspalomas, Vecindario, Telde y Jinámar. El área turística de Maspalomas aportó el máximo número de casos lo que se asocia con el mayor número de pacientes que trabajan en hostelería y construcción ya comentados. Además, esta zona se asocia desde hace años también al turismo *gay*. En este sentido, podría ser de interés facilitar a la población de la zona de salud de Maspalomas, fundamentalmente a la población con contactos sexuales de riesgo, el acceso al sistema sanitario a través de Atención Primaria para el cribado de ITS. Algunas asociaciones realizan un papel importante en el diagnóstico precoz de estas enfermedades como la Asociación de Amigos contra el SIDA (ACES). La búsqueda activa de casos en esta zona y la educación sexual de esta población de riesgo podría ser una herramienta muy útil de salud pública para evitar nuevos contagios.

El número de casos diagnosticados en *población extranjera* es mayor en la población alemana y cubana residente en la isla. Este hecho se relaciona con la mayor prevalencia global de estos colectivos en Gran Canaria. Sería necesario estudiar una

muestra mayor para poder determinar si estos grupos presentan con mayor frecuencia hábitos sexuales de riesgo que pudieran justificar un mayor número de diagnósticos.

No se observaron diferencias entre los *pacientes con y sin pareja estable*. En ambos casos es fundamental el diagnóstico precoz de los contactos si se cuenta con la colaboración del paciente, así como de la pareja si la tiene. El desconocimiento del posible contagio favorece que estas personas actúen como fuente de nuevos casos. La información junto con el diagnóstico y tratamiento precoz constituyen la única manera de romper el ciclo.

Al estudiar el *hábito sexual* se observó un mayor número de casos en pacientes homosexuales, seguidos en frecuencia por los pacientes heterosexuales y bisexuales. Cuando se analizaron los pacientes considerando la coinfección o no por VIH, las diferencias fueron significativas. En el grupo de no coinfectados por VIH el diagnóstico fue superior en pacientes heterosexuales, mientras que la mayoría de casos en coinfectados por VIH se diagnosticaron en pacientes homosexuales. Otro dato interesante es que solamente la tercera parte de los pacientes infectados reconocían haber tenido contactos sexuales de riesgo.

El análisis detallado de los antecedentes personales médicos y quirúrgicos de los pacientes puso de manifiesto que casi la quinta parte de los pacientes presentaban alguna enfermedad psiquiátrica, siendo la más frecuente la depresión. Aunque los trastornos psiquiátricos presentan una elevada prevalencia, en ocasiones constituyen el síntoma centinela en el diagnóstico de sífilis, y muy especialmente de la neurosífilis, sobre todo en los paciente infectados por VIH. Lo mismo ocurre con los síntomas neurológicos y oftalmológicos, que sugieren descartar en un paciente con serología positiva para lúes una posible neurosífilis. Como se recoge en nuestro estudio, de los 9

casos de neurosífilis con VDRL positivo, 8 eran pacientes infectados por VIH y el único caso no VIH fue un paciente psiquiátrico. En todos los casos en los que se realizó análisis bioquímico del líquido cefalorraquídeo se observó un número de leucocitos variable entre 13 y 126 por mm^3 , en la mayoría de los casos asociado a hiperproteíorraquia. Es importante tener en cuenta que la infección del sistema nervioso por *Treponema pallidum* se produce poco después del contagio. Por este motivo se pueden encontrar pacientes con un cuadro de meningitis aséptica a los pocos meses del contacto de riesgo, aunque tradicionalmente es la manifestación más frecuente de una sífilis tardía. La presencia de al menos dos de los tres criterios diagnósticos comentados previamente, aumento de la celularidad, hiperproteíorraquia o un VDRL positivo en líquido cefalorraquídeo son diagnósticos de neurosífilis. De los tres el aumento de la celularidad por encima de 4 leucocitos/ mm^3 parece el más sensible y el que presenta una mejor respuesta al tratamiento normalizándose antes. Así se considera que si no ha disminuido en 6 meses o no se ha normalizado en 2 años tras el tratamiento debería valorarse el retratamiento del paciente. Al revisar los casos de neurosífilis en ocasiones es complicado determinar si el origen de la clínica neurológica es la propia sífilis o está asociada a otras causas concomitantes, lo que obliga al clínico a adoptar una actitud prudente tratando al paciente como si tuviera una posible neurosífilis especialmente en los pacientes infectados por VIH. En otras ocasiones se justifica por la negativa a la punción lumbar del paciente. En estos casos parece útil el título de RPR en suero, ya que títulos superiores a 1:32 se han relacionado con una mayor probabilidad, hasta de 11 veces más de presentar una neurosífilis con un VDRL positivo (78). En nuestra serie la mitad de los pacientes con diagnóstico de neurosífilis presentaron un RPR basal igual

o superior a 1:64. Además no debemos olvidar que los pacientes con sífilis ocular, existiendo varios casos en nuestro estudio, y los pacientes con otosífilis pueden presentar un líquido cefalorraquídeo estrictamente normal, especialmente en los pacientes VIH positivos. Actualmente se recomienda la punción lumbar en pacientes VIH positivos con sífilis ocular u otológica, si el recuento de CD4 es inferior a 500, y más específicamente menor de 350 células/mm³, y/o el título de RPR como ya se comentó es superior a 1:32 o existe fracaso terapéutico (61, 78).

En un porcentaje importante de los casos de sífilis (más de la mitad), el diagnóstico se realizó al encontrar una serología positiva, realizada por otros motivos, principalmente como parte de un protocolo, como ocurre en los pacientes neurológicos que sufren un accidente cerebrovascular, en los pacientes con antecedentes psiquiátricos o con nefropatía, o como parte del cribado serológico inicial posterior al diagnóstico de VIH. Otras veces no queda recogido en la historia clínica la presencia de sintomatología que justifique la petición del estudio microbiológico de sífilis. En los casos en los que sí se recoge esta información, como cabía esperar las lesiones cutáneas asociadas a la sífilis secundaria y la aparición de chancro característica de la sífilis primaria son motivo de consulta frecuente. Con menor frecuencia fue motivada la consulta por manifestaciones clínicas neurológicas, oftalmológicas o cardiovasculares. Otro motivo de consulta cada vez más usual son los contactos de riesgo. En ocasiones los pacientes acuden al Servicio de Urgencias o a su médico de Atención Primaria tras un contacto sexual de riesgo, especialmente para evitar el contagio de VIH. Pero además de esta infección se pueden diagnosticar precozmente o prevenir otras ITS, como es el caso de la infección por *Treponema pallidum*.

La quinta parte de los pacientes reconocía haber consumido *drogas*, sobre todo cannabinoides, cocaína y heroína. En numerosos estudios se asocia el consumo de drogas a prácticas sexuales de riesgo y a la adquisición de ITS.

Las *manifestaciones clínicas* de lúes más frecuentes fueron las esperadas, el exantema maculopapular, el chancro y las adenopatías **(8,9,56)**. Otras manifestaciones clínicas de interés fueron las oftalmológicas y neurológicas asociadas en ocasiones a episodios de neurosífilis **(8,9,71)**, y con menor frecuencia las cardiovasculares, destacando la patología aórtica como complicación de la enfermedad **(8,9,62)**.

Respecto al *tratamiento*, en la mayoría de los casos se siguieron las recomendaciones de una dosis intramuscular de benzatina bencilpenicilina para lúes primaria, secundaria y latente precoz adquirida en el último año, y 3 dosis para los casos de duración incierta o superior a 1 año **(83,84)**. En este sentido la falta de información acerca del momento de adquisición de la enfermedad hizo que en muchos de los casos se optara por el tratamiento con tres dosis en lugar de la dosis única. En los casos de neurosífilis también se siguieron las guías utilizándose en la mayoría de los casos bencilpenicilina acuosa intravenosa seguida de 3 dosis de benzatina bencilpenicilina a las dosis recomendadas **(83,84)**. De forma excepcional se usaron antibióticos no indicados, corrigiéndose posteriormente el tratamiento. Destaca el uso en muy pocos casos de azitromicina, que no está recomendada como alternativa terapéutica por el desarrollo de resistencia **(86,87,88,90,91)**. Otro aspecto a resaltar es la “falsa alergia a betalactámicos”. En algunos pacientes se utilizó doxiclina en lugar de penicilina, tratamiento de elección, porque el paciente refería ser alérgico. En varios casos estudiados se demostró que el paciente no era alérgico a la penicilina y simplemente había presentado una reacción adversa a algún betalactámico,

dificultando el tratamiento. En otros casos el uso de doxiciclina fue debido a la sospecha inicial de otro cuadro clínico.

El porcentaje de *reacción adversa al tratamiento* fue el esperado, muy bajo y sin complicaciones. La mayoría de los casos se debieron a una reacción de Jarisch-Herxheimer. Esta reacción ocurre en un 55% de los casos de sífilis primaria seronegativa, un 95% de los casos de sífilis primaria seropositiva y sífilis secundaria. No suele ocurrir con sífilis latente, y es muy infrecuente en una fase tardía de la enfermedad. Parece que el tratamiento previo con Penicilina G Benzatina disminuye el riesgo de reacción de Jarisch-Herxheimer, mientras que títulos elevados de RPR incrementan el riesgo (**92,93**).

El *seguimiento serológico* a los 6, 12 y 24 meses no llegó al 30% de los casos. En nuestra serie probablemente sea debido al elevado número de pacientes asintomáticos con una sífilis en estadio de latencia incierta o indeterminada, que tras recibir tratamiento en los casos pertinentes no precisó seguimiento.

Actualmente los criterios aplicados por el ECDC y los CDC no coinciden con los aplicados por la OMS. Mientras el ECDC y los CDC establecen que se considera sífilis latente precoz la fase asintomática con serología positiva correspondiente al primer año después de la adquisición de la enfermedad, la OMS lo amplía a 2 años. A partir de este punto de corte se habla de sífilis latente tardía o de duración incierta. En muchos de los casos de nuestra serie el desconocimiento del momento de adquisición de la enfermedad obliga a etiquetarla de sífilis latente de duración incierta. El periodo de máxima contagiosidad se produce en el primer año, pudiendo alcanzar un riesgo de contagio del 10 al 60% según el periodo de infección y práctica sexual, según datos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Debemos tener en cuenta que la

evolución natural de la enfermedad supone que un 25-40% de los infectados asintomáticos en fase de latencia pueden acabar desarrollando una sífilis terciaria. Esto obliga al tratamiento si no existe constancia de haber sido tratado correctamente. Tanto la sífilis primaria como secundaria en ocasiones pueden pasar desapercibidas, por lo que el paciente no referirá antecedentes luéticos, quedando en un estado de latencia de la enfermedad. En algunas publicaciones diferencian la sífilis latente con títulos bajos de prueba no treponémica de la de títulos elevados. En este último caso, algunos autores sugieren que se asociaría con mayor frecuencia a una infección reciente.

Con respecto a la *respuesta serológica*, la negativización final del RPR se consiguió aproximadamente en la mitad de los casos pero fue más frecuente en los pacientes no coinfectados por VIH. La persistencia de un título de RPR residual (*serofast*) se ha relacionado con diversos factores como la edad, título basal, estadio de la infección o estado inmunológico. En nuestro estudio no se observaron grandes diferencias pero si presentaron un mayor porcentaje de negativización del RPR los pacientes diagnosticados en un estadio primario de la enfermedad en contraposición con los pacientes con neurosífilis o sífilis terciaria. En el paciente VIH se considera que el tratamiento antirretroviral puede reducir el tiempo de respuesta serológica. No obstante, los pacientes VIH siguen constituyendo un grupo de alto riesgo de fracaso serológico, no siempre asociado a fracaso terapéutico, especialmente cuando se diagnostican en una fase tardía de la enfermedad.

La *coinfección* más frecuente fue la infección por VIH, especialmente en HSH lo que se corresponde con otros estudios que estiman una coinfección sífilis-VIH del 28,5%, siendo en nuestro trabajo algo superior de un 38,41% (**46,49**). Además en más

del 40% se produjo un codiagnóstico, o bien la clínica de lúes obligó a descartar la infección por VIH o el diagnóstico de VIH condujo al diagnóstico serológico de sífilis. Así, la presencia de sífilis obliga a descartar otras ITS, y muy especialmente la infección por VIH. Destaca también en nuestro estudio el porcentaje de episodios de sífilis que se producen tras el diagnóstico de infección por VIH lo que se traduce en un “intercambio de ITS” y supone la falta de medidas de prevención en pacientes que saben que son potencialmente contagiosos para sus posibles contactos.

En el colectivo de pacientes VIH positivos existe un elevado porcentaje de HSH. En los últimos años ha habido numerosas publicaciones relacionadas con el incremento de la tasa de infección por VIH y sífilis en estos pacientes **(45,49,50,51,52)**. Por otro lado, en homosexuales masculinos se han descrito brotes de VHA y un aumento de casos de hepatitis C. Así en el área Sur de Gran Canaria se detectó un incremento en el número de casos de VHA aguda que no se refleja en nuestro periodo de estudio de 2009 a 2013, ya que se desarrolló unos años antes. Cuando ampliamos la revisión de casos de 2006 a 2009 se apreció un aumento significativo de los casos de hepatitis A aguda en varones jóvenes, que se declaró a Salud Pública de Canarias, y que afectó fundamentalmente a HSH en el área Sur de la isla.

Se observó que tanto en Atención Primaria como en Atención Especializada ante un diagnóstico de sífilis en general se solicitaba serología para VIH. Como sabemos el VIH y la sífilis comparten vía de transmisión y factores de riesgo. En ausencia de coinfección VIH-sífilis se recomiendan los controles serológicos para valorar la respuesta al tratamiento de sífilis al mes, 3 meses, 6 meses y 12 meses, y utilizar estos controles para el cribado de VIH. En la serie estudiada no siempre se realizó un seguimiento durante un año del paciente. Además siguiendo las

recomendaciones de los CDC, sería aconsejable realizar un cribado anual de sífilis, VIH y otras ITS frecuentes en nuestro medio como infecciones por clamidias y gonococia en personas con contactos de riesgo, especialmente en pacientes HSH y BSX en los que se ha observado un incremento de las ITS. Para hacer posible esta labor destaca la importancia de la consulta especializada de ITS. Al revisar las historias clínicas se observó como aquellos servicios que atienden normalmente a pacientes con ITS como la Unidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical o Dermatología realizaban una recogida de datos más exhaustiva en relación a hábitos sexuales y prácticas de riesgo, coinfecciones por otras ITS, hábitos tóxicos, que no es realizada en otras situaciones en las que el diagnóstico de sífilis es un hallazgo casual y el motivo de consulta es otro. Sería útil disponer de un centro especializado en ITS que facilitara el acceso a la población de riesgo con dificultad para acceder al sistema sanitario. Probablemente a pesar de su elevada incidencia y prevalencia, las ITS están infradiagnosticadas. Esto permitiría un mejor seguimiento de los pacientes, evitaría la pérdida de información y permitiría realizar una labor educativa y preventiva.

Otro grupo de interés lo constituyen las *gestantes* ya que un número no despreciable de casos fue diagnosticado debido al cribado serológico que se realiza durante el embarazo (70). En todos los casos se recibió el tratamiento correcto no describiéndose en el momento del parto la presencia de anomalías en el recién nacido que pudiera sugerir una sífilis congénita. No obstante, se desconoce si los recién nacidos posteriormente presentaron alguna complicación derivada de la sífilis gestacional. En casos aislados se recogía el antecedente de aborto previo sin poder determinar si estuvo asociado a la adquisición de la enfermedad. A este respecto parece que el cribado serológico de sífilis sigue siendo una herramienta fundamental

en la prevención de la sífilis congénita. Hay que recordar que si la madre no recibe tratamiento y el feto se infecta al comienzo del embarazo se puede producir un aborto tardío después del primer trimestre o en fases avanzadas de la gestación, puede producir la muerte intraútero o dar lugar, si se produce el nacimiento, a una sífilis congénita temprana o tardía (70).

En aproximadamente el 10% de los casos se observó un aumento igual o superior a 4 veces del RPR (2 diluciones) tras haber completado un tratamiento correcto. En algunos casos se asoció a la aparición de manifestaciones clínicas sugestivas de sífilis (lesiones cutáneas o aparición de chancro) compatibles con una *reinfección o recidiva* de la enfermedad. En otros casos el paciente se mantuvo asintomático. No obstante, en la mayoría de los casos ante esta situación se decidió el retratamiento ante la sospecha de un nuevo episodio. En general, se habla de fracaso terapéutico cuando no se observa una disminución del título en 4 veces en 6 meses o en 8 a los 12 meses en casos de sífilis primaria y secundaria, y en 4 veces a los 12 meses en la sífilis latente precoz. Si no hay una disminución de dos diluciones o más a los 6-12 meses de tratamiento y no se va a poder realizar un seguimiento clínico o serológico posterior sería recomendable retratar al paciente con 3 dosis de penicilina G benzatina a la dosis de 2.400.000 Unidades intramuscular con carácter semanal durante 3 semanas. El fracaso terapéutico también puede deberse a una neurosífilis no reconocida. Por tanto, el incremento al cuádruple del título tras una respuesta serológica adecuada podría indicar un nuevo episodio que debería volver a tratarse. La infección por *Treponema pallidum* no confiere inmunidad y en algunos pacientes por la cercanía en el tiempo puede ser difícil diferenciar una reinfección del fracaso terapéutico. También hay que tener en cuenta que la velocidad de respuesta al

tratamiento va a depender de distintas variables entre ellas el estadio de la enfermedad, el título inicial y la situación inmunológica.

Objetivo 2: Seroprevalencia de sífilis en la población Canaria

Objetivo 2.1: Seroprevalencia de sífilis en población autóctona

Según datos del Sistema de Información de Enfermedades de Declaración Obligatoria, a partir del año 2001 en España se empezó a experimentar un ascenso continuado en la incidencia de sífilis y gonococia. En el año 2004, la incidencia de sífilis llegó a superar las cifras alcanzadas en 1995 tras el periodo de descenso que se prolongó hasta el año 2001. En el año 2009 se estabiliza con una tasa de 5.3 x 100.000 habitantes. El Sistema de Información Microbiológica refleja la misma tendencia. Según el ECDC en 2013 España presentaba una tasa de incidencia de sífilis de más de 7 casos por 100.000 habitantes. Este incremento ha sido especialmente importante en HSH e infectados por VIH **(29,32)**.

La sensibilidad y especificidad de la prueba treponémica automatizada utilizada para cribado es elevada, pudiendo negativizarse en 2-3 años únicamente un pequeño porcentaje de pacientes tratados correctamente durante las primeras fases de la enfermedad. En general esta prueba, al igual que otras pruebas treponémicas se mantienen positivas a lo largo del tiempo por lo que un cribado positivo puede indicar no solamente una infección activa sino también una infección latente o tratada.

El estudio de seroprevalencia realizado en población autóctona sana ofrece unos resultados en la muestra estudiada de 1,55%. En un estudio publicado con el Servicio de Nefrología del HUIGC sobre seroprevalencia en pacientes diabéticos

atendidos en consulta externa del Servicio de Nefrología en Gran Canaria se observó una seroprevalencia de sífilis del 0,8%, algo inferior a la detectada en esta serie (55). Según datos del Sistema de Información Microbiológica en el año 2010 la tasa de incidencia de sífilis en Canarias fue de 12,71 por 100.000 habitantes. Actualmente hay escasas publicaciones de seroprevalencia de sífilis en Canarias en población general. Por este motivo, resulta de gran interés la información aportada por el Instituto Canario de Hemodonación de Las Palmas. La población que acude se supone que es población sana asintomática en la que no existe sospecha de lúes. Al incrementarse el tamaño muestral de las 577 muestras analizadas por nosotros a las más de 60.000 muestras analizadas por año en el Centro de Hemodonación la seroprevalencia disminuye por debajo del 1%, obteniéndose un porcentaje anual entre el 0,06 y 0,08. Aunque esta cifra pueda parecer baja realmente no lo es. Presenta una de las cifras más altas de seroprevalencia de sífilis en comparación con otros Centros de Hemodonación del territorio nacional. Además, en la población general, donde se incluyen pacientes de riesgo, evidentemente las cifras pueden ser superiores acercándose al 1% obtenido en nuestro estudio y en algunas publicaciones que presentan cifras entre 0.5 y 1% (29-53).

Algunos estudios se centran en la tasa de incidencia por la importancia de un incremento anual en el número de casos más que en la seroprevalencia o analizan la seroprevalencia pero en grupos de riesgo pudiendo alcanzar valores cercanos al 20% (29-53).

Si lo que buscamos es conocer la probabilidad de detectar un caso de sífilis en un paciente “sano” o asintomático los datos aportados por el Centro de Hemodonación son muy útiles. En estudios similares realizados en países de nuestro

entorno las cifras son inferiores. En un estudio realizado en Liguria (Italia) en un periodo de estudio similar al nuestro de 2009 a 2013 entre donantes voluntarios de sangre, obtenían unas cifras de seroprevalencia de sífilis de 0,031%. Es decir, la mitad que la nuestra. Aunque no llega a cifras tan alarmantes como las publicadas por países como China que presenta una seroprevalencia en donantes en algunas regiones de un 0.36%. No obstante, nuestras cifras sí reflejan la necesidad de aplicar medidas de diagnóstico precoz y preventivas en nuestra población.

Objetivo 2.2: Prevalencia e incidencia de sífilis en población inmigrante

Los datos reflejan que la población inmigrante atendida en el Centro de Acogida, en su mayoría de África Subsahariana, presenta una seroprevalencia similar a la obtenida en nuestro estudio en población autóctona, 1,2% respecto al 1,55% detectado en la población canaria. No obstante, en el estudio realizado se recoge la información relativa a los inmigrantes llegados desde África durante la época de máxima afluencia de inmigrantes a Canarias. Sería interesante conocer la seroprevalencia en inmigrantes no solamente africanos sino de otros continentes, especialmente aquellos que no tienen acceso al sistema sanitario por encontrarse en situación ilegal, y especialmente en aquellos que presentan prácticas sexuales de riesgo. En algunos estudios publicados donde se analiza la seroprevalencia en estos colectivos las cifras son muy superiores. Así en un estudio realizado en Barcelona en el año 2002 en el que se recogía información de seroprevalencia de ITS en pacientes que acudían a una consulta especializada para realizarse la prueba de VIH, la seroprevalencia de sífilis era de 3,4% frente al 1,1% de la seroprevalencia en la

población autóctona de Barcelona (97). Esta última es una cifra similar al 1,55% detectado en nuestro estudio de seroprevalencia en población autóctona de Canarias. Además en el estudio de Barcelona se apreciaba con mayor frecuencia en inmigrantes la coinfección con otras ITS y los contactos sexuales de riesgo asociados a la prostitución. En este sentido, en nuestro medio podría ser de interés conocer la seroprevalencia en el área Sur de la Isla, por ejemplo Maspalomas, donde se puede encontrar una población de nacionalidad muy diferente y con prácticas sexuales de riesgo. Por otro lado, una forma de conocer la seroprevalencia en la población inmigrante “sana” es el control serológico en los Centros de Hemodonación donde acuden personas con distinta nacionalidad. En los datos aportados por el Centro de Hemodonación se observa una mayor prevalencia de infección luética en la población inmigrante.

En un estudio realizado en Ceuta en 1.999 donde la mayoría de inmigrantes también eran de origen africano como en este estudio se observó una tasa de infección de sífilis de 4,1 por 100.000 habitantes frente a una tasa de 1.081 por 100.00 habitantes en la población inmigrante. Situación similar se produjo en Melilla que tuvo la tasa de incidencia de sífilis más alta de España en 2.006 con 24,39 casos por 100.00 habitantes frente a los 3,39 casos por 100.000 habitantes de la media nacional.

En otro estudio realizado en Madrid en mujeres inmigrantes que ejercían la prostitución atendidas en un centro especializado en ITS la seroprevalencia de sífilis fue del 2,1%, y en general en el 18% se detectó alguna ITS (98, 99, 100).

En otro artículo publicado por el Hospital Carlos III de Madrid en el que revisaban los casos de serología luética positiva en su hospital, observaron que en el periodo de un año (2008-2009) detectaron 68 episodios de sífilis de los que 61 se

produjeron en pacientes VIH positivos, de los cuales el 44% eran inmigrantes procedentes de América Latina y Guinea Ecuatorial.

Probablemente a la vista de nuestros resultados y de los publicados por otros hospitales, la condición de inmigrante, aunque puede influir en una mayor seroprevalencia en aquellos pacientes que proceden de países en vías de desarrollo con una elevada tasa de incidencia de esta enfermedad, puede no tener tanto peso como la pertenencia a un colectivo con prácticas sexuales de riesgo. De esta manera, mientras en el estudio realizado en el Centro de Acogida en población joven procedente de países africanos la seroprevalencia de sífilis fue equivalente a la de nuestra población autóctona, si este mismo estudio se hubiera realizado en población inmigrante con contactos sexuales de riesgo en el área Sur de la isla los resultados tal vez no serían los mismos y la seroprevalencia de sífilis y otras ITS sería mayor.

Objetivo 2.3: Seroprevalencia en pacientes infectados por VIH

En nuestro estudio la coinfección VIH-sífilis se presentó en un 21,41% de los casos, en su mayoría varones, y casi en la tercera parte de los pacientes se mantuvo un título residual del RPR, mientras que en aproximadamente la mitad se negativizó, y en el resto de los casos no se completó el seguimiento o se observó un incremento de al menos 4 veces el título del RPR sugestivo de una reinfección o recidiva.

En un estudio prospectivo realizado en China de 2009 a 2012 se estudió la tasa de incidencia de VIH y sífilis en HSH obteniendo unos resultados de 5,9 por 100 personas-año para el VIH y 7,8 por 100 personas-año para sífilis con una incidencia creciente fundamentalmente para el VIH (101).

En otro estudio realizado en Eslovenia en HSH infectados por VIH coinfectados con sífilis, presentaron reinfecciones el 25,5%. En nuestro estudio fue inferior el porcentaje, solamente en el 5,13% de los casos se observó un incremento del título de RPR compatible con un nuevo episodio de sífilis (**102**).

En un estudio realizado en Brasil en pacientes VIH positivos donde se estudió la coinfección por sífilis, la prevalencia de sífilis fue del 5,3% muy inferior a nuestros resultados de 21,41% (**103**).

Según datos del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, del grupo de trabajo sobre ITS, se detectó una coinfección con VIH en pacientes con sífilis del 22,1%. En nuestro estudio se partió de la condición de que fueran VIH positivos pero el valor de la coinfección por sífilis fue similar del 21,41%.

En una revisión de 30 estudios realizada en EE.UU. para valorar la tasa de infección por VIH en pacientes diagnosticados de sífilis la seroprevalencia fue de un 15,7%, alcanzando un 25,7% en hombres frente a un 12,4% en mujeres. En nuestro estudio el 97,31% eran varones por lo que nuestros resultados de 21,41% son similares a los obtenidos en este estudio. En otro estudio español en pacientes VIH positivos la seroprevalencia de sífilis fue del 13% diagnosticándose otro 4% durante el periodo de seguimiento, unas cifras similares a las nuestras cercanas al 20%. Un aspecto preocupante es el elevado porcentaje de pacientes infectados por VIH que son diagnosticados de sífilis con posterioridad al contagio de VIH. Si recordamos los resultados obtenidos en la revisión de casos de sífilis entre 2009 y 2013 del HUIGC (objetivo 1) estos pacientes suponían hasta un 37,24% de los infectados por VIH y sífilis.

Objetivo 3: Sífilis de repetición

En esta serie, un total de 106 casos presentaron un RPR positivo en el periodo de estudio, siendo 77 incidentes en dicho periodo, lo que supondría una media de 38,5 casos/año. Si se pudiera extrapolar estos datos a la incidencia anual de 176 casos, supondría que en el servicio de Dermatología y Unidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical se han diagnosticado un 22% de estos episodios. Esta cifra sería superior si se hubieran incluido las serologías con RPR positivo de los casos incidentes durante el periodo de estudio solicitados por centros extrahospitalarios u otros servicios del hospital.

Este trabajo mostró una alta prevalencia de VIH positivos y HSH, encontrando al igual que en la literatura (**104, 105, 106, 107**), un elevado porcentaje de pacientes con la triada VIH, sífilis y HSH, que en ese estudio casi alcanzó el 50%. Ésta alta incidencia se podría explicar por el mayor seguimiento que requieren los pacientes VIH en Unidades especializadas. Las serologías seriadas a las que se ven sometidos estos pacientes, sobre todo aquellos con prácticas sexuales de riesgo, haría más probable un diagnóstico de sífilis en estos casos. Podemos pensar entonces que los pacientes VIH pueden ser más frecuentemente diagnosticados de sífilis en estadios precoces en comparación con los no VIH, dado el seguimiento estrecho que requieren estos pacientes. Sin embargo, se observó que los pacientes VIH diagnosticados de sífilis se encontraban mayoritariamente en estadio de latencia. Durante el seguimiento de los pacientes VIH con antecedentes de sífilis no es infrecuente encontrar elevaciones en los títulos de RPR que podrían determinar un fenómeno de reinfección. En la revisión de casos descrita en el primer objetivo casi el 80% de los pacientes que presentaron criterios clínicos y/o serológicos sugestivos de recidiva o reinfección eran VIH positivos.

El diagnóstico de la reinfección es un hecho controvertido por realizarse según determinaciones serológicas en la mayoría de los casos, como demuestra el estudio de Brewer y colaboradores (105), en el que la mayoría de los pacientes repetidores de sífilis se encontraban asintomáticos en fase de latencia. Un incremento del título de RPR no siempre va a indicar una verdadera reinfección. En ocasiones resulta complicado descartar un fallo terapéutico y otras veces pueden ser simplemente fluctuaciones serológicas después del tratamiento sin repercusión clínica (108). En el caso de los pacientes VIH, son varios los estudios que muestran un fallo serológico tras el tratamiento, con una baja o incompleta disminución de los títulos (109).

En nuestra serie el 16,88% de los pacientes diagnosticados en el periodo de estudio fueron considerados reinfecciones, de los cuales el 92,30% eran VIH positivos y el 100% eran HSH. A diferencia del estudio de Brewer y colaboradores (105), observamos una proporción similar entre reinfecciones diagnosticadas en estadio latente y secundario. Nuestro porcentaje de reinfecciones supera al de otros estudios como el de Seattle (110), en el que encuentran un 17,6% de reinfecciones pero en un periodo de estudio de 16 años o el de Brewer (105) en el que en un periodo de 8 años encontraron un 2,5%. En nuestro caso, el mayor riesgo de sufrir una reinfección se encuentra entre el primer y el quinto año (77%) después de haber sido diagnosticado del primer episodio de sífilis. En uno de los casos, un paciente VIH positivo sufrió 3 reinfecciones en un periodo de 5 años.

Otras controversias que surgen en los pacientes VIH positivos son, por una parte, los altos títulos de anticuerpos en fases precoces de la enfermedad y que podrían interpretarse como una forma más grave de sífilis, y por otro, la no negativización del RPR que puede ser malinterpretado como un estadio latente de

sífilis. En el caso de los niveles de anticuerpos, diversos estudios señalan que éstos pueden variar en función del estadio y la inmunidad, como muestra el estudio de Gourevitch y colaboradores (**111**) en los pacientes con sífilis primaria en el que los títulos de RPR eran más altos en pacientes VIH positivos frente a los VIH negativos. Sin embargo, en el estudio de Rompalo y colaboradores (**112**), los pacientes VIH positivos presentaban una tendencia hacia títulos más altos en estadio secundario. En nuestra serie, los pacientes infectados por VIH presentaban en ambos estadios primario y secundario unos valores del RPR superiores a los VIH negativos. Por otro lado, la no negativización del RPR es una situación que tiende a ser atribuida a la condición VIH, aunque no existe clara evidencia de ello. En este trabajo, 8 pacientes con diagnóstico de sífilis previo al 2007 presentaban un RPR positivo que se había mantenido hasta el período de estudio, y 7 de ellos eran VIH positivos.

La respuesta al tratamiento es un parámetro que precisa la medición seriada de los niveles de RPR, cuyo tiempo de seguimiento varía en función del estadio en el que se diagnostica la enfermedad. Esta situación y el abandono terapéutico interfieren en la valoración de una buena respuesta al tratamiento, que es lo que ha sucedido en la mayoría de pacientes en estadio latente del estudio. Aunque los 3 únicos casos que presentaron una mala respuesta fueron VIH positivos, no podemos concluir que esto se deba a su condición de inmunodepresión, debido al escaso tamaño muestral y a otros factores de confusión. Los estudios que comparan la respuesta al tratamiento en pacientes VIH y sífilis son escasos. A diferencia de la posible variación de los títulos de RPR en pacientes VIH en estadio de sífilis precoz, no se ha encontrado esta característica en lo que se refiere a la respuesta al tratamiento entre los pacientes VIH positivos y VIH negativos (**113, 114**).

Objetivo 4: Coinfecciones con otras ITS

En el estudio realizado se partió de la condición de diagnóstico de sífilis y se valoró la presencia de otras ITS. La más frecuente fue el VIH en más de la tercera parte de los casos. Las cifras publicadas por el Grupo de trabajo sobre ITS (Centro Nacional de Epidemiología) fue inferior con un 22,1%, realizándose el estudio de 2005 a 2008 en Centros Especializados en ITS e Instituciones Penitenciarias. En un estudio español realizado de 2005 a 2007, se observó una prevalencia de VIH en pacientes con sífilis del 29,8%. Nuestra cifra fue algo superior, del 34,69% sobre una muestra de 859 pacientes afectados por sífilis.

Según datos del Grupo de trabajo sobre ITS nacional correspondientes al período 2005-2011, 1 de cada 4 casos de sífilis presentó coinfección con otra ITS (25%), especialmente clamidias y condilomas. En nuestro estudio solamente el 1,04% de la muestra de 859 pacientes con sífilis estudiados presentó coinfección por clamidias o gonococo. Otro dato de interés del estudio nacional fue que un tercio de los casos de sífilis y gonococia en HSH se atribuyeron a sexo oral. En este sentido, en las muestras estudiadas por PCR para *Treponema pallidum* en el Servicio de Microbiología un porcentaje importante de pacientes que referían relaciones homosexuales y contactos de sexo oral de riesgo presentaron un resultado positivo al analizar las muestras orales. Este tipo de transmisión podría estar jugando un papel importante en la transmisión de la enfermedad.

Destaca la mayor frecuencia con la que se diagnostican otras ITS cuando se asocia infección por sífilis y VIH (**115-119**). En nuestra serie se detectaron pacientes hasta con 4 ITS VIH, sífilis, clamidias y gonococia. En la revisión de casos de sífilis durante el periodo 2009-2013 en todos los casos el diagnóstico de otra ITS fue superior

en los pacientes infectados por VIH. Es fundamental el diagnóstico precoz y la recomendación de medidas preventivas ante un diagnóstico de ITS porque ese paciente tiene un mayor riesgo de contraer una nueva enfermedad de transmisión sexual y ser fuente de nuevos casos **(120,121)**.

Un colectivo que ha experimentado un notable incremento en el diagnóstico de ITS en los últimos años son los HSH, especialmente si hablamos de infección por VIH como ya se ha comentado. Este grupo también parece presentar con mayor frecuencia nuevos episodios de sífilis lo que podría jugar un papel importante en la transmisión de esta enfermedad **(122)**. En nuestro medio se observó hace unos años un incremento en los casos de hepatitis A aguda en varones jóvenes, asociado a prácticas de riesgo en HSH en el Sur de Gran Canaria, y se ha descrito también en la literatura científica un incremento de los casos de VHC **(123)**.

Otro grupo de riesgo serían las personas dedicadas a la prostitución que además constituyen un colectivo de difícil acceso a través del sistema sanitario **(124,125)**.

La atención especializada en ITS y desarrollar programas de prevención dirigidos a esta población de riesgo es fundamental en la prevención de la sífilis y otras ITS **(126,127,128,129)**.

Objetivo 5: Estrategias serológicas en el diagnóstico

En los últimos años, se ha empezado a utilizar un algoritmo diagnóstico reverso en algunos laboratorios (130, 131, 132, 133, 134,135). Este nuevo esquema implica el uso de pruebas treponémicas automatizadas (136,137,138,139,140,141) para el cribado de sífilis, que presentan una elevada sensibilidad y especificidad (142,143,144,145,146). Para valorar la actividad de la enfermedad y monitorizar posteriormente la respuesta al tratamiento, los resultados positivos se complementan con la realización de una prueba no treponémica como el RPR (147,148). En caso de discordancia entre ambas pruebas, podría ser necesaria una segunda prueba treponémica (149,150) como el FTA-ABS o inmunoensayo en tira LIA para aclarar los resultados (151,152,153,154). También podría ser recomendable en base a nuestros resultados y para la técnica comercial utilizada, usar una segunda prueba treponémica en los casos de sospecha clínica con un S/CO por quimioluminiscencia entre 0,60 y 0,99 (155,156).

La utilización de las pruebas treponémicas automatizadas (157,158,159,160) tiene numerosas ventajas respecto al cribado con pruebas no treponémicas: mayor especificidad, elevada costo-efectividad (161,162), objetividad de la lectura de resultados, procesamiento de un elevado volumen de muestras con menos recursos humanos, posibilidad de comunicación *on-line* y rapidez (163,164). Además permite evitar los falsos negativos asociados al fenómeno pro-zona de las pruebas no treponémicas y la falsa-positividad de las mismas asociada a distintas condiciones como enfermedades autoinmunes, otras infecciones, embarazo, neoplasias malignas o edad avanzada (165,166,167). Sin embargo, presenta algunas desventajas: falta de correlación con el estadio clínico, baja sensibilidad en la fase temprana de la sífilis

primaria, imposibilidad de monitorización terapéutica, falsa reactividad especialmente en poblaciones de baja prevalencia, sobreatamiento y costes de seguimiento innecesarios. Algunos de estos inconvenientes pueden minimizarse con una historia clínica detallada que oriente sobre el estadio clínico de la enfermedad.

En nuestra experiencia, este algoritmo diagnóstico reverso presentó una elevada sensibilidad y especificidad. Además esta técnica permitió aclarar la positividad o negatividad de los casos con un resultado equívoco de baja reactividad del FTA-ABS e inmunoensayo en tira LIA indeterminado.

Los inmunoensayos de quimioluminiscencia automatizados constituyen una opción fiable y rápida para el cribado serológico de sífilis, especialmente en aquellos laboratorios que necesitan procesar un elevado volumen de muestras con unos recursos humanos reducidos (**168,169,170**).

Objetivo 6: Diagnóstico molecular de sífilis

Como ya se ha señalado previamente, en ocasiones se observan aumentos significativos en la prueba no treponémica (RPR) que crean dudas sobre una posible reinfección o recidiva de la enfermedad, un posible fracaso terapéutico o una alteración serológica sin significado clínico. En muchas ocasiones, especialmente en el paciente VIH positivo, esta situación lleva al retratamiento del paciente. A diferencia de otras bacterias que podemos cultivar en el laboratorio, *Treponema pallidum* no crece en los medios de cultivo, no siendo posible tampoco realizar un antibiograma y estudiar su sensibilidad. Sin embargo, en los últimos años se han desarrollado técnicas (**171,172,173,174**) que nos permiten determinar la presencia de *Treponema pallidum* a

través de la detección de su DNA (**175,176,177,178**), y además conocer su resistencia a algunos antibióticos como los macrólidos (**179,180,181,182,183**), que aunque no son opción terapéutica de elección, si podrían tener cierto interés en pacientes alérgicos a la penicilina en los que se prevé falta de adhesión al tratamiento e imposibilidad de seguimiento debido a su fácil administración (1 dosis por vía oral). Un paso más allá sería la aplicación de técnicas de tipado por PCR o de secuenciación para diferenciar distintos tipos y subtipos (**184, 185**). Esta herramienta de investigación podría tener su aplicación práctica en aquellos casos en los que existen “nuevos episodios” porque si se consiguiera aislar tipos diferentes a lo largo del tiempo en la misma persona se podría confirmar la reinfección por distintas cepas en algunos pacientes. A su vez la detección de estas cepas en distintas localizaciones anatómicas podría orientar sobre nuevas prácticas de riesgo o vías de transmisión de la enfermedad. En el estudio realizado destaca el número de casos en los que a través de una muestra no invasiva como el exudado oral o faringoamigdalario en pacientes que referían haber mantenido contactos sexuales de riesgo por vía oral se obtiene un resultado positivo de la PCR. Así, aunque estas técnicas no se apliquen de manera rutinaria, en población de riesgo con varios episodios podría ser de gran interés incluso desde el punto de vista preventivo y no únicamente diagnóstico. En nuestro estudio las técnicas no comerciales utilizadas para la detección de DNA de *Treponema pallidum* presentaron resultados dispares para las muestras clínicas en comparación con la PCR comercial. Mientras que la PCR con diana polA presentó una baja sensibilidad respecto a la PCR comercial, la PCR en la que se utilizó la diana tpp47, especialmente cuando se incrementó la cantidad de DNA utilizado, permitió detectar ADN en 28 de las 31 muestras de la Unidad de Enfermedades Infecciosas y Dermatología positivas

mediante la PCR comercial. Con respecto a la muestra de ADN sanguíneo también se pudo detectar mediante la PCR con diana tpp47 al aumentar la cantidad de DNA utilizada. Probablemente las tres muestras no detectadas presentaban una menor carga bacteriana. Dos de ellas también presentaban una baja positividad mediante la PCR comercial. Sin embargo, con las muestras de biopsias la sensibilidad fue baja. Este hecho se puede explicar porque las muestras a partir de las cuales se realizó la extracción de DNA se conservaron en parafina, lo que dificulta la realización de una PCR con amplicones de más de 400 bp como es el caso de la PCR tpp47 cuyo producto en la primera PCR es de 658 bp, y en la segunda de 496 bp, ambos superiores a 400 bp.

CONCLUSIONES

1. El perfil característico de la sífilis en nuestro medio corresponde predominantemente a varones, con edad media de 40 años, autóctonos, residentes en el sur de la isla, cuya profesión es la hostelería o la construcción, principalmente homosexuales y con diagnóstico en fase de latencia indeterminada.
2. La seroprevalencia en la población autóctona es aproximadamente de un 1% y coincide con la observada en otras regiones españolas y con la seroprevalencia en la población inmigrante africana recién llegada. La seroprevalencia en pacientes infectados por VIH es mucho mayor, en torno al 20%.
3. Las reinfecciones son mucho más frecuentes con respecto a otras series y aparecen de forma exclusiva en homosexuales. Datos indirectos sugieren que puede relacionarse con sexo oral no protegido.
4. Las dos coinfecciones que se asocian con más frecuencia a la sífilis son la infección por VIH y, en menor medida la infección por el virus B de la hepatitis.
5. El algoritmo diagnóstico reverso constituye una herramienta diagnóstica útil en los laboratorios con un elevado volumen de trabajo, incrementa la sensibilidad diagnóstica con el inconveniente de no diferenciar la infección tratada de la infección presente.
6. Las nuevas técnicas de biología molecular constituyen una herramienta útil en la investigación de la patogenia de *Treponema pallidum* en nuestro medio, para conocer nuevas vías de transmisión, sensibilidad antibiótica y para diferenciar reinfección de recidiva o fracaso terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Flores JL. Syphilis: a tale of twisted treponemes. *West J Med.* 1995;163:552-9.
2. Singh AE, Romanowski B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. *Clin Microbiol Rev.* 1999;12:187-209.
3. Goh BT. Syphilis in adults. *Sex Transm Infect.* 2005;81:448-52.
4. French P. Syphilis. *BMJ.* 2007;334:143-7.
5. Vázquez F. El incremento de las infecciones de transmisión sexual en el siglo XXI: nuevos retos y aparición de nuevas patologías. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:77-8.
6. Ho EL, Lukehart SA. Syphilis: using modern approaches to understand an old disease. *J Clin Invest.* 2011;121:4584-92.
7. Mattei PL, Beachkofsky TM, Gilson RT, Wisco OJ. Syphilis: a reemerging infection. *Am Fam Physician.* 2012;86:433-40.
8. Read PJ, Donovan B. Clinical aspects of adult syphilis. *Intern Med J.* 2012;42:614-20.
9. Cohen SE, Klausner JD, Engelman J, Philip S. Syphilis in the modern era: an update for physicians. *Infect Dis Clin North Am.* 2013;27:705-22.
10. Rothschild BM. History of syphilis. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1454-63.
11. Tampa M, Sarbu I, Matei C, Benea V, Georgescu SR. Brief history of syphilis. *J Med Life.* 2014;7:4-10.
12. Farhi D, Dupin N. Origins of syphilis and management in the immunocompetent patient: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28:533-8.
13. Antal GM, Lukehart SA, Meheus AZ. The endemic treponematoses. *Microbes Infect.* 2002;4:83-94.

14. Farnsworth N, Rosen T. Endemic treponematoses: review and update. Clin Dermatol. 2006;24:181-90.

15. Giacani L, Lukehart SA. The endemic treponematoses. Clin Microbiol Rev. 2014;27:89-115.

16. Harper KN, Zuckerman MK, Harper ML, Kingston JD, Armelagos GJ. The origin and antiquity of syphilis revisited: an appraisal of Old World pre-Columbian evidence for treponemal infection. Am J Phys Anthropol. 2011;146 Supl 53:S99-133.

17. White RM. Unraveling the Tuskegee study of untreated syphilis. Arch Intern Med. 2000;160:585-98.

18. Franzen C. Syphilis in composers and musicians--Mozart, Beethoven, Paganini, Schubert, Schumann, Smetana. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008;27:1151-7.

19. Ravin JG, Ravin TB. What ailed Goya? Surv Ophthalmol. 1999;44:163-70.

20. Hodge GP, Ravin JG. Spanish art. A contribution to medicine. JAMA. 1969;207:1693-8.

21. Allevato MA. Sífilis llevada al cine. Act Terap Dermatol. 2006;29:364-6.

22. Ponce J. De burlas y enfermedades barrocas: la sífilis en la obra poética de Anastasio Pantaleón de Ribera y Miguel Colodrero de Villalobos. Criticón. 2007;100:115-42.

23. Lafond RE, Lukehart SA. Biological basis for syphilis. Clin Microbiol Rev. 2006;19:29-49.

24. Zobaníková M, Mikolka P, Cejková D, Pospíšilová P, Chen L, Strouhal M, et al. Complete genome sequence of *Treponema pallidum* strain DAL-1. Stand Genomic Sci. 2012;7:12-21.

25. Carlson JA, Dabiri G, Cribier B, Sell S. The immunopathobiology of syphilis: the manifestations and course of syphilis are determined by the level of delayed-type hypersensitivity. *Am J Dermatopathol.* 2011;33:433-60.
26. Jiang HW, Tian HQ, Liu H, Li N, Zhao Y, Zhang FR. Association of the HLA-DRB1 locus with syphilis in a Chinese population. *Int J Infect Dis.* 2011;15:e342-5.
27. Radolf JD, Desrosiers DC. *Treponema pallidum*, the stealth pathogen, changes, but how? *Mol Microbiol.* 2009;72:1081-6.
28. Peeling RW, Hook EW 3rd. The pathogenesis of syphilis: the Great Mimicker, revisited. *J Pathol.* 2006;208:224-32.
29. Díaz-Franco A, Noguer-Zambrano I, Cano-Portero R. Vigilancia epidemiológica de las infecciones de transmisión sexual. España, 1995-2003. *Med Clin (Barc).* 2005;125:529-30.
30. Orduña Domingo A, Chu JJ, Eiros Bouza JM, Bratos Pérez MA, Gutiérrez Rodríguez MP, Almaraz Gómez A, et al. Distribución por edad y sexo de las enfermedades de transmisión sexual en Valladolid. Estudio de 5076 casos. *Rev Esp Salud Pública.* 1991;65(3):247-58.
31. García-García L, Ariza-Megía MC, González-Escalada A, Alvaro-Meca A, Gil-Demiguel A, Gil-Prieto R. Epidemiology of syphilis-related hospitalisations in Spain between 1997 and 2006: a retrospective study. *BMJ Open.* 2011;1:e000270.
32. Báez López N, Palacián Ruiz MP, Vásquez Martínez A, Roc Alfaro L. Incidencia de lúes en un hospital de Zaragoza en un periodo de 13 años. *Gac Sanit.* 2013;27:564-5.

33. Garriga C, Gómez-Pintado P, Díez M, Acín E, Díaz A. Characteristics of cases of infectious syphilis diagnosed in prisons, 2007-2008. *Rev Esp Sanid Penit.* 2011;13:52-7.

34. Llenas-García J, Rubio R, Hernando A, Fiorante S, Maseda D, Matarranz M, et al. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes inmigrantes con infección por el VIH: estudio de 371 casos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30:441-51.

35. Hladun O, Grau A, Esteban E, Jansà JM. Results from screening immigrants of low-income countries: data from a public primary health care. *J Travel Med.* 2014;21:92-8.

36. Cobo F, Salas-Coronas J, Cabezas-Fernández MT, Vázquez-Villegas J, Cabeza-Barrera MI, Soriano-Pérez MJ. Infectious diseases in immigrant population related to the time of residence in Spain. *J Immigr Minor Health.* 2014 [Epub ahead of print].

37. Monge-Maillo B, López-Vélez R, Norman FF, Ferrere-González F, Martínez-Pérez Á, Pérez-Molina JA. Screening of imported infectious diseases among asymptomatic sub-Saharan African and Latin American immigrants: a public health challenge. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;92:848-56.

38. Belhassen-García M, Pérez Del Villar L, Pardo-Lledias J, Gutiérrez Zufiaurre MN, Velasco-Tirado V, Cordero-Sánchez M, et al. Imported transmissible diseases in minors coming to Spain from low-income areas. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:370.e5-8.

39. Ramos JM, León R, Andreu M, de las Parras ER, Rodríguez-Díaz JC, Esteban Á, et al. Serological study of *Trypanosoma cruzi*, *Strongyloides stercoralis*, HIV, human T cell lymphotropic virus (HTLV) and syphilis infections in asymptomatic Latin-American immigrants in Spain. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2015;109:447-53.

40. Sampedro A, Mazuelas P, Rodríguez-Granger J, Torres E, Puertas A, Navarro JM. Marcadores serológicos en gestantes inmigrantes y autóctonas en Granada. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:694-7.
41. De la Calle M, Cruceyra M, de Haro M, Magdaleno F, Montero MD, Aracil J, et al. Sífilis y embarazo: estudio de 94 casos. *Med Clin (Barc)*. 2013;141:141-4.
42. López-Fabal F, Gómez-Garcés JL. Marcadores serológicos de gestantes españolas e inmigrantes en un área del sur de Madrid durante el periodo 2007-2010. *Rev Esp Quimioter*. 2013;26(2):108-11.
43. Muga R, Roca J, Tor J, Pigem C, Rodriguez R, Egea JM, et al. Syphilis in injecting drug users: clues for high-risk sexual behaviour in female IDUs. *Int J STD AIDS*. 1997;8:225-8.
44. Estébanez P, Zunzunegui MV, Grant J, Fitch K, Aguilar MD, Colomo C, et al. The prevalence of serological markers for syphilis amongst a sample of Spanish prostitutes. *Int J STD AIDS*. 1997;8:675-80.
45. Menéndez B, Ballesteros J, Clavo P, del Romero J. Aumento de la sífilis y de la infección gonocócica en varones homosexuales o bisexuales en Madrid. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:756.
46. Vall-Mayans M, Casals M, Vives A, Loureiro E, Armengol P, Sanz B. Reemergencia de la sífilis infecciosa en varones homosexuales y coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana en Barcelona, 2002-2003. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:94-6.
47. Ruiz-Sancho A, Barreiro P, Castellares C, Labarga P, Ramos B, Garcia-Samaniego J, et al. Outbreak of syphilis, but not of acute hepatitis C, among HIV-infected homosexual men in Madrid. *HIV Clin Trials*. 2007;8:98-101.

48. Sánchez C, Plaza Z, Vispo E, de Mendoza C, Barreiro P, Fernández-Montero JV, et al. Scaling up epidemics of acute hepatitis C and syphilis in HIV-infected men who have sex with men in Spain. *Liver Int.* 2013;33:1357-62.

49. González-Domenech CM, Antequera Martín-Portugués I, Clavijo-Frutos E, Márquez-Solero M, Santos-González J, Palacios-Muñoz R. Sífilis e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: una endemia en hombres que tienen sexo con hombres. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33:32-6.

50. Gállego-Lezáun C, Arrizabalaga Asenjo M, González-Moreno J, Ferullo I, Teslev A, Fernández-Vaca V, et al. Sífilis en hombres que tienen sexo con hombres: una alarma para la detección de infección por VIH. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106:740-5.

51. Díaz A, Junquera ML, Esteban V, Martínez B, Pueyo I, Suarez J, et al. HIV/STI co-infection among men who have sex with men in Spain. *Euro Surveill.* 2009;14:19426.

52. Peterman TA, Furness BW. The resurgence of syphilis among men who have sex with men. *Curr Opin Infect Dis.* 2007;20:54-9.

53. Zetola NM, Klausner JD. Syphilis and HIV infection: an update. *Clin Infect Dis.* 2007;44:1222-8.

54. Hurtado I, Alastrue I, Pavlou M, Tasa T, Pérez-Hoyos S. Increased syphilis trend among patients in an AIDS information and prevention center. *Gac Sanit.* 2011;25:368-71.

55. Esparza-Martín N, Hernández-Betancor A, Suria-González S, Batista-García F, Braillard-Pocard P, Sánchez-Santana AY, et al. Serologías B, C, VIH y sífilis en la primera valoración de pacientes con diabetes remitidos a consulta externa de Nefrología. *Nefrología.* 2013;33(1):124-7.

56. Roett MA, Mayor MT, Uduhiri KA. Diagnosis and management of genital ulcers. *Am Fam Physician*. 2012;85:254-62.
57. Hernández-Bel P, Unamuno B, Sánchez-Carazo JL, Febrer I, Alegre V. Alopecia sifilítica: presentación de 5 casos y revisión de la literatura. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104:512-7.
58. Arias-Santiago S, Arrabal-Polo MA, Hernández-Quero J, Naranjo-Sintes R. Multiple cutaneous ulcerations: secondary syphilis in an HIV-positive patient. *Int J Infect Dis*. 2009;13:e337.
59. Cid PM, Cudós ES, Zamora Vargas FX, Merino MJ, Pinto PH. Pathologically confirmed malignant syphilis using immunohistochemical staining: report of 3 cases and review of the literature. *Sex Transm Dis*. 2014;41:94-7.
60. Hernández Martínez P, Bada Da Silva J, Echevarría Vierna S. Malignant syphilis. *Eur J Intern Med*. 2015 [Epub ahead of print].
61. Musher DM. Neurosyphilis: diagnosis and response to treatment. *Clin Infect Dis*. 2008;47:900-2.
62. Olmos JM, Fernández-Ayala M, Gutiérrez JA, Val JF, González-Marcías J. Superior vena cava syndrome secondary to syphilitic aneurysm of the ascending aorta in a human immunodeficiency virus-infected patient. *Clin Infect Dis*. 1998;27:1331-2.
63. Gómez Martínez MV, Gallardo FG, Cobo Soler J, Babé Romero J, Rios Ferreiros M, Valencia Ortega E. Osteítis en sífilis secundaria. *Rev Esp Med Nuclear*. 2003;22:424-6.
64. Gomez JV, Molnar SL, Val SM, Arnal RG. Musculoskeletal involvement of syphilis-a forgotten lesson. *BMJ Case Rep*. 2012;2012:bcr1120115142.

65. Boix V, Merino E, Reus S, Torrus D, Portilla J. Polyostotic osteitis in secondary syphilis in an HIV-infected patient. *Sex Transm Dis.* 2013;40:645-6.
66. Maves RC, Cachay ER, Young MA, Fierer J. Secondary syphilis with ocular manifestations in older adults. *Clin Infect Dis.* 2008;46:e142-5.
67. Pérez de Arcelus M, Salinas A, García Layana A. Manifestaciones retinianas de las enfermedades infecciosas. *An Sist Sanit Navar.* 2008;31 Supl 3:S57-68.
68. Moreno-Sánchez M, González-García R, García CM, Monje F. Unusual case of cervical syphilis with Piringer-Kuchinka-like lymphadenitis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014;52:e141-3.
69. Ferreira-González L, Rubin EP, Álvarez-Fernández JC, Caínzos-Romero T. Gastritis sífilítica: una etiología a tener en cuenta. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30:105-7.
70. Martín-Martínez A, Álvarez-Sánchez M, Reyes-Suárez D, García-Hernández JA. Características epidemiológicas de la sífilis congénita en Gran Canaria. ¿Es necesario el cribado? *Prog Obstet Ginecol.* 2007;50:15-22.
71. Palacios R, De la Fuente J, Murillas J, Nogueira JM, Santos J, el grupo de estudio del SIDA (GESIDA). Sífilis e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006;24 Supl 2:S34-9.
72. Valencia E, Moreno V, Ramírez-Olivencia G, Gutiérrez M. ¿Yo con sífilis y tú con sida? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:156-61.
73. Dumaresq J, Langevin S, Gagnon S, Serhir B, Deligne B, Tremblay C, et al. Clinical prediction and diagnosis of neurosyphilis in HIV-infected patients with early syphilis. *J Clin Microbiol.* 2013;51:4060-6.

74. Li YZ, Xu JJ, Qian HZ, You BX, Zhang J, Zhang JM, et al. High prevalence of HIV infection and unprotected anal intercourse among older men who have sex with men in China: a systematic review and metaanalysis. *BMC Infec Dis*. 2014;14:531.
75. Soares CC, Georg I, Lampe E, Lewis L, Morgado MG, Nicol AF, et al. HIV-1, HBV, HCV, HTLV, HPV-16/18, and *Treponema pallidum* Infections in a sample of Brazilian men who have sex with men. *PLoS ONE*. 2014;9:e102676.
76. Hernández-Aguado I, Bolumar F, Moreno R, Pardo FJ, Torres N, Belda J, Espacio A. False-positive tests for syphilis associated with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus infection among intravenous drug abusers. Valencian Study Group on HIV Epidemiology. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1998;17:784-7.
77. Goeman J, Kivuvu M, Nzila N, Behets F, Edidi B, Gnaore E, et al. Similar serological response to conventional therapy for syphilis among HIV-positive and HIV-negative women. *Genitourin Med*. 1995;71:275-9.
78. González-López JJ, Guerrero ML, Luján R, Tostado SF, de Górgolas M, Requena L. Factors determining serologic response to treatment in patients with syphilis. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1505-11.
79. Knaute DF, Graf N, Lautenschlager S, Weber R, Bosshard PP. Serological response to treatment of syphilis according to disease stage and HIV status. *Clin Infect Dis*. 2012;55:1615-22.
80. Holman KM, Wolff M, Seña AC, Martin DH, Behets F, Van Damme K, et al. Rapid plasma reagin titer variation in the 2 weeks after syphilis therapy. *Sex Transm Dis*. 2012;39:645-7.

81. Tong ML, Lin LR, Liu GL, Zhang HL, Zeng YL, Zheng WH, et al. Factors associated with serological cure and the serofast state of HIV-negative patients with primary, secondary, latent, and tertiary syphilis. PLoS ONE. 2013;8:e70102.

82. Qin J, Yang T, Wang H, Feng T, Liu X. Potential predictors for serofast state after treatment among HIV-negative persons with syphilis in China: a systematic review and meta-analysis. Iran J Public Health. 2015;44(2):155-69.

83. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potocnik M, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28:1581–93.

84. Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis: a systematic review. JAMA. 2014;312:1905-17.

85. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep. 2015;64(RR-03):1-137.

86. Lewis DA, Lukehart SA. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* and *Treponema pallidum*: evolution, therapeutic challenges and the need to strengthen global surveillance. Sex Transm Infect. 2011;87:39-43.

87. Van Damme K, Behets F, Ravelomanana N, Godornes C, Khan M, Randrianasolo B, et al. Evaluation of azithromycin resistance in *Treponema pallidum* specimens from Madagascar. Sex Transm Dis. 2009;36:775–6.

88. Mitchell SJ, Engelman J, Kent CK, Lukehart SA, Godornes C, Klausner JD. Azithromycin-resistant syphilis infection: San Francisco, California, 2000–2004. Clin Infect Dis. 2006;42:337-45.

89. Marra CM, Colina AP, Godornes C, Tantaló LC, Puray M, Centurion-Lara A, et al. Antibiotic selection may contribute to increases in macrolide-resistant *Treponema pallidum*. *J Infect Dis*. 2006;194:1771-3.

90. Stamm LV. Global challenge of antibiotic-resistant *Treponema pallidum*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:583–9.

91. Zhou P, Li K, Lu H, Qian Y, Gu X, Gong W, et al. Azithromycin treatment failure among primary and secondary syphilis patients in Shanghai. *Sex Transm Dis*. 2010;37:726–9.

92. Belum GR, Belum VR, Chaitanya Arudra SK, Reddy BS. The Jarisch-Herxheimer reaction: revisited. *Trav Med Infect Dis*. 2013;11:231-7.

93. Tsai MS, Yang CJ, Lee NY, Hsieh SM, Lin YH, Sun HY, et al. Jarisch-Herxheimer reaction among HIV-positive patients with early syphilis: azithromycin versus benzathine penicillin G therapy. *J Int AIDS Soc*. 2014;17:18993.

94. Díez M, Díaz A. Sexually transmitted infections: Epidemiology and control. *Rev Esp Sanid Penit*. 2011;13:58-66.

95. Martin IE, Tsang RSW, Sutherland K, Tilley P, Read R, Anderson B, et al. Molecular characterization of syphilis in patients in Canada: azithromycin resistance and detection of *Treponema pallidum* DNA in whole-blood samples versus ulcerative swabs. *J Clin Microbiol*. 2009;47:1668–73.

96. Lukehart SA, Godornes C, Molini BJ, Sonnett P, Hopkins S, Mulcahy F, et al. Macrolide resistance in *Treponema pallidum* in the United States and Ireland. *N Engl J Med*. 2004;351:154-8.

97. Vall-Mayans M y el Grupo de Estudio de las Infecciones de Transmisión Sexual en Atención Primaria (GITSAP). Infección por el virus de la inmunodeficiencia

humana y otras infecciones de transmisión sexual en inmigrantes de Barcelona. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002;20:154-6.

98. Postigo C. Enfermedades de transmisión sexual e inmigración en España. *Actas Dermosifiliogr.* 2007;98:513-7.

99. Belza MJ, Clavo P, Ballesteros J, Menéndez B, Castilla J, Sanz S, et al. Condiciones sociolaborales, conductas de riesgo y prevalencia de infecciones de transmisión sexual en mujeres inmigrantes que ejercen la prostitución en Madrid. *Gac Sanit.* 2004;18:177-83.

100. Rodríguez-López J, Melwani P, Sanz-Peláez O, Pérez-Arellano JL. Enfermedades de transmisión sexual Importadas. *Medicine.* 2010;10:3785-9.

101. Liu G, Lu H, Wang J, Xia D, Sun Y, Mi G, et al. Incidence of HIV and syphilis among Men who have Sex with Men (MSM) in Beijing: an open cohort study. *PLoS ONE.* 2015;10:e0138232.

102. Saje A, Tomažič J. Syphilis and HIV co-infection: excellent response to multiple doses of benzathine penicillin. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2014;23:1-3.

103. Callegari FM, Pinto-Neto LF, Medeiros CJ, Scopel CB, Page K, Miranda AE. Syphilis and HIV co-infection in patients who attend an AIDS outpatient clinic in Vitoria, Brazil: syphilis and HIV infection. *AIDS Beh.* 2014;18 Supl 1:S104-9.

104. Buchacz K, Greenberg A, Onorato I, Janssen R. Syphilis epidemics and Human Immunodeficiency Virus (HIV) incidence among men who have sex with men in the United States: implications for HIV prevention. *Sex Transm Dis.* 2005;32 Supl 10:S73-9.

105. Brewer TH, Peterman TA, Newman DR, Schmitt K. Reinfection during the Florida syphilis epidemic, 2000-2008. *Sex Transm Dis.* 2011;38:12-7.

106. Horberg M, Ranatunga DK, Quesemberry CP, Klein D, Silveberg MJ. Syphilis epidemiology and clinical outcomes in HIV-infected and HIV-uninfected patients in Kaiser Permanente Northern California. *Sex Transm Dis.* 2010;37:53-8.

107. Phipps W, Kent CK, Kohn R, Klausner JD. Risk factors for repeat syphilis in men who have sex with men, San Francisco. *Sex Transm Dis.* 2009;36:331-5.

108. Lynn WA, Lightman S. Syphilis and HIV: a dangerous combination. *Lancet Infect Dis.* 2004;4:456-66.

109. Yinnon AM, Coury-Doniger P, Polito R, Reichman RC. Serologic response to treatment of syphilis in patients with HIV infection. *Arch Intern Med.* 1996;156:321-5.

110. Kerani R, Lukehart S, Stenger M, Marra C, Pedersen R, Golden MR. Is early latent syphilis more likely in patients with a prior syphilis infection? In: 18th International Society for STD Research. Londres: Medscape Infectious Diseases; 2009. Abstract OS2.111.01.

111. Gourevitch MN, Selwyn PA, Davenny K, et al. Effects of HIV infection on the serologic manifestations and response to treatment of syphilis in intravenous drug users. *Ann Intern Med.* 1993;118:350-5.

112. Rompalo AM, Joesoef MR, O'Donnell JA, Augenbraun M, Brady W, Radolf JD, et al. Clinical manifestations of early syphilis by HIV status and gender: results of the syphilis and HIV study. *Sex Transm Dis.* 2001;28:158-65.

113. Hutchinson CM, Hook EW III, Shepherd M, Verley J, Rompalo AM. Altered clinical presentation of early syphilis in patient with human immunodeficiency virus infection. *Ann Intern Med.* 1994;121:94-100.

114. Long CM, Klausner JD, Leon S, Jones FR, Giron M, Cuadros J, et al. Syphilis treatment and HIV infection in a population based study of persons at high risk for sexually transmitted disease/HIV infection in Lima, Peru. *Sex Transm Dis.* 2006;33:151-5.

115. Uusküla A, Puur A, Toompere K, DeHovitz J. Trends in the epidemiology bacterial sexually transmitted infections in eastern Europe, 1995-2005. *Sex Transm Infect.* 2010;86:6-14.

116. Toro Montecinos M, Fuente González MJ, Bassas-Vila J, Fernández-Figueras MT, Ferrándiz C. Seronegative syphilis in a patient co-infected with HIV. *Int J Dermatol.* 2015;54(10):e439-41.

117. De Lima YA, Turchi MD, Fonseca ZC, Garcia FL, de Brito e Cardoso FA, da Guarda Reis MN, et al. Sexually transmitted bacterial infections among young women in Central Western Brazil. *Int J Infect Dis.* 2014;25:16-21.

118. Gaydos C, Hardick J. Point of care diagnostics for sexually transmitted infections: perspectives and advances. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014;12:657-72.

119. Blank LJ, Rompalo AM, Erbelding EJ, Zenilman JM, Ghanem KG. Treatment of syphilis in HIV-infected subjects: a systematic review of the literature. *Sex Transm Infect.* 2011;87:9-16.

120. Metsch LR, Feaster DJ, Gooden L, Schackman BR, Matheson T, Das M, et al. Effect of risk-reduction counseling with rapid HIV testing on risk of acquiring sexually transmitted infections: the AWARE randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:1701-10.

121. Fernández de Mosteyrín S, del Val Acebrón M, Fernández de Mosteyrín T, Fernández Guerrero ML. Prácticas y percepción del riesgo en hombres con infección

por el virus de la inmunodeficiencia humana que tienen sexo con otros hombres. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32:219–24.

122. Kenyon C, Lynen L, Florence E, Caluwaerts S, Vandenbruaene M, Apers L, et al. Syphilis reinfections pose problems for syphilis diagnosis In Antwerp, Belgium – 1992 to 2012. *Euro Surveill*. 2014;19:20958.

123. Martínez-Rebollar M, Mallolas J, Pérez I, González-Cordón A, Loncà M, Torres B, et al. Brote epidémico de hepatitis aguda C en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33:3–8.

124. Wang B, Wang QQ, Yin YP, Liang GJ, Jiang N, Gong XD, et al. The effect of a structural intervention for syphilis control among 3597 female sex workers: a demonstration study in South China. *J Infect Dis*. 2012;206:907-14.

125. Francis SC, Ao TT, Vanobberghen FM, Chilongani J, Hashim R, Andreasen A, et al. Epidemiology of curable sexually transmitted infections among women at increased risk for HIV in Northwestern Tanzania: inadequacy of syndromic management. *PLoS ONE*. 2014;9:e101221.

126. Repiso B, Frieyro M, Rivas-Ruiz F, de Troya M. Uso de preservativo y número de parejas sexuales en hombres que tienen sexo con hombres con sífilis. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101:847–52.

127. Fernández-Dávila P. «Amigos con derecho a roce»: una oportunidad para contraer la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en hombres homo/bisexuales con prácticas sexuales de alto riesgo. *Gac Sanit*. 2007;21:471-8.

128. Lepe Jiménez JA, Otero Guerra L, Blanco Galán MA, Aznar Martín J, Vázquez Valdés F. Panorama actual de la epidemiología, diagnóstico y tratamiento de

las infecciones de transmisión sexual. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26 Supl 13:S25-31.

129. Dong Z, Xu J, Zhang H, Dou Z, Mi G, Ruan Y, et al. HIV Incidence and risk factors in Chinese young men who have sex with men—a prospective cohort study. *PLoS ONE*. 2014;9:e97527.

130. Lipinsky D, Schreiber L, Kopel V, Shainberg B. Validation of reverse sequence screening for syphilis. *J Clin Microbiol*. 2012;50:1501.

131. Loeffelholz MJ, Binnicker MJ. It is time to use treponema-specific antibody screening tests for diagnosis of syphilis. *J Clin Microbiol*. 2012;50:2-6.

132. Gomez E, Jespersen DJ, Haring JA, Binnicker MJ. Evaluation of the Bio-Rad BioPlex 2200 syphilis multiplex flow immunoassay for the detection of IgM- and IgG-class antitreponemal antibodies. *Clin Vaccine Immunol*. 2010;17:966-8.

133. Diaz T, Almeida MG, Georg I, Maia SC, De Souza RV, Markowitz LE. Evaluation of the Determine Rapid Syphilis TP assay using sera. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2004;11:98-101.

134. Lochhead MJ, Todorof K, Delaney M, Ives JT, Greef C, Moll K, et al. Rapid multiplexed immunoassay for simultaneous serodiagnosis of HIV-1 and coinfections. *J Clin Microbiol*. 2011;49:3584-90.

135. Zhang Q, Zhang YF, Chen FY, Liu L, Yang TC, Niu JJ, et al. Better method for evaluating a new laboratory test for syphilis. *Clin Vaccine Immunol*. 2015;22:606.

136. Castro R, Prieto ES, Santo I, Azevedo J, Exposto Fda L. Evaluation of an enzyme immunoassay technique for detection of antibodies against *Treponema pallidum*. *J Clin Microbiol*. 2003;41:250-3.

137. Dai S, Chi P, Lin Y, Zheng X, Liu W, Zhang J, et al. Improved reverse screening algorithm for *Treponema pallidum* antibody using signal-to-cutoff ratios from chemiluminescence microparticle immunoassay. *Sex Transm Dis*. 2014;41:29-34.
138. Mo X, Jin Y, Yang Y, Hu W, Gu W. Evaluation of a new chemiluminescence immunoassay for diagnosis of syphilis. *Eur J Med Res*. 2010;15:66-9.
139. Tiwari AK, Pandey PK, Dara RC, Rawat GS, Raina V, Bhargava R. Evaluation of a new serological test for syphilis based on chemiluminescence assay in a tertiary care hospital. *Asian J Transfus Sci*. 2015;9(1):65–9.
140. Binnicker MJ. Which algorithm should be used to screen for syphilis? *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25:79-85.
141. Enders M, Hunjet A, Gleich M, Imdahl R, Mühlbacher A, Schennach H, et al. Performance evaluation of the Elecsys syphilis assay for the detection of total antibodies to *Treponema pallidum*. *Clin Vaccine Immunol*. 2015;22:17-26.
142. Maple PAC, Ratcliffe D, Smit E. Characterization of *Treponema pallidum* particle agglutination assay-negative sera following screening by treponemal total antibody enzyme immunoassays. *Clin Vaccine Immunol*. 2010;17:1718-22.
143. Seña AC, White BL, Sparling PF. Novel *Treponema pallidum* serologic tests: a paradigm shift in syphilis screening for the 21st century. *Clin Infect Dis*. 2010;51:700-8.
144. Lee K, Park H, Roh EY, Shin S, Park KU, Park MH, et al. Characterization of sera with discordant results from reverse sequence screening for syphilis. *Biomed Res Int*. 2013;2013:269347.

145. Sun R, Lai DH, Ren RX, Lian S, Zhang HP. *Treponema pallidum*-specific antibody expression for the diagnosis of different stages of syphilis. Chin Med J (Engl). 2013;126(2):206-10.

146. Clyne B, Jerrard DA. Syphilis testing. J Emerg Med. 2000;18:361-7.

147. Kay NS, Peeling RW, Mabey DC. State of the art syphilis diagnostics: rapid point-of-care tests. Expert Rev Anti Infect Ther. 2014;12:63-73.

148. Lee JH, Lim CS, Lee MG, Kim HS. Comparison of an automated rapid plasma reagin (RPR) test with the conventional RPR card test in syphilis testing. BMJ Open. 2014;4:e005664.

149. Castro A, Jost H, Cox D, Fakile Y, Kikkert S, Tun Y, et al. A comparison of the analytical level of agreement of nine treponemal assays for syphilis and possible implications for screening algorithms. BMJ Open. 2013;3:e003347.

150. Marangoni A, Sambri V, Storni E, D'Antuono A, Negosanti M, Cevenini R. *Treponema pallidum* surface immunofluorescence assay for serologic diagnosis of syphilis. Clin Diagn Lab Immunol. 2000;7:417-21.

151. Welch RJ, Litwin CM. Evaluation of two immunoblot assays and a Western blot assay for the detection of antisiphilic immunoglobulin G antibodies. Clin Vaccine Immunol. 2010;17:183-4.

152. Hagedorn HJ, Kraminer-Hagedorn A, De Bosschere K, Hulstaert F, Pottel H, Zrein M. Evaluation of INNO-LIA syphilis assay as a confirmatory test for syphilis. J Clin Microbiol. 2002;40:973-8.

153. Kotnik V, Jordan K, Stopinsek S, Simcic S, Potocnik M. Intrathecal antitreponemal antibody synthesis determination using the INNO-LIA Syphilis Score. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2007;16:135-41.

154. Ebel A, Vanneste L, Cardinaels M, Sablon E, Samson I, De Bosschere K, et al. Validation of the INNO-LIA syphilis kit as a confirmatory assay for *Treponema pallidum* antibodies. J Clin Microbiol. 2000;38:215-9.
155. Sommese L, Lannone C, Cacciatore F, De Iorio G, Napoli C. Comparison between screening and confirmatory serological assays in blood donors in a region of South Italy. J Clin Lab Anal. 2014;28:198–203.
156. Jonckheere S, Berth M, Van Esbroeck M, Blomme S, Lagrou K, Padalko E. Evaluation of different confirmatory algorithms using seven treponemal tests on Architect Syphilis TP-positive/RPR-negative sera. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015;34:2041-8.
157. Ebel A, Bachelart L, Alonso JM. Evaluation of a new competitive immunoassay (BioElisa Syphilis) for screening for *Treponema pallidum* antibodies at various stages of syphilis. J Clin Microbiol. 1998;36:358-61.
158. Reisner BS, Mann LM, Tholcken CA, Waite RT, Woods GL. Use of the *Treponema pallidum*-specific captia syphilis IgG assay in conjunction with the rapid plasma reagin to test for syphilis. J Clin Microbiol. 1997;35:1141-3.
159. Miranda AP, Sato NS. Profile of anti-Tp47 antibodies in patients with positive serology for syphilis analyzed by Western Blot. Braz J Infect Dis. 2008;12:139-43.
160. Van Voorhis WC, Barrett LK, Lukehart SA, Schmidt B, Schriefer M, Cameron CE. Serodiagnosis of syphilis: antibodies to recombinant Tp0453, Tp92, and Gpd proteins are sensitive and specific indicators of infection by *Treponema pallidum*. J Clin Microbiol. 2003;41:3668-74.

161. Knight CS, Crum MA, Hardy RW. Evaluation of the LIAISON chemiluminescence immunoassay for diagnosis of syphilis. *Clin Vaccine Immunol.* 2007;14:710-3.

162. Schmidt BL, Edjlalipour M, Luger A. Comparative evaluation of nine different enzyme-linked immunosorbent assays for determination of antibodies against *Treponema pallidum* in patients with primary syphilis. *J Clin Microbiol.* 2000;38:1279-82.

163. Bosshard PP. Usefulness of IgM-specific enzyme immunoassays for serodiagnosis of syphilis: comparative evaluation of three different assays. *J Infect.* 2013;67:35-42.

164. Sampedro-Martinez A, Padilla-Malo A, Gomez-Camarasa C, Rodriguez-Granger J, Lara-Oya A. Evaluation of a new chemiluminescence immunoassay for laboratory diagnosis of syphilis. *J Microbiol Methods.* 2013;94:133-4.

165. Tong ML, Lin LR, Liu LL, Zhang HL, Huang SJ, Chen YY, et al. Analysis of 3 algorithms for syphilis serodiagnosis and implications for clinical management. *Clin Infect Dis.* 2014;58:1116-24.

166. Donkers A, Levy HR, Letens-van Vliet A. Syphilis detection using the Siemens ADVIA Centaur Syphilis treponemal assay. *Clin Chim Acta.* 2014;433:84-7.

167. Goswami ND, Stout JE, Miller WC, Hecker EJ, Cox GM, Norton BL, et al. The footprint of old syphilis: using a reverse screening algorithm for syphilis testing in a U.S. Geographic information systems-based community outreach program. *Sex Transm Dis.* 2013;40:839-41.

168. Gutiérrez J , Vergara MJ, Soto MJ, Piédrola G, Maroto MC. Clinical utility of a competitive ELISA to detect antibodies against *Treponema pallidum*. J Clin Lab Anal. 2000;14:83-6.
169. Binnicker MJ, Jespersen DJ, Rollins LO. Treponema-specific tests for serodiagnosis of syphilis: comparative evaluation of seven assays. J Clin Microbiol. 2011;49:1313-7.
170. Ahmed N, French P. Interpretation of syphilis serology. Br J Hosp Med (Lond). 2013;74:C104-7.
171. Casal CA, Silva MO, Costa IB, Araújo Eda C, Corvelo TC. Molecular detection of *Treponema pallidum* sp. *pallidum* in blood samples of VDRL-seroreactive women with lethal pregnancy outcomes: a retrospective observational study in northern Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. 2011;44:451-6.
172. Heymans R, van der Helm JJ, de Vries HJC, Fennema HSA, Coutinho RA, Bruisten SM. Clinical value of *Treponema pallidum* Real-Time PCR for diagnosis of syphilis. J Clin Microbiol. 2010;48:497-502.
173. Grange PA, Gressier L, Dion PL, Farhi D, Benhaddou N, Gerhardt P, et al. Evaluation of a PCR test for detection of *Treponema pallidum* in swabs and blood. J Clin Microbiol. 2012;50:546-52.
174. Gayet-Ageron A, Sednaoui P, Lautenschlager S, Ferry T, Toutous-Trellu L, Cavassini M, et al. Use of *Treponema pallidum* PCR in testing of ulcers for diagnosis of primary syphilis. Emerg Infect Dis. 2015;21:127-9.
175. Suntok TR, Hardick A, Tobian AA, Mpoza B, Laeyendecker O, Serwadda D, et al. Evaluation of multiplex real-time PCR for detection of *Haemophilus ducreyi*,

Treponema pallidum, herpes simplex virus type 1 and 2 in the diagnosis of genital ulcer disease in the Rakai District, Uganda. *Sex Transm Infect.* 2009;85:97-101.

176. Shields M, Guy RJ, Jeoffreys NJ, Finlayson RJ, Donovan B. A longitudinal evaluation of *Treponema pallidum* PCR testing in early syphilis. *BMC Infect Dis.* 2012;12:353.

177. Gayet-Ageron A, Laurent F, Schrenzel J, Charton B, Jimenez-Getaz G, Tangomo M, et al. Performance of the 47-kilodalton membrane protein versus DNA polymerase β genes for detection of *Treponema pallidum* by PCR in ulcers. *J Clin Microbiol.* 2015;53:976-80.

178. García P, Grassi B, Fich F, Salvo A, Araya L, Abarzúa F, et al. Diagnóstico de la infección por *Treponema pallidum* en pacientes con sífilis temprana y neurosífilis mediante reacción de la polimerasa en cadena. *Rev Chil Infect.* 2011;28:310-5.

179. Grillová L, Pětrošová H, Mikalová L, Strnadel R, Dastychová E, Kuklová I, et al. Molecular typing of *Treponema pallidum* in the Czech Republic during 2011 to 2013: increased prevalence of identified genotypes and of isolates with macrolide resistance. *J Clin Microbiol.* 2014;52:3693-700.

180. Wu BR, Yang CJ, Tsai MS, Lee KY, Lee NY, Huang WC, et al. Multicentre surveillance of prevalence of the 23S rRNA A2058G and A2059G point mutations and molecular subtypes of *Treponema pallidum* in Taiwan, 2009-2013. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:802-7.

181. Li Z, Hou J, Zheng R, Li Z, Wen J, Liu D, et al. Two mutations associated with macrolide resistance in *Treponema pallidum* in Shandong, China. *J Clin Microbiol.* 2013;51:4270-1.

182. Mikalová L, Pospíšilová P, Woznicová V, Kuklová I, Zákoucká H, Šmajš D. Comparison of CDC and sequence-based molecular typing of syphilis treponemes: tpr and arp loci are variable in multiple samples from the same patient. *BMC Microbiol.* 2013;13:178.
183. Chen CY, Chi KH, Pillay A, Nachamkin E, Su JR, Ballard RC. Detection of the A2058G and A2059G 23S rRNA gene point mutations associated with azithromycin resistance in *Treponema pallidum* by use of a TaqMan real-time multiplex PCR assay. *J Clin Microbiol.* 2013;51:908-13.
184. Peng RR, Wang AL, Li J, Tucker JD, Yin YP, Chen XS. Molecular typing of *Treponema pallidum*: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5(11):e1273.
185. Matějková P, Strouhal M, Šmajš D, Norris SJ, Palzkill T, Petrosino JF, et al. Complete genome sequence of *Treponema pallidum* ssp. *pallidum* strain SS14 determined with oligonucleotide arrays. *BMC Microbiology.* 2008;8:76.

ANEXOS

ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO Y ENCUESTA



Servicio Canario de la Salud Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil		
--	--	--

**HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y
CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**TÍTULO DEL ESTUDIO: SÍFILIS EN PACIENTES EN GRAN CANARIA (ANÁLISIS DE 5 AÑOS).
EPIDEMIOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y PREVENCIÓN.**

Estimado paciente, le invitamos a tomar parte en un estudio sobre la prevalencia de sífilis y otras infecciones de transmisión sexual en nuestro medio.

Antes de decidir si desea tomar parte, es importante que entienda por qué se realiza este estudio y qué es lo que implica si acepta participar.

Por favor, lea con detenimiento la siguiente información y, si hay algo que no está claro o desea más información, no deje de consultarlo, puede solicitar la ampliación de información al investigador principal o sus colaboradores, o bien a su médico responsable. Le concederemos todo el tiempo que necesite para decidirse o no a participar.

IDENTIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

El estudio consiste en investigar la prevalencia e incidencia de casos de sífilis en Gran Canaria, analizar los datos epidemiológicos, prácticas de riesgo, manifestaciones clínicas y técnicas diagnósticas, estudiar la coexistencia de otras infecciones de transmisión sexual y la aplicación de medidas de prevención y diagnóstico precoz de la enfermedad.

OBJETIVO Y BENEFICIOS QUE SE ESPERAN ALCANZAR

El propósito de este estudio es conocer la situación actual de las infecciones de transmisión sexual, en concreto de sífilis, en nuestro medio.

Su participación consiste en la realización de una encuesta y la recogida de muestras para estudio microbiológico de sífilis y otras infecciones de transmisión sexual si procede: exudado genital/oral/anal... para PCR, suero para estudio serológico. Esta técnica no implica riesgos físicos salvo las molestias locales de la recogida de muestra.

La participación es totalmente voluntaria. De ningún modo está obligado a participar y, si decide hacerlo, puede cambiar de opinión en todo momento. Todos los aspectos de este estudio, incluidos los resultados, serán tratados de manera estrictamente confidencial.

Como participante se puede beneficiar de un diagnóstico precoz que permita su tratamiento y evite posibles secuelas de la enfermedad, no existiendo remuneración económica ni para los investigadores ni para los participantes en el estudio.

Los resultados del mismo podrán ser utilizados para su difusión científica y elaboración de una tesis doctoral, pero no se transmitirá ningún dato que pueda llevar a la identificación de los pacientes. Las muestras serán codificadas y almacenadas por el equipo investigador, y al acabar el proyecto serán destruidas siguiendo



Servicio Canario de la Salud Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil		
--	--	--

la normativa de eliminación de residuos biológicos aplicada en el Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.

CONFIDENCIALIDAD:

Se garantiza el derecho a la intimidad y a la confidencialidad de todos los datos relativos a su salud, tanto de los obtenidos durante la investigación, como de los que constan en su historia clínica, en los términos establecidos en la Ley 15/1999 de protección de datos de carácter personal y en la Ley 41/2002, reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Para la finalidad expuesta, a Ud. se le identificará con un código y la información personal de sus archivos no será distribuida o cedida a terceras personas sin su consentimiento previo por escrito. En este sentido, no se le identificará personalmente en las publicaciones escritas o seminarios en los que se pudieran exponer los resultados de este estudio.

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Este estudio se llevará a cabo siguiendo las reglas de buena práctica clínica, y tienen como exclusiva finalidad estudiar la infección por sífilis y otras enfermedades de transmisión sexual. Esto quiere decir que, al participar en este estudio, a Ud. no se le someterá a ningún procedimiento innecesario, y tampoco dejará de recibir las atenciones necesarias para tratar su enfermedad si decide no participar.

DURACIÓN PREVISTA DE SU INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO:

El estudio durará aproximadamente 1 año.

NÚMERO APROXIMADO Y CARACTERÍSTICAS DE PARTICIPANTES QUE SE PREVÉ INCLUIR EN EL ESTUDIO:

Serán seleccionados un mínimo de 208 pacientes con la colaboración de la Unidad de Enfermedades infecciosas y Medicina Tropical y el Servicio de Dermatología en los que proceda descartar sífilis y otras infecciones de transmisión sexual.

PREGUNTAS QUE PUDIERAN SURGIRLE DURANTE Y DESPUÉS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO:

Si alguna vez necesita respuesta a alguna pregunta sobre este estudio, puede contactar con: **M^{ra} Araceli Hernández Betancor**, Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Teléfono de contacto: 928 44 17 96.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA:

Este estudio no tiene ánimo de lucro. Las personas que voluntariamente acepten ser incluidas en este estudio, así como los investigadores que intervienen en el mismo, no recibirán compensación económica alguna por ello.



Servicio Canario de la Salud Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil		
--	--	--

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

He leído y entendido la Hoja de información al paciente. He tenido la oportunidad de discutir las cuestiones relacionadas con esta información. Mis preguntas y dudas han sido respondidas de forma satisfactoria.

Entiendo que mi participación es voluntaria y que soy libre de abandonar el estudio en cualquier momento y sin que esto vaya en detrimento de mis derechos legales.

Entiendo que es posible que los datos puedan ser utilizados en otros documentos y que los detalles personales serán tratados de forma estrictamente confidencial. Dooy autorización para que se acceda a mis informes sin que se revele información personal.

Estoy de acuerdo con que la información relativa a mi participación en este estudio sea comunicada a mi facultativo especialista y médico de cabecera si lo solicita.

He leído la información anterior y acepto participar en el estudio.

PARTICIPANTE

Nombre y apellidos:

Firma:

Fecha:

Teléfono de contacto:

INVESTIGADOR

Nombre y apellidos:

Firma:

Fecha:



Servicio Canario de la Salud Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil		
--	--	--

HOJA DE INFORMACIÓN Y CESIÓN DE DATOS PERSONALES

En cumplimiento de lo dispuesto en el artículo 3 de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, por el que se regula el derecho de información en la recogida de los datos, le informamos que los datos de carácter personal facilitados en el presente formulario, se incluirán y serán tratados con confidencialidad y seguridad en ficheros, responsabilidad de LA DIRECCIÓN GERENCIA DEL COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO INSULAR MATERNO INFANTIL, cuya finalidad es realizar UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, haciendo uso de las nuevas tecnologías.

El destinatario de los datos es EL EQUIPO DE INVESTIGACIÓN DEL SERVICIO MICROBIOLOGÍA, SIENDO RESPONSABLE EL INVESTIGADOR PRINCIPAL MARÍA ARACELI HERNÁNDEZ BETANCOR, no teniendo previsto realizar cesiones a terceros distintas de las previstas por Ley o, los expresamente autorizados por usted o su representante legal.

Los datos aportados deben ser verdaderos, exactos, completos y actualizados. El interesado se hará responsable de cualquier daño o perjuicio, directo o indirecto, como consecuencia del incumplimiento de tal obligación.

En cumplimiento de principio de calidad de sus datos, la DIRECCION GERENCIA DEL COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO INSULAR MATERNO INFANTIL conservará la información consignada con la finalidad descrita. Si desea modificarlos se tendrá que poner en contacto con el IP.

El interesado podrá ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición en los términos establecidos en citada Ley Orgánica 15/1999 y normativa concordante ante la DIRECCION GERENCIA DEL COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO INSULAR MATERNO INFANTIL, ubicada en la 6ª planta del Edificio Anexo al Hospital Insular de Gran Canaria. Podrá revocar el consentimiento otorgado, sin efectos retroactivos, cuando acredite causa justificada, a través de solicitud por escrito ante EL REGISTRO GENERAL del CHUIMI, Avda. Marítima del Sur, s/n, 35010, Las Palmas de Gran Canaria, haciendo la mención expresa de "Protección de Datos", o por correo electrónico a la siguiente dirección "maherbetw@gobiernodecanarias.org", o por correo ordinario a la dirección anteriormente reseñada y haciendo entrega de copias de DNI.

PARTICIPANTE

Nombre y apellidos:

Firma:

Fecha:

INVESTIGADOR

Nombre y apellidos:

Firma:

Fecha:

CUESTIONARIO

1. Sexo:
 - Varón
 - Mujer. ¿Está embarazada? NO Sí → Semanas de gestación _____

2. Fecha de nacimiento: _____

3. País de nacimiento
 - España → Comunidad Autónoma _____
 - Otro país → ¿Cuál? _____

4. Lugar de residencia: _____

5. ¿Cuál es el máximo nivel de estudios que ha terminado usted?
 - Analfabeto
 - Educación Primaria / Secundaria obligatoria completa o incompleta (EGB, ESO,...)
 - Enseñanza General Secundaria no obligatoria (bachillerato, formación profesional de grado medio,...)
 - Educación superior (enseñanza universitaria, formación profesional de grado superior,...)

6. ¿Cuál es su estado civil actual?
 - Soltero/a
 - Casado/a o con pareja estable
 - Separado/a
 - Divorciado/a
 - Viudo/a

7. ¿Es alérgico a algún medicamento?
 - No

Sí. ¿A cuál? _____

8. En relación con su actividad económica durante los últimos 12 meses ¿en qué situación ha estado durante la mayor parte del tiempo?

Trabajando. ¿Cuál es su profesión? _____

Con empleo pero temporalmente ausente. ¿Cuál es su profesión? _____

Parado/a. ¿Cuál es su profesión? _____

Incapacitado/a para trabajar

Pensionista

Estudiante

Actividad no remunerada económicamente (labores del hogar,...)

Otros _____

9. ¿Podría decirme si ha consumido bebidas alcohólicas alguna vez durante los últimos 12 meses?

No. Pasar a pregunta 11.

Sí. ¿Con qué frecuencia?

Diariamente

De 4 a 6 días a la semana

De 2 a 3 días a la semana

1 día a la semana

1 día cada 2 semanas

1 día al mes

Menos de 1 día al mes

10. Los días que consume bebidas con alcohol, aproximadamente, ¿cuántas copas acostumbra a beber al día, en situaciones habituales, es decir sin considerar fiestas u otras ocasiones especiales?

1 o 2 copas o cañas

3 o 4 copas o cañas

5 o 6 copas o cañas

Más de 6 copas o cañas

11. Hay personas a las que les ha pasado. ¿Considera que estaba usted bebido alguna vez que ha mantenido relaciones sexuales?

No Sí

12. Algunas personas consumen drogas mediante inyección. ¿Alguna vez en su vida se ha inyectado alguna droga?

No

Sí. ¿Cuál/es? _____

¿Alguna vez compartió agujas, jeringas u otros dispositivos? Sí No

13. ¿Alguna vez consumió drogas que no se inyectan, como marihuana?

No Sí

14. ¿Alguna vez ha aspirado alguna droga (por ejemplo cocaína, "speed", heroína, éxtasis, metanfetamina)?

No

Sí. ¿Cuál/es? _____ ¿Compartió cánulas? Sí No

15. Hay personas a las que les ha pasado. ¿Considera que estaba usted bajo los efectos de las drogas alguna vez que ha mantenido relaciones sexuales?

No Sí

16. ¿Alguna vez tuvo relaciones sexuales con alguna persona que se inyectaba drogas?

No

Sí. ¿Su compañero sexual actual? Sí No

No sé.

17. A lo largo de su vida, ha tenido relaciones sexuales:

Solo con mujeres

Solo con hombres

Con hombres y mujeres

18. Cuando ha mantenido relaciones sexuales. Ha practicado:

Sexo vaginal → Sí No

Sexo anal → Sí No

Sexo oral → Sí No Otras prácticas sexuales: _____

19. En Toda su vida, aproximadamente ¿con cuántas personas ha tenido relaciones sexuales, aunque fuera una sola vez?

- 1 persona
- 2 personas
- 3 o 4 personas
- De 5 a 9 personas
- Con 10 o más personas

20. En los últimos 12 meses, ¿ha tenido relaciones sexuales con alguna persona que no fuera su pareja estable?

- No
- Sí. ¿Ha usado preservativo? Sí No

21. Una enfermedad de transmisión sexual es una enfermedad en la que uno se infecta por tener relaciones sexuales con una persona que ya la padece. ¿Le ha diagnosticado algún médico a lo largo de su vida alguna de las siguientes enfermedades de transmisión sexual? Puede señalar varias opciones.

- Infección por clamidia
- Sífilis
- Herpes genital
- Micosis u hongos
- Hepatitis C
- Uretritis no especificada
- Otras enfermedades de transmisión sexual _____
- No me han diagnosticado ninguna enfermedad. Pasar a la pregunta 23.
- Gonorrea
- Tricomonas
- Úlceras genitales o condiloma
- Hepatitis B
- VIH/SIDA
- Ladillas o pediculosis genital

22. ¿Recibió medicación para tratar la/s enfermedad/es de transmisión sexual?

No Sí

23. ¿Se ha hecho alguna vez la prueba del VIH/SIDA?

No

Sí, una vez. ¿En los últimos 12 meses? Sí No

Sí, varias veces. ¿En los últimos 12 meses? Sí No

24. ¿Alguna vez tuvo relaciones sexuales con personas afectadas por infecciones de transmisión sexual (ITS)? Puede señalar varias opciones.

Hepatitis B Hepatitis C VIH Otras ITS _____

25. ¿Alguna vez le aplicaron alguna de las siguientes vacunas?

Puede señalar varias opciones.

Hepatitis A Hepatitis B Hepatitis A y B No sé

ANEXO 2: PROTOCOLO DE EXTRACCIÓN DE DNA (SERVICIO DE INMUNOLOGÍA)

- Se pipetea 20 µl de QUIAGEN Proteinasa K en el fondo de un tubo de microcentrífuga de 1,5 ml, se añaden 200 µl de la muestra de sangre periférica y 200 µl de Buffer AL. Se agita en vortex durante 15 segundos. Se incuba a 56°C durante 10 minutos en bloque calefactor.
- Se centrifuga brevemente para eliminar las gotas de la cara interna de la tapa. A continuación se añaden 200 µl de etanol (96%-100%) y se agita de nuevo en el vórtex 15 segundos. La mezcla se pasa a una columna suministrada por el fabricante y se centrifuga a 8.000 rpm durante 1 minuto. A continuación se coloca la columna en un tubo limpio de recolección de 2 ml, se descarta el tubo que contiene el filtrado.
- Se abre la columna y se añaden 500 µl de Buffer AW1 y se centrifuga a 8.000 rpm durante 1 minuto. De nuevo la columna se sitúa en un tubo limpio de recolección y se desecha el tubo con el filtrado.
- Se abre la columna y se añaden 500 µl de Buffer AW2 y se centrifuga a 14.000 rpm durante 3 min. La columna se coloca en un tubo limpio de 1,2 ml y se desecha el filtrado.
- Se abre la columna y se le añaden 200 µl de Buffer AE y se incuba a temperatura ambiente (15-25°C) durante 5 minutos, posteriormente se centrifuga durante 1 minuto a 8.000 rpm, se desecha la columna y se recoge el filtrado. El ADN obtenido se almacena a -20°C hasta su uso.

ANEXO 3: PUBLICACIÓN

short originals

<http://www.revistanefrologia.com>

© 2013 Revista Nefrología. Official Publication of the Spanish Nephrology Society

Serology for Hepatitis B and C, HIV and syphilis in the initial evaluation of diabetes patients referred for an external Nephrology consultation

Noemí Esparza-Martín¹, Araceli Hernández-Betancor², Santiago Suria-González¹, Fátima Batista-García¹, Pablo Braillard-Pocard¹, Ana Y. Sánchez-Santana¹, Rita Guerra-Rodríguez¹, Ana Ramírez-Puga¹, M. Dolores Checa-Andrés¹

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria (Spain)

² Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria (Spain)

Nefrología 2013;33(1):124-7

doi:10.3265/Nefrologia.pra2012.jul.11331

ABSTRACT

Introduction: Information is available regarding the prevalence and incidence of positive microbiological serology results both in the general population and in patients on haemodialysis in Spain. Nevertheless, little information is known regarding patients with diabetes attended in external nephrology consultations. **Objective:** To evaluate the percentage of patients with positive serology results for hepatitis B and C, Human Immunodeficiency Virus (HIV), and syphilis in the initial assessment of patients referred to diabetic nephropathy external consultations. **Patients and method:** Retrospective study of 500 patients assessed over the course of 5 years with the diagnosis of diabetic nephropathy originating in external consultations and for which hepatitis B, C, HIV, and syphilis serology had been requested. **Results:** With regard to hepatitis B virus, 0.4% of patients had chronic hepatitis B, 10.2% had overcome the hepatitis and were in recovery, and 4.2% had received the hepatitis B vaccine. As for hepatitis C, 2.4% of the patients studied had antibodies against hepatitis C. With regard to syphilis, 0.8% of patients had positive serological results. No patients had positive HIV serology results. **Conclusions:** Despite major methodological limitations, this would be the first study to evaluate the microbiological serology of diabetic nephropathy patients treated in external consultations.

Keywords: Diabetic nephropathy. Hepatitis B. Hepatitis C. HIV. Syphilis.

Serologías B, C, VIH y sífilis en la primera valoración de pacientes con diabetes remitidos a consulta externa de Nefrología

RESUMEN

Antecedentes: En España hay datos sobre prevalencia e incidencia de serologías microbiológicas positivas tanto en la población general como en pacientes en hemodíalisis. Sin embargo, se conocen pocos datos sobre los pacientes con diabetes atendidos en consulta externa de Nefrología. **Objetivo:** Valorar el porcentaje de pacientes con serologías positivas para hepatitis B y C, virus de Inmunodeficiencia humana (VIH) y sífilis en la valoración inicial de los pacientes remitidos para estudio a la consulta externa de nefropatía diabética. **Pacientes y métodos:** Estudio retrospectivo de las serologías solicitadas con el diagnóstico de nefropatía diabética con origen en consultas externas de 500 pacientes valorados durante 5 años a los que se les había solicitado serologías de la hepatitis B, C, VIH y sífilis. **Resultados:** Respecto al virus de la hepatitis B, el 0,4 % de los pacientes tenían hepatitis B crónica, el 10,2 % había pasado la hepatitis y estaban curados y el 4,2 % había recibido la vacuna de la hepatitis B. En cuanto a la hepatitis C, el 2,4 % de los pacientes estudiados tenían anticuerpos frente hepatitis C. Respecto a la sífilis, el 0,8 % de los pacientes tenían serologías positivas. Ningún paciente presentó serologías positivas para VIH. **Conclusiones:** Si bien con grandes limitaciones metodológicas, este sería el primer estudio donde se revisan las serologías microbiológicas de pacientes con nefropatía diabética atendidos en consulta externa.

Palabras clave: Nefropatía diabética. Hepatitis B. Hepatitis C. VIH. Sífilis.

INTRODUCTION

In the general population in Spain, the prevalence of hepatitis C virus (HCV) antibodies ranges between 1.6% and

Correspondence: Noemí Esparza Martín

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Avda. Marítima del Sur, s/n. 35260 Las Palmas de Gran Canaria. (Spain) noemiesparza@telefonica.net

2.6%,¹ with rates of 2%-7% reported for hepatitis B virus (HBV).² The incidence rate of syphilis in 2010 was 6.39/100 000 inhabitants, and the Canary Islands had the highest syphilis rate in Spain (12.71/100 000).³

The prevalence of chronic HCV infection in patients with stage 5 chronic kidney disease is higher than in the general population. In patients on haemodialysis, the prevalence rate is estimated at 13%, with a wide variability among geographic regions (1%-70%)⁴ and among dialysis units within the same country. In Spain, the prevalence of HCV infection in patients on haemodialysis in 1997-2001 was estimated at 22%.⁵

In Greece, 5% of patients on haemodialysis are positive for hepatitis B surface antigen.⁶ In addition, a recent publication showed that all diabetic patients between the ages of 19 and 59 years should receive the hepatitis B vaccine, leaving the vaccination of patients older than 60 years of age up to the criteria of the attending physician.⁷

In a review of the relevant medical literature, we have found no information regarding the incidence of syphilis in chronic renal failure patients.

With this in mind, the objective of our study was to evaluate the percentage of patients with positive serological tests for hepatitis B and C, human immunodeficiency virus (HIV), and syphilis in the initial assessment of patients referred to external consultation for diabetic nephropathy.

PATIENTS AND METHOD

Ours was a retrospective study of the serological tests requested for diabetic patients referred for an evaluation for diabetic nephropathy upon their first visit to nephrological external consultations (southern region of Grand Canary Island). We compiled the results of serological analyses supplied by the microbiology department at our hospital (started 5 July 2007) until the study date (10 November 2011). Serology tests had been requested for a total of 500 patients (297 males and 203 females) within this period. However, our study did not include all patients evaluated for the first time in external consultations for diabetic nephropathy during this period, only those requested in the name of the attending physician, since many requests are made by residents on rotation in various medical specialties. We also compiled biochemical results from urine and blood tests taken on the same date as the serology tests for each patient. For hepatitis B, we examined the results for hepatitis B surface antigen (HBsAg), total antibodies against core antigen (anti-HBc), IgM antibodies against core antigen of the hepatitis B virus (anti-HBcIgM), 'e' antigen (HBeAg), antibodies against e antigen (anti-HBe), and antibodies against hepatitis B surface antigen (anti-HBs). In cases in

which the value for HBsAg was very low and we had to rule out a false positive, we performed a confirmation test for surface antigen (neutralization). For hepatitis C, we examined levels of hepatitis C antibodies (anti-HCV), and if the test was positive, we performed a confirmation test using a LIA[®] line immunoassay test in order to rule out a false positive. For HIV, some patients were only tested for antibodies (anti-HIV), and more recent patients were tested for both anti-HIV and p24 antigen, which allows for early detection of cases in which antibodies are still undetectable. In accordance with laboratory protocol, in cases of positive test results for anti-HIV, we performed a confirmation test using LIA[®] line immunoassay. For syphilis, a rapid plasma reagin test (RPR), was performed, as well as a fluorescent treponemal antibody test (FTA), to rule out false positives, a confirmation test using LIA[®] line immunoassays was performed.

Patients were subdivided into three categories based on hepatitis B serology results: chronic hepatitis B (HBsAg and anti-HBc positive, with or without HBeAg), resolved or cured hepatitis B (HBsAg negative and anti-HBc positive), and vaccinated against hepatitis B (anti-HBs positive with seronegativity for HBsAg and anti-HBc).

We reviewed the clinical histories of all patients with positive serology results (transaminase, whether or not treatment was given and response to treatment, and ultrasound with or without signs of portal hypertension).

We used SPSS statistical software, version 15.0, for all statistical analyses.

RESULTS

We examined the serological results from tests requested upon the first evaluation of 500 patients (297 males and 203 females) with diabetes mellitus (95% with type 2 DM) referred for nephrological pathology analysis in nephrology external consultations. The mean patient age was 61.58±13.97 years (range: 15-87 years). From a nephrological point of view, 137 patients (27.4%) had an MDRD4 glomerular filtration rate (GFR) >60ml/min, and the rest had an MDRD4 GFR <60ml/min (mean: 39.17±12.99ml/min) (57% with stage 3 chronic renal failure [CRF], 14.6% with stage 4 CRF, and 1% with stage 5 CRF); mean serum creatinine was 1.56±0.67mg/dl, and mean proteinuria was 1.20±2.13g/24 hours.

Seventeen patients were positive for anti-HCV, but only 12 were positive in the confirmation test. The 12 patients (7 males and 5 females) with positive anti-HCV and confirmation test results had a mean age of 60.44±15.52 years; only one patient had elevated transaminase levels, 2 patients had signs of portal hypertension in ultrasound tests, and only 2 patients received anti-viral treatment with

short originals

Noem Eparza-Martín et al. Viral serology and diabetes

negative results from tests taken later for HCV. One patient was treated with interferon alpha and ribavirin, and the other was treated with pegylated interferon and ribavirin.

Positive FTA and RPR were observed in 5 patients (3 males and 2 females; mean age: 61.80 ± 10.52 years). All five patients received treatment.

Two patients (one male and one female) had chronic hepatitis B, 51 patients (34 males and 17 females; mean age: 61.70 ± 13.26 years) had resolved or cured hepatitis, and 21 patients (15 males and 16 females; mean age: 60.20 ± 16.58 years) had been vaccinated. The two patients with chronic hepatitis B had normal transaminase levels.

One patient who disappeared from the follow-up programme had positive anti-HCV and HBsAg. No patients had positive anti-HIV serology.

DISCUSSION

In a recent study from the United States, of 29 patients diagnosed with acute hepatitis B, 25 were diabetic,⁷ which led to the analysis of risk of infection by hepatitis B virus (HBV) among diabetic patients. The authors found that, in patients with no risk behaviours for HBV and aged 23–59 years, diabetics were 1.2 times more likely to be infected than those without diabetes.⁷ On 25 October 2011, the Hepatitis Vaccines Work Group of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) of the United States recommended that all patients with diabetes mellitus (types 1 and 2) between the ages of 19 and 59 years should receive the hepatitis B vaccine as soon as possible after being diagnosed with diabetes mellitus (category A recommendation). Given the fact that data regarding HBV infection in patients older than 60 years of age are still unclear, the ACIP left the choice of whether or not to vaccinate these patients in the hands of the attending physician. Approximately 15% of patients with chronic HBV infection will develop cirrhosis or hepatocarcinoma.⁸ In our study population, 10.6% of patients had been in contact with HBV, 0.4% became chronic carriers and the rest recovered. No patients had cirrhosis or hepatocarcinoma. Only 4.2% had received vaccines, a very small percentage for an at-risk population such as diabetic patients.

As regards HCV, only 2.4% of patients studied over the 5-year period had positive hepatitis C antibodies. Since our study did not examine annual prevalence or cumulative incidence, our results would not be compared with the results from the general population or with results from chronic renal failure patients. If we suppose that the number of new cases is the same every year, we would obtain 0.48% of new patients per year. We must point out that two (16.6%) of the patients with hepatitis C already had signs of cirrhosis

or portal hypertension in the abdominal ultrasound. The first observation that patients with cirrhosis and HCV infections had diabetes at a greater frequency than patients with cirrhosis of another aetiology was published in 1994,⁹ and later studies also confirmed this finding.^{10,11} In this context, elevated levels of glycaemia as hyperinsulinaemia and insulin resistance have been associated with increased fibrosis in chronic hepatitis C; in addition, the progression of hepatitis C is faster in diabetic patients.^{12,13}

Finally, only 4 of the 500 patients studied over the 5-year period had positive serology results for syphilis. Syphilis must be included in the differential diagnosis for diabetic patients with diabetic nephropathy and with distal and symmetrical motor and sensory deficits.¹⁴ From a cardiovascular point of view, 10% of patients with syphilis can develop aortic insufficiency, coronary ostial stenosis, or aortic aneurysms.¹⁵ From a nephrological point of view, nephropathy can arise both in congenital syphilis and secondary syphilis. The most common form is nephrotic syndrome secondary to membranous glomerulonephritis with subepithelial IgG and complement deposits, having previously demonstrated the presence of both treponemal antigen and anti-treponemal antibodies in glomerular lesions.^{16,17} Tubulo-interstitial nephritis is also common, and treatment with penicillin leads to a rapid resolution of the nephropathy.

In summary, the primary findings of this study are that 0.4% of patients had chronic hepatitis B, 10.2% had been cured of hepatitis B, 4.2% had received the hepatitis B vaccine, 2.4% had antibodies against hepatitis C, and 0.8% had positive serology tests for syphilis. As such, while the frequency of hepatitis C is similar to that of the general population, the percentage of patients with antibodies against HBV is greater than in the general population. The two patients with cirrhosis and portal hypertension had hepatitis C.

In the medical literature reviewed, we have not found any studies that examine the microbiological serology of diabetic patients with nephrological pathologies that are attended in external consultations. As such, and despite the major methodological limitations implied, this would be the first study in which these components are studied. Diabetic nephropathy is an ever-increasing preoccupation for nephrologists, and well-designed studies that aid in the in-depth analysis of these patients could be very helpful. It would also be interesting to evaluate the response of patients with diabetic nephropathy to antiviral treatment.

To conclude, diabetic patients referred to nephrology external consultations in the southern region of Grand Canary Island have a similar percentage of individuals with HCV antibodies as the general population, but the percentage of individuals with HBV antibodies is greater than in the general population. Given that only two patients

had HBsAg, we must still examine whether this would justify the vaccination of all diabetic patients referred to our practice.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest related to the contents of this article.

REFERENCES

1. Centro Nacional de Epidemiología. Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual 2008. Madrid: 2010.
2. Mur RE. Orientaciones para un mejor manejo de la hepatitis B en España. *Semergen* 2009;35(07):327-34.
3. Rodríguez Vicente JM (coord.). Guía de la Buena Práctica Clínica en Infecciones de Transmisión Sexual. Madrid: Organización Médica Colegial; 2010.
4. Aoufi Rabi S, Garcia Agudo R. Manejo de la infección por el VHC en la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2011;31(3):260-7.
5. Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, Jadou M, Gillespie B, Hedderwick SA, et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DORPS. *Kidney Int* 2004;65(6):2335-42.
6. Mina P, Georgiadou SP, Rizo C, Dalekos GN, Rigopoulou EI. Prevalence of occult hepatitis B virus infection in haemodialysis patients from central Greece. *World J Gastroenterol* 2010;16(2):225-31.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Morbidity and Mortality Weekly Report. Use of Hepatitis B Vaccination for Adults with Diabetes Mellitus: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60(50):1709-11.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* 2008;55(16):1-33.
9. Negro F, Azei M. Hepatitis C virus and type 2 diabetes. *World J Gastroenterol* 2009;15(13):1537-47.
10. Leandro G, Mangia A, Hui J, Fabris F, Rubbia-Brandt L, Collirodo G, et al. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2006;130:1636-42.
11. Hui JM, Sud A, Farrell GC, Bandara P, Byth K, Kench JG, et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression [corrected]. *Gastroenterology* 2003;125:1695-704.
12. Negro F. Insulin resistance and HCV: will new knowledge modify clinical management? *J Hepatol* 2006;45:514-9.
13. Allison ME, Whaghitt T, Palmer CR, Alexander GI. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. *J Hepatol* 1994;21:1135-9.
14. Jain NK, Abdulkarim AS, Wiesner RH, Egan KS, Persing DH. Prevalence of diabetes mellitus in patients with end-stage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol, or cholestatic disease. *J Hepatol* 2000;32:200-17.
15. Lecube A, Hernandez C, Genesca J, Esteban JL, Jardi R, Simo R. High prevalence of glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection: a multivariate analysis considering the liver injury. *Diabetes Care* 2004;27:1171-5.
16. Imazeki F, Yokosuka O, Fukui K, Kanda T, Kojima H, Saisho H. Prevalence of diabetes mellitus and insulin resistance in patients with chronic hepatitis C: comparison with hepatitis B virus-infected and hepatitis C virus-cleared patients. *Liver Int* 2008;28:355-62.
17. Ralziu V, Munteanu M, Charlotte F, Bonyhay L, Poynard T. Fibrogenic impact of high serum glucose in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2003;39:1049-55.
18. Hickman JJ, Powell EE, Pinn B, Clouston AD, Ash S, Purdie DM, et al. In overweight patients with chronic hepatitis C, circulating insulin is associated with hepatic fibrosis: implications for therapy. *J Hepatol* 2003;39:1042-8.
19. Hsu CS, Liu CJ, Liu CH, Wang CC, Chen CL, Lai MY, et al. High hepatitis C viral load is associated with insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Liver Int* 2008;28:271-7.
20. Kita Y, Mizukoshi E, Takamura T, Sakurai M, Takata Y, Arai K, et al. Impact of diabetes mellitus on prognosis of patients infected with hepatitis C virus. *Metabolism* 2007;56:1682-8.

Sent to review: 7 Jan. 2012 | Accepted: 2 Jul. 2012

Nefrología 2013;33(1):124-7

127

