

Actualización en sífilis congénita temprana

Mario Moraes ¹, Miguel Estevan ²

Introducción

La sífilis congénita es una enfermedad que se transmite por vía sexual, el feto la adquiere por vía hematógena. Es causada por *Treponema pallidum*. Su tratamiento es efectivo, de fácil realización y bajo costo.

En Uruguay la incidencia aumentó significativamente en los últimos años. En 2006 el porcentaje de embarazadas VDRL positivo fue de 2,5%, en 2010 fue 4,2%. El VDRL en sangre de cordón umbilical aumentó de 1,2% a 2,6% en el mismo período.

En necropsias de óbitos fetales realizadas en 2010 en el Centro Hospitalario Pereira Rossell el 14,5% correspondieron a sífilis congénita ⁽¹⁾. En Maldonado la incidencia de sífilis en el embarazo en el año 2009 fue de 3,5% ⁽²⁾.

Diagnóstico

El principal elemento diagnóstico para sífilis congénita es un adecuado diagnóstico de la enfermedad materna.

En el adulto y en el embarazo la enfermedad cursa tres períodos (primario, secundario y terciario) con manifestaciones clínicas y riesgo de transmisión diferente en cada período. El período secundario se resuelve en forma espontánea dando paso a un período asintomático denominado período latente.

Hasta el primer año del período latente se considera sífilis temprana y luego sífilis tardía. Este concepto es importante por el riesgo de pasaje transplacentario.

En el caso del recién nacido, debido a que la infección se realiza por vía hematógena transplacentaria la enfermedad no presenta el período primario comenzando en el secundario.

El diagnóstico de certeza es difícil de realizar y se basa en estudios serológicos no treponémicos (VDRL, RPR) y treponémicos (FTA-abs, TPHA). Con VDRL y RPR se informan resultados cuantitativos proporcionales a la actividad de la enfermedad, que descienden con el tratamiento adecuado.

El Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) mide anticuerpos contra antígenos de la membrana celular modificada del *Treponema*. Pueden informarse resultados falsos positivos debido a enfermedades autoinmunes, exantemas virales, vacunaciones y drogas intravenosas. En estos casos los títulos son 1/4 o menos. Los falsos negativos son informados por el efecto prozona que se debe al exceso de anticuerpos (1% a 2%).

El RPR (reaginas rápidas en plasma) es más económico, más fácil de realizar y de leer. Los títulos suelen ser una dilución mayor que VDRL. Valores de RPR de 1/8 o mayores son considerados signos de actividad de la enfermedad o contagio reciente. Son positivos en el 75% de los casos sintomáticos de sífilis primaria y en casi el 100% de sífilis secundaria. Las pruebas no treponémicas deben confirmarse con una prueba treponémica. Son más sensibles y específicas, se informan positivas o negativas. No se negativizan con el tratamiento, por lo cual no tienen utilidad en el seguimiento y no se relacionan con la actividad de la enfermedad.

La transmisión al recién nacido depende del estadio de la enfermedad en la embarazada y de las semanas de gestación. El promedio de complicaciones en las pacientes con tratamiento inadecuado fue de 29,2% de abortos, 13,3% muerte neonatal al término y 25% parto prematuro. Un 22% nació con síntomas de sífilis congénita ⁽³⁾.

La sífilis se transmite generalmente al feto cuando la embarazada tiene una enfermedad activa (RPR 1/8 o mayor) con una evolución de menos de 5 años sin tratamiento adecuado ^(4,5). Cabe consignar que si la infección es reciente y los estudios no treponémicos son negativos o con títulos bajos el riesgo de infección es alto y puede pasar desapercibido en algunos casos. El feto se infecta en 50% de sífilis primaria, 67% de sífilis secundaria y 83% de latente temprana ⁽⁶⁾. Luego del período latente temprano el riesgo baja al 10% ⁽⁷⁾.

Actualmente las recomendaciones del CDC son realizar serología materna al principio del embarazo y repetir al tercer trimestre en población de riesgo mientras que

1. Profesor Agregado de Neonatología.

2. Profesor Agregado de Imagenología Pediátrica.
Facultad de Medicina. Universidad de la República

OMS recomienda repetir el estudio no treponémico luego de las 20 semanas. En Uruguay se encuentra vigente una ley que determina realizar VDRL de cordón umbilical al recién nacido, pero esta práctica es menos efectiva que la serología materna en el momento del parto. En Uruguay con una elevada incidencia de sífilis en el embarazo se justifica cambiar la reglamentación y práctica actual por la determinación de la serología materna para sífilis al parto abandonando la serología de cordón^(8,9).

Tratamiento en el embarazo

Los estudios clínicos sugieren que la primera dosis de penicilina trata al feto en el 95% de los casos y las subsiguientes dosis a la madre⁽¹⁰⁻¹³⁾.

La eficacia del tratamiento depende de la edad gestacional en la cual se realiza. Las guías actuales del CDC y OMS para tratamiento materno recomiendan una única dosis de penicilina benzatínica para el tratamiento de la sífilis temprana y en el caso de enfermedad con más de un año de duración o si se desconoce su evolución, tres dosis en forma semanal^(14,15). Se considera respuesta apropiada al tratamiento el descenso de 4 veces los títulos luego de 3 meses en sífilis primaria o secundaria y en 6 meses en el caso de latente temprana⁽⁷⁾.

Diagnóstico en el recién nacido

El diagnóstico de sífilis congénita es difícil de confirmar por el paso de anticuerpos tipo IgG maternos (treponémicos y no treponémicos) al feto. La identificación de los recién nacidos con riesgo de sífilis congénita se basa principalmente en la serología materna. A todos los recién nacidos hijos de una madre con serología positiva se les debe realizar RPR o VDRL en sangre periférica. Los estudios no treponémicos de sangre de cordón umbilical tienen baja sensibilidad y especificidad, por lo que no es adecuado realizar diagnóstico de sífilis congénita con sus resultados.

El 60% al 78% de los niños con sífilis congénita temprana son asintomáticos al nacer y 2/3 tendrán síntomas entre las 3 y las 8 semanas (tabla 1)^(3,15). Cuando los resultados de VDRL o RPR se deben a pasaje de IgG materno al recién nacido, los títulos descienden a los 3 meses y son negativos a los 6 meses.

Hollier, en el caso de sífilis fetal intrauterina confirmada en una muestra pequeña de 24 fetos, encontró hepatomegalia en 66%, asociada a ascitis en 12% de ellos. Las transaminasas hepáticas estaban elevadas en 88% de los estudios de cordocentesis intrauterina, anemia en 26%, trombocitopenia en 35%. Concluyen que las transaminasas se elevan en la infección temprana y las alteraciones hematológicas son manifestaciones tardías de

Tabla 1. Manifestaciones clínicas y de laboratorio observadas en niños sintomáticos con sífilis congénita temprana^(16,17). N= 139

Manifestaciones clínicas	Porcentaje
Hepatoesplenomegalia	71
Lesiones en piel (<i>rash</i>)	68
Fiebre	42
Falla de crecimiento	33
Neurosífilis	23
Neumonitis	17
Pseudoparálisis	15
Rinitis	14
Linfadenopatía	14
Ascitis	9
Alteraciones paraclínicas	
Leucocitosis	72
Anemia	58
Trombocitopenia	40
Proteinuria, hematuria	16
Radiografía de huesos largos	
Periostitis, metafisitis, osteocondritis.	78

la enfermedad. Esta hipótesis necesita ser confirmada con estudios que incluyan un número mayor de casos⁽⁶⁾.

Muerte del recién nacido por sífilis congénita

Gust analizó 14627 casos de sífilis congénita reportados en EE.UU. entre 1992-1998. De ellos, 182 nacieron vivos y murieron posteriormente (1,2%). La mortalidad se produjo en el 91,8% de los casos antes de los 28 días y en todos antes de los 3 meses de vida. El 89% de los que fallecieron tenían menos de 37 semanas de gestación y 87% pesaban menos de 2500 g al nacer. En 87,4% de los casos las madres no fueron tratadas o el tratamiento fue inadecuado. En los restantes casos el tratamiento se realizó en forma adecuada pero los títulos no descendieron 4 veces al nacimiento⁽¹³⁾.

Neurosífilis

Es difícil de realizar el diagnóstico de compromiso del SNC y la indicación de realización de punción lumbar es

discutida en los recién nacidos asintomáticos. La incidencia de neurosífilis en recién nacidos sintomáticos varía entre 22% a 66%⁽¹⁸⁻²¹⁾. Se observan casos de VDRL en LCR y análisis citoquímicos falsos negativos⁽²²⁾. También se reportan casos de VDRL en LCR falsos positivos⁽²³⁾. En 92 recién nacidos con diagnóstico presuntivo de sífilis se practicaron 74 punciones lumbares con un caso de neurosífilis. La madre tenía títulos de 1/16, en el cordón los títulos fueron 1/1, en sangre periférica 1/32 y el recién nacido era sintomático. Con estos hallazgos los autores proponen reconsiderar la realización de PL en recién nacidos asintomáticos. Beeram no encontró diferencia en celularidad y proteínas en el estudio citoquímico de una población con diagnóstico presuntivo de sífilis y de un grupo control evaluado por riesgo de infección inespecífica. Solo 2 de 329 pacientes asintomáticos (0,6%) tuvieron VDRL positivo, los cuales tenían indicación de tratamiento por la historia materna de sífilis no tratada o tratamiento inadecuado⁽¹⁹⁾.

Los recién nacidos con neurosífilis son generalmente sintomáticos. En los casos que no presentaron síntomas, la valoración paraclínica estuvo alterada. Las embarazadas en estos casos tuvieron títulos de RPR o VDRL iguales o mayores a 1/8, el tratamiento se realizó en el último mes o no se utilizó penicilina.

“La realización de punción lumbar y radiografía de huesos largos en recién nacidos asintomáticos tiene actualmente escaso rendimiento y su utilidad en la evaluación de sífilis congénita parece limitarse a los niños sintomáticos o en la toma de decisión en el caso particular y no como estándar de evaluación.”⁽²⁴⁾

La presencia de sangre visible en el LCR con VDRL maternos bajos o escasa cantidad de sangre en LCR con títulos plasmáticos elevados, puede alterar el resultado del VDRL en LCR⁽²⁵⁾.

Radiografía de huesos largos

No hay evidencia contundente para la indicación de radiografía como método de evaluación sistemática en sífilis congénita asintomática. Las lesiones óseas se ven en 65% de recién nacidos sintomáticos, en 5,9% asintomáticos que nacieron de madres no tratadas o reinfectadas y en 0,8% de los que fueron evaluados por riesgo bajo de sífilis. En un estudio en ningún caso de 853 recién nacidos evaluados con radiografía ésta modificó la conducta determinada en base a la historia clínica y el examen físico; desaconsejando su realización rutinaria en la evaluación⁽²⁶⁾.

Las alteraciones radiográficas revierten con el tratamiento, sin dejar secuelas.

La consideración que una radiografía normal permite la utilización de penicilina benzatínica no tiene sus-

tento porque pacientes con diagnóstico confirmado de sífilis congénita tienen radiología normal⁽⁷⁾.

Si un recién nacido se infectó en el útero antes de recibir tratamiento, las alteraciones radiográficas pueden persistir luego del nacimiento a pesar de que el recién nacido no esté infectado^(7,24). Brion reporta 20% de alteraciones en la metafisis de recién nacidos asintomáticos con diagnóstico serológico de sífilis y concluye que la radiografía debe considerarse en la evaluación de la sífilis congénita temprana asintomática, pero todos estos pacientes hubieran sido tratados solo considerando las alteraciones serológicas⁽²⁷⁾. En un estudio prospectivo de 93 recién nacidos con alta probabilidad de sífilis por la serología o la autopsia, el 81% de las radiografías fueron normales. Los hallazgos más frecuentes fueron bandas radiolúcidas inespecíficas. En 5 los hallazgos fueron más específicos pero en todos se hubiera realizado el tratamiento basados en la historia clínica y la serología⁽²⁸⁾.

Las lesiones incluyen osteocondritis, periostitis y osteítis; los hallazgos son simétricos y comprometen múltiples huesos, siendo las extremidades inferiores las más afectadas.

En la sífilis congénita temprana la osteocondritis aparece después de la infección reciente (semanas) y la periostitis implica una afectación de mayor duración (meses), lo que sugiere infección iniciada al menos en el segundo trimestre del embarazo. A nivel de las tibias pueden observarse alteraciones destructivas u osteolíticas que constituyen el “signo de Wimberger”.

Se ha descrito la presencia de bandas radiolúcidas metafisiarias, que se consideran actualmente como un hallazgo no específico de la sífilis.

En caso de sífilis sintomática, con dificultad respiratoria, debe obtenerse una radiografía de tórax. La neumonía sífilítica es común en la sífilis congénita y se traduce por un infiltrado pulmonar difuso denominado neumonía alba. No es específico y consiste en un proceso de predominio intersticial caracterizado por imágenes retículo-nodulares, difusas.

Propuesta de evaluación y tratamiento

1. Recién nacido sintomático

Evaluación:

- Test no treponémico en sangre periférica.
- Punción lumbar: VDRL y citoquímico.
- Otros estudios que pueden estar indicados: hemograma, radiografía de huesos largos, funcional hepático, radiografía de tórax, examen de orina.
- Control con fondo de ojo en la evolución.
- **Tratamiento:** penicilina cristalina 10 días. (Puede considerarse extender el tratamiento).

2. Recién nacido asintomático.

Sífilis materna activa con títulos iguales o mayores a 1/8 y:

- Madre no tratada, tratamiento inadecuado o no con-
- signado, o
- Títulos maternos no descendieron 4 veces en sífilis primaria a los 3 meses y en 6 meses en sífilis secundaria, o
- Tratamiento en el mes previo al nacimiento, o
- Reinfeción materna con títulos que aumentaron 4 veces.
- Si la madre se infectó recientemente puede tener títulos bajos y el recién nacido alto riesgo de infección.
 - a) Test no treponémico de sangre periférica. Si cuadriplica los títulos maternos pasa a escenario 1.
 - b) Test no treponémico en sangre periférica no cuadriplica títulos maternos.
 - **Evaluación:** punción lumbar (VDRL y citoquímico). Puede considerarse la realización de hemograma y radiografía de huesos largos pero no son determinantes del tratamiento.
 - **Tratamiento:** penicilina cristalina 10 días. En estos casos si se decide realizar penicilina cristalina puede optarse por no realizar la punción lumbar al nacimiento.

3. Recién nacido asintomático y madre con sífilis con títulos iguales o menores a 1/4, que recibió tratamiento para sífilis con penicilina en el embarazo (excepto si fue tratada 4 semanas previas al parto o se diagnostica infección reciente que pasa al escenario 2):

- Sin elementos de reinfeción.
- Títulos estables y bajos.
- Recién nacido de término.
- VDRL en sangre periférica no cuadriplica los títulos maternos.
No requiere evaluación y tratamiento.
Seguimiento estricto con VDRL o RPR.

4. Recién nacido asintomático.

- Madre que recibió tratamiento completo y oportuno con penicilina benzatínica.
- Descenso de títulos maternos cuatro veces, en tres meses en sífilis primaria y en 6 meses en sífilis secundaria o de mayor evolución.
- Sin riesgo de sífilis congénita, sin evaluación ni tratamiento.
- Seguimiento clínico y con test no treponémico.

En los casos de recién nacidos asintomáticos hay dos recomendaciones con consideraciones diferentes para el uso de penicilina benzatínica. La OMS ⁽²⁹⁾ en los recién nacidos asintomáticos con bajo riesgo de sífilis propone no realizar evaluación paraclínica en el recién nacido y tratar con penicilina benzatínica. Los CDC proponen la realización de penicilina benzatínica si la evaluación del recién nacido con radiografía de huesos largos, hemograma y LCR son normales debido al bajo riesgo de neurosífilis.

Tratamiento de la sífilis congénita

El tratamiento se realiza con penicilina cristalina, 50.000 UI/kg de peso por dosis. Se indican dos dosis en la primera semana de vida y al cumplir siete días de vida se indican 3 dosis, hasta completar 10 días de tratamiento. Otra opción es penicilina procaínica 50.000 UI por kg en una dosis diaria intramuscular 10 días. En caso de que se pierda un día de tratamiento, debe reiniciarse el mismo. En los casos que se indique el uso de penicilina benzatínica, la dosis es de 50.000 UI/kg única dosis intramuscular.

Actualmente no existe evidencia contundente para apoyar o rechazar la utilización de penicilina benzatínica. Sólo dos estudios con escaso número de pacientes se publicaron utilizando este tratamiento ^(30,31).

Seguimiento

A pesar de extremar los cuidados puede pasar desapercibido un recién nacido infectado cerca de su nacimiento, lo cual será minimizado con controles clínicos antes de los 7 días de vida, segundo control antes del primer mes y controles posteriores indicados por el Ministerio de Salud Pública en la República Oriental del Uruguay.

Los casos de sífilis congénita confirmada o que presenten alto riesgo se catalogan como riesgo 1 y se controlan en domicilio.

Los recién nacidos con serología positiva deben tener un seguimiento estricto con realización de VDRL hasta la negativización.

Los títulos de los tests no treponémicos descienden a los 3 meses y deben negativizarse a los 6 meses si el recién nacido no está infectado.

En los casos de alteraciones en el LCR, debe reiterarse la punción lumbar con estudio citoquímico y VDRL cada 6 meses, hasta que se normalicen los resultados. Si se confirma una adecuada evolución de los títulos en plasma y se asegura la curación se puede no realizar PL. De presentar VDRL positivo en LCR a los 6 meses debe reiniciarse el tratamiento.

Prevención

Ningún recién nacido debe ser dado de alta sin conocer

la serología materna para sífilis. La enfermedad es de denuncia obligatoria a División Epidemiología de MSP.

Referencias bibliográficas

1. **Uruguay. Ministerio de Salud Pública.** Centro Hospitalario Pereira Rossell. Hospital de la Mujer. Informe de gestión. Montevideo: MSP, 2010.
2. **Blanco B, Fierro P, Moraes M.** Incidencia de sífilis materna y sífilis congénita en Maldonado. *Arch Obst Ginecol Urug* 2011; 49(1): 3-6.
3. **World Health Organization.** Department of Reproductive Health and Research. Investment case for eliminating congenital syphilis : promoting better maternal and child health outcomes and stronger health systems. Geneva : WHO, 2010.
4. **Berman SM.** Maternal syphilis : pathophysiology and treatment. *Bull World Health Organ* 2004; 82 (6): 433-8.
5. **Watson-Jones D, Changalucha J, Gumodoka B, Weiss H, Rusizoka M, Ndeki L, et al.** Syphilis in pregnancy in Tanzania : impact of maternal syphilis on outcome of pregnancy. *J Infect Dis* 2002; 186 (7):940-7.
6. **Hollier LM, Harstad TW, Sanchez PJ, Twickler DM, Wendel GD.** Fetal syphilis: clinical and laboratory characteristics. *Obstet Gynecol* 2001; 97(6): 947-53.
7. **Li Y, Gonik B.** Is congenital syphilis really congenital syphilis? *Infect Dis Obstet Gynecol* 2006; article ID 81629: 1-4.
8. **Abarzúa F, Belmar C, Rioseco A, Parada J, Quiroga T, García P.** Pesquisa de sífilis congénita al momento del parto: ¿Suero materno o sangre de cordón? *Rev. Chil Infectol* 2008; 25(3): 155-61.
9. **Madrigal Diez C, Lozano de la Torre MJ, Madrigal Diez V.** Sífilis congénita en un niño de 7 semanas: ¿se hubiera evitado con otro protocolo? *An Pediatr (Barc)* 2009; 70 (2): 190-1.
10. **Alexander JM, Sheffield JS, Sanchez PJ, Mayfield J, Wendel GD.** Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 93(1): 5-8.
11. **Watson-Jones D, Gumodoka B, Weiss H, Changalucha J, Todd J, Mugeye K, et al.** Syphilis in pregnancy in Tanzania. II. The effectiveness of antenatal syphilis screening and single-dose benzathine penicillin treatment for the prevention of adverse pregnancy outcomes. *J Infect Dis* 2002; 186 (7): 948-57.
12. **Blencowe H, Cousens S, Kamb M, Berman S, Lawn JE.** Lives Saved Tool supplement detection and treatment of syphilis in pregnancy to reduce syphilis related stillbirths and neonatal mortality. *BMC Public Health* 2011; 11 (Suppl 3): S9.
13. **Gust DA, Levine WC, St Louis ME, Braxton J, Berman SM.** Mortality associated with congenital syphilis in the United States, 1992-1998. *Pediatrics* 2002; 109(5):e79. Obtenido de: <http://www.aapublications.org/cgi/content/abstract/109/5/e79> [consulta: 9 de Marzo 2012].
14. **World Health Organization.** Department of Making Pregnancy Safer. Prevention of mother-to-child transmission of syphilis : integrated management of pregnancy and childbirth (IMPAC). Geneva : WHO, 2006. Obtenido de: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/mater-nal_perinatal_health/prevention_mtct_syphilis.pdf [consulta: 11 de Marzo 2012]
15. **Herremans T, Kortbeek L, Notermans DW.** A review of diagnostic tests for congenital syphilis in newborns. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29(5): 495-501.
16. **Woods CR.** Syphilis in children: congenital and acquired. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005;16(4): 245-57.
17. **Jensen HB.** Congenital Syphilis. *Semin Pediatr Infect Dis* 1999; 10(3): 183-94.
18. **Sarff LD, Platt LH, McCracken GH.** Cerebrospinal fluid evaluation in neonates : comparison of high-risk infants with and without meningitis. *J Pediatr* 1976 ; 88 (3): 473-7.
19. **Beeram MR, Chopde N, Dawood Y, Siriboe S, Abedin M.** Lumbar puncture in the evaluation of possible asymptomatic congenital syphilis in neonates. *J Pediatr* 1996; 128(1): 125-9.
20. **Sánchez PJ, Wendel GD, Grimpel E, Goldberg M, Hall M, Arencibia-Mireles O, et al.** Evaluation of molecular methodologies and rabbit infectivity testing for the diagnosis of congenital syphilis and neonatal central nervous system invasion by *Treponema pallidum*. *J Infect Dis* 1993;167(1):148-57.
21. **Sánchez PJ, Wendel GD, Norgard MV.** IgM antibody to *Treponema pallidum* in cerebrospinal fluid of infants with congenital syphilis. *Am J Dis Child* 1992; 146 (10):1171-5.
22. **Michelou IC, Wendel GD, Norgard MV, Zeray F, Leos NK, Alsaadi R.** Central nervous system infection in congenital syphilis. *N Engl J Med* 2002; 346(23): 1792-8.
23. **Thorley JD, Kaplan JM, Holmes RK, McCracken GH, Sanford JP.** Passive transfer of antibodies of maternal origin from blood to cerebrospinal fluid in infants. *Lancet* 1975;1(7908): 651-3.
24. **Talati AJ, Koneru P.** Neonates at risk for congenital syphilis: radiographic and cerebrospinal fluid evaluations. *South Med J* 2011; 104(12): 827-30.
25. **Izzat NN, Bartruff JK, Glicksman JM, Holder WR, Knox JM.** Validity of the VDRL test on cerebrospinal fluid contaminated by blood. *Br J Vener Dis* 1971; 47(3):162-4.
26. **Moyer VA, Schneider V, Yetman R, Garcia-Prats J, Parks D, Cooper T.** Contribution of long-bone radiographs to the management of congenital syphilis in the newborn infant. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152(4): 353-7.
27. **Brion LP, Manuli M, Rai B, Kresch MJ, Pavlov H, Glaser J.** Long-bone radiographic abnormalities as a sign of active congenital syphilis in asymptomatic newborns. *Pediatrics* 1991; 88 (5): 1037-40.
28. **Greenberg SB, Bernal DV.** Are long bone radiographs necessary in neonates suspected of having congenital syphilis? *Radiology* 1992; 182: 637-9.
29. **Saloojee H, Velaphi S, Goga Y, Afadapa N, Steen R, Linetto O.** The prevention and management of congenital syphilis: an overview and recommendations. *Bull World Health Organ* 2004; 82(6): 424-30.
30. **Radcliffe M, Meyer M, Roditi D, Malan A.** Single-dose benzathine penicillin in infant at risk of congenital syphilis-results of a randomised study. *S Afr Med J* 1997; 87: 62-5.
31. **Paryani S, Vaughn A, Crosby M, Lawrence S.** Treatment of asymptomatic congenital syphilis: Benzathine versus procaine penicillin G therapy. *J Pediatr* 1994; 125: 471-5.