



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

## TESIS DOCTORAL

# La reemergencia de la sífilis en Barcelona 2003-2015

Maidar Arando

Martí Vall  
Director

Carles Pigrau  
Tutor

Septiembre 2019





**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

Universitat Autònoma de Barcelona  
Facultad de Medicina  
Departament de medicina  
Programa de Doctorat en Medicina

# LA REEMERGENCIA DE LA SÍFILIS EN BARCELONA 2003-2015

Tesis presentada por  
**Maidar Arando Lasagabaster**  
Para optar al grado de Doctor

Director: **Martí Vall Mayans**  
Tutor: **Carles Pigrau Serrallach**

Firma Doctoranda  
Maidar Arando

Firma Director  
Martí Vall-Mayans

Barcelona, septiembre de 2019



---

# AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Martí Vall Mayans, por el tiempo y el entusiasmo dedicado a esta tesis; por ser maestro, por creer en mí y por transmitirme en todo momento que podía hacerlo.

Al Dr. Carlos Pigrau, por la confianza puesta en mí.

A la Dra. M<sup>a</sup> Jesús Barberá, por posibilitar la realización de esta tesis y a todas las compañeras de la Unidad de ITS Vall d'Hebrón-Drassanes (Pere, Mercé, Desi, Angels y Encarna) por su colaboración y por compartir el cada día.

A Pedro, por todo.

Y a mis padres, por enseñarme el valor del esfuerzo; pero sobre todo por enseñarme lo que es importante en la vida.



---

# ABREVIATURAS

<b>Ac</b>	Anticuerpos
<b>Arp</b>	Acidic repeat gene
<b>CT</b>	<i>C. trachomatis</i>
<b>ECDC</b>	European Center for Disease Prevention and Control
<b>GHB</b>	Gamma-hidroxi butirato
<b>NG</b>	<i>N. gonorrhoeae</i>
<b>HSH</b>	Hombre que tiene sexo con hombres
<b>i.m</b>	intramuscular
<b>ITS</b>	Infección de transmisión sexual
<b>J-H</b>	Jarisch-Herxheimer
<b>LGV</b>	Linfogranuloma venereo
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>PCR</b>	Polymerase chain reaction
<b>PMN</b>	Polimorfonucleares
<b>rDNA</b>	Ácido desoxirribonucleico ribosomal
<b>RPR</b>	Rapid Plasma Reagin
<b>SAD</b>	Sexo anal desprotegido
<b>TAR</b>	Tratamiento antiretroviral
<b>TNF</b>	Factor de necrosis tumoral
<b>Tpr</b>	<i>Treponemal pallidum</i> repeat gene
<b>UI</b>	Unidad Internacional
<b>VDRL</b>	Venereal Disease Research Laboratory
<b>VHC</b>	Virus hepatitis C
<b>VIH</b>	Virus de la inmunodeficiencia humana





---

# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b>	<b>17</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>19</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>23</b>
<b>1.1 Epidemiología de la sífilis</b>	<b>24</b>
1.1.1 Uso de geodispositivos e internet	26
1.1.2 Uso de Drogas	27
1.1.3 Medidas preventivas seroadaptativas	28
1.1.4 Uso de TAR	28
<b>1.2 Clínica</b>	<b>29</b>
1.2.1 Clínica en pacientes con VIH	30
1.2.2 Clínica en pacientes con antecedente de sífilis	31
<b>1.3 Tratamiento</b>	<b>31</b>
1.3.1 Reacción de Jarisch-Herxheimer	32
<b>1.4 Diagnóstico, evolución serológica y tipificación</b>	<b>33</b>
1.4.1 Diagnóstico	33
1.4.2 Evolución	34
1.4.3 Tipificación	35
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>39</b>
<b>2.1 Hipótesis</b>	<b>39</b>
<b>2.2 Objetivo principal</b>	<b>39</b>
<b>2.3 Objetivos secundarios</b>	<b>39</b>
<b>3. ARTÍCULOS</b>	<b>43</b>
Artículo 1 "Early syphilis: risk factors and clinical manifestations focusing on HIV-positive patients"	43
Artículo 2 "The Jarisch-Herxheimer reaction in syphilis: could molecular typing help to understand it better?"	53
Artículo 3 " La evolución serológica en sífilis precoz"	53
<b>4. RESULTADOS</b>	<b>57</b>
<b>5. DISCUSIÓN</b>	<b>81</b>
<b>6. CONCLUSIONES</b>	<b>89</b>

<b>7. LINEAS DE FUTURO</b>	<b>93</b>
7.1 Desde el punto de vista clínico	93
7.2 Desde el punto de vista epidemiológico	93
7.3 Desde el punto de vista microbiológico	94
7.4 Desde el punto de vista de Salud Pública	94
<b>8. LIMITACIONES</b>	<b>97</b>
8.1 Limitaciones del estudio retrospectivo	97
8.2 Limitaciones del estudio prospectivo	97
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>101</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>115</b>
Artículo 1 "Las características epidemiológicas y clínicas de la epidemia de sífilis en Barcelona"	115
Artículo 2 "Sífilis"	115
Artículo 3 "Nódulo ulcerado en el cuello: chancro sífilítico"	115

---

# ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1. Títulos y evolución del RPR según el VIH en pacientes con sífilis precoz en Barcelona (2003-2013)</b>	<b>60</b>
<b>Tabla 2. Estadío de la sífilis según antecedente de sífilis en Barcelona (2003-2013)</b>	<b>61</b>
<b>Tabla 3. Títulos y evolución del RPR según antecedente de sífilis en pacientes con sífilis precoz en Barcelona (2003-2013)</b>	<b>61</b>
<b>Tabla 4. Antecedentes de ITS en pacientes con sífilis precoz en Barcelona 2015</b>	<b>62</b>
<b>Tabla 5. Sexo anal desprotegido en los 12 meses previos en pacientes con sífilis precoz en Barcelona 2015</b>	<b>63</b>
<b>Tabla 6. Número de contactos en los 12 meses previos en pacientes con sífilis precoz en Barcelona 2015</b>	<b>63</b>
<b>Tabla 7. Factores de riesgo asociados a la sífilis precoz en Barcelona 2015</b>	<b>64</b>
<b>Tabla 8. Presentación clínica según el VIH en Barcelona 2015</b>	<b>65</b>
<b>Tabla 9. Factores relacionados con la reacción de J-H en pacientes con sífilis primaria y secundaria en Barcelona, 2015</b>	<b>67</b>
<b>Tabla 10. Comparación de los factores de riesgo asociados a la sífilis precoz según seroestatus en Barcelona 2015</b>	<b>70</b>
<b>Tabla 11. Características de los contactos de sífilis según diagnóstico final, Barcelona (2015)</b>	<b>73</b>
<b>Tabla 12. Factores de riesgo conductuales en los últimos 12 meses de los contactos de sífilis según diagnóstico final, Barcelona (2015)</b>	<b>74</b>
<b>Tabla 13. Consumo de drogas en los contactos de sífilis según diagnóstico final y tipo de sustancias consumidas</b>	<b>75</b>
<b>Tabla 14. Prácticas sexuales anales y contactos esporádicos en los 12 meses previos en de los contactos de sífilis según diagnóstico final, Barcelona (2015)</b>	<b>77</b>



---

# ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1. Evolución de la tasa de sífilis en EEUU tras la introducción de la penicilina</b>	<b>24</b>
<b>Figura 2. Evolución de las tasas de sífilis primaria y secundarias en EEUU (1970-1998)</b>	<b>24</b>
<b>Figura 3. Evolución de casos de sífilis confirmados por género, grupos de transmisión y año EU/EEA (2010-2016)</b>	<b>25</b>
<b>Figura 4. Evolución de las tasas de sífilis en Catalunya 2005-2014</b>	<b>26</b>
<b>Figura 5. Evolución de los casos de sífilis precoz en Barcelona durante el periodo 2003-2013</b>	<b>57</b>
<b>Figura 6. Evolución del número de contactos por mes y antecedente de ITS en pacientes diagnosticados de sífilis precoz en el periodo 2003-2013</b>	<b>58</b>
<b>Figura 7. Evolución del motivo de consulta y diagnóstico de sífilis latente precoz en Barcelona en el periodo 2003-2013</b>	<b>58</b>
<b>Figura 8. Tipificación del <i>T. pallidum</i> en chancro sifilítico según localización de la lesión en pacientes con sífilis primaria y secundaria en Barcelona 2015</b>	<b>66</b>
<b>Figura 9. Tipificación del <i>T. pallidum</i> según la reacción de J-H en pacientes con sífilis precoz en Barcelona, 2015</b>	<b>68</b>
<b>Figura 10. Evolución de la respuesta serológica (curación) en pacientes con secundarismo sifilítico tratados con una única dosis de penicilina en pacientes VIH positivos y negativos</b>	<b>69</b>



# RESUMEN





## RESUMEN

En muchas ciudades europeas y norteamericanas se ha visto un incremento importante de los casos de sífilis, en relación a las conductas de riesgo. Esta tesis analiza la situación en Barcelona a partir de 2 estudios, uno retrospectivo y otro prospectivo realizados en la unidad de ITS de Vall d'Hebron-Drassanes.

En el estudio retrospectivo se ha observado esa misma evolución durante el periodo 2003-2013, con un incremento del 300% de los casos de sífilis precoz, afectando sobre todo a hombres que tienen sexo con hombres (HSH), de los cuales el 30% presentaban una coinfección con el VIH. Dicho aumento se ha correlacionado con el número de contactos sexuales y el sexo anal desprotegido, conductas observadas más frecuentemente en pacientes VIH positivos. Desde el punto de vista clínico, el estadio más frecuente ha sido el secundarismo sifilítico, seguido de sífilis primaria y sífilis latente precoz. Durante el periodo del estudio, al aumentar la frecuencia de cribado, con el tiempo, aumentaron también los casos de sífilis latente precoz, sobre todo en VIH negativos. Los pacientes que tenían antecedente de sífilis presentaron menos frecuentemente una sífilis primaria, probablemente relacionado con la inmunidad. Tanto los pacientes VIH positivos como los que tenían antecedente de sífilis presentaron títulos del RPR superiores, sin que influyese ninguno de los dos en la evolución de la misma.

En el año 2015 se realizó el segundo estudio con un análisis más detallado de los pacientes que presentaron sífilis precoz. Desde el punto de vista epidemiológico se observó que en general más de dos tercios de los participantes había tenido ocasionalmente relaciones sexuales desprotegidas con una mediana de 10 contactos en los 12 meses previos y más de la mitad había practicado sexo en grupo y/o había consumido drogas con la intención de mantener relaciones sexuales. Enfocando el análisis en pacientes VIH positivos se observó que estos tenían con mayor frecuencia sexo anal desprotegido con un mayor número de contactos en comparación con los VIH negativos. Además, practicaban más frecuentemente sexo en grupo, *serosorting* y *seroposition*, y consumían drogas con la intención de mantener relaciones sexuales con mayor frecuencia.

Tanto a nivel global como en los pacientes VIH positivos el secundarismo sifilítico fue el estadio que más frecuentemente se observó. Clínicamente, la única diferencia observada entre los pacientes VIH positivos y negativos fue que los pacientes VIH positivos presentaron más frecuentemente chancro anal en la sífilis primaria. Se realizó la tipificación del *T. pallidum* para determinar si un tipo concreto podría explicar algunas manifestaciones clínicas, sin obtener un resultado conclusivo debido a la alta variedad de tipos y el número pequeño de la muestra.

Los títulos del RPR fueron superiores en pacientes VIH positivos, incluso tras estratificar por el estadio y antecedente de sífilis, sin que hubiese diferencias en la tasa de curación entre pacientes VIH positivos y negativos tras recibir un mismo tratamiento.

Un tercio de los pacientes presentó reacción de Jarisch-Herxheimer (J-H), observándose de forma más prevalente en pacientes con sífilis primaria y secundaria que en pacientes con sífilis latente precoz, siendo la fiebre la presentación más frecuente. Al analizar los factores de riesgo, la reacción de J-H no se relacionó con el VIH, antecedente de sífilis o títulos del RPR, observándose que se daba con menos probabilidad en pacientes tratados con doxiciclina. Al analizar mediante la tipificación del *T. pallidum* se observó una variedad muy amplia, sin que se pudiese determinar una relación entre la reacción de J-H y alguno de ellos.

Para determinar qué factores estaban más estrechamente relacionados con la adquisición de la sífilis, se realizó un subestudio en pacientes que habían acudido por estudio de contactos, describiéndose como factor determinante el mantener relaciones anales desprotegidas, demostrando a su vez la importancia del tratamiento epidemiológico precoz en dichos pacientes.

Tras este amplio estudio, concluiría que para el control de la sífilis es necesario mantener básicamente el enfoque tradicional con la correspondiente actualización: cribados generalizados, tratamiento precoz, estudio de contactos, implicación de las autoridades de salud pública, educación a la población diana, formación de los profesionales sanitarios, e investigación continua.

---

## SUMMARY

Since 2000, substantially higher syphilis rates have been reported in association with high-risk factors in metropolitan areas of Western countries. This thesis analyzes the situation in Barcelona based on two studies: a retrospective study and a prospective study, both undertaken at the Vall d'Hebron-Drassanes Sexually Transmitted Infections Unit in Barcelona (Spain) and described herein.

In the retrospective study, the same upward trend was also observed from 2003 to 2013. In fact, a 300% increase in cases of early syphilis was found especially among men who have sex with men, 30% of whom were HIV-positive. In our study, this surge was related to high numbers of contacts and condomless anal sex, which were more common risk factors in HIV-positive than in HIV-negative patients. Other factors, such as drugs for sex, could not be analyzed because data were missing in over 50% of cases. Clinically, secondary syphilis was seen most often, followed by primary syphilis and early latent syphilis. During the study period, a rise was observed in the number of syphilis cases diagnosed during routine screening and, consequently, also in the number of latent syphilis cases, especially in HIV-negative patients. Patients with a history of syphilis presented less often with primary syphilis, probably in relation to immunological factors. HIV-positive patients and/or patients with previous syphilis had higher rapid plasma renin (RPR) titers than patients who were HIV-negative and/or had no history of syphilis, with similar clinical progress seen in both groups.

A detailed analysis of the epidemiological, clinical (including Jarisch-Herxheimer [J-H] reaction), and microbiological findings was undertaken in patients with early syphilis diagnosed in 2015.

In terms of epidemiology, two-thirds of participants had engaged in occasional condomless anal sex with a median of 10 contacts in the previous 12 months, and over half had participated in group sex and/or used drugs for sex. In the comparative study, HIV-positive patients were more likely to have had condomless anal sex with a higher number of contacts, to have participated in group sex, to have practiced serosorting and seropositioning, and to have consumed drugs for sex.

Clinically, secondary syphilis was the most common stage in both the overall study population and in HIV-positive patients, with primary syphilis seen less often in the latter group. In primary syphilis, anal chancre was more common in HIV-positive patients, probably in relation to serosorting and seropositioning. *T. pallidum* typification was performed to determine if a specific type might explain some clinical manifestations, but the results were not conclusive due to the wide variety of types observed and the small sample size.

RPR titers were higher in HIV-positive than in HIV-negative patients, a finding also true after stratifying by stage and previous syphilis, with no difference in cure rates between HIV-positive and HIV-negative patients.

One-third of patients experienced a J-H reaction, a response seen more often in patients with primary and secondary syphilis and less often in early latent syphilis. The most common sign was fever. An analysis of the risk factors associated with J-H reaction suggested no relationship with serostatus, history of syphilis, or RPR titers, with patients treated with doxycycline found to be less likely to experience this reaction; however, the number of patients treated with doxycycline was very low. When analyzing whether the reaction might be related to a particular serovar, no specific trends were observed, as *T. pallidum* type varied considerably.

In the study of patients who consulted in the context of contact tracing, condomless anal sex was the only variable still significant when comparing risk factors between patients with versus without post-contact syphilis.

In view of this large study, we concluded that the approaches used to control syphilis should be similar as those proposed almost one hundred years ago: widespread screening, timely treatment, contact tracing, patient education, professional training and participation, public health measures and ongoing research.

# INTRODUCCIÓN



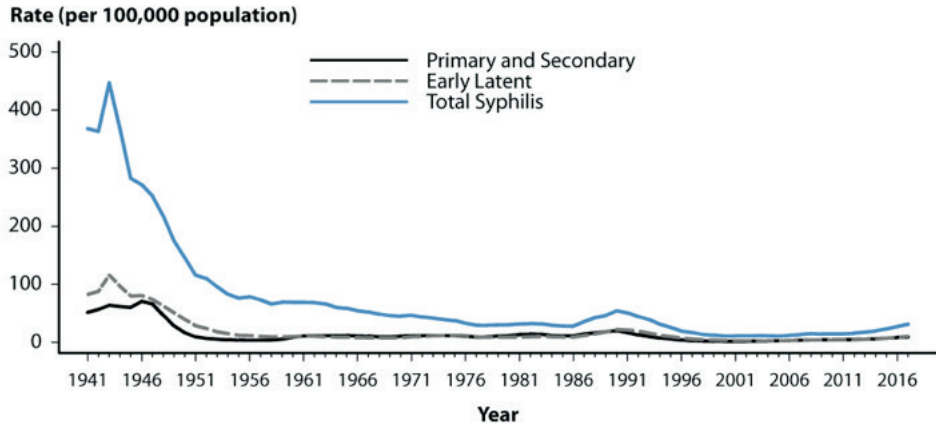
# 1. INTRODUCCIÓN

La sífilis está producida por el *Treponema pallidum spp pallidum*. Es una bacteria gram negativa, no cultivable que tiene forma helicoidal, lo que le confiere un movimiento característico. Es una infección que se transmite principalmente por vía sexual, tanto por sexo oral, como vaginal o anal, con una infectividad de alrededor del 30%. Si no se trata, la sífilis evoluciona a diferentes estadios, clasificándose como sífilis precoz o tardía.

La sífilis es una enfermedad que se conoce desde hace siglos, aunque todavía no queda claro si se trata de una infección que fue importada desde Las Américas a Europa o si se estableció en Europa a consecuencia de la urbanización y/o las guerras. Por primera vez se mencionó en el libro *De pestilentiali sorra* escrito por Grünpeck en 1496, denominándola “mentulagra” (enfermedad de la “mentula”, los genitales masculinos). En 1530 fue nominada sífilis por Girolamo Fracastoro, médico y poeta italiano, quien describió los síntomas y posibles tratamientos en el libro *Syphilis sive Morbus Gallicus*, el cual terminaba con una alegoría de Syphilus, pastor griego que es castigado por esta enfermedad tras ofender a Apolo. Se cree que en todos estos siglos, muchas personas famosas han padecido sífilis: reyes (el zar Ivan IV o Ivan el Terrible), filósofos (Nietzsche, Schopenhauer), músicos (Beethoven, Schumann o Schubert), escritores (Keats, Dostoievski, Oscar Wild), pintores (Vicent van Gogh, Goya), etc<sup>1</sup>. En el año 1905, Erich Hoffmann y Fritz Richard Schaudinn identificaron el *Treponema pallidum* como agente causal de la sífilis. La información sobre la evolución natural de la enfermedad se obtuvo en parte debido al estudio Oslo<sup>2</sup> y Tuskegee<sup>3</sup>, estudio controvertido desde el punto de vista ético, ya que fue realizado en población negra durante los años 30, sin que recibieran tratamiento con penicilina una vez demostrada su eficacia alrededor de los años 1946-1947. Desde la introducción de la penicilina como tratamiento alternativo a los que había hasta entonces (mercurio, salvarsan y/o neosalvarsan)<sup>4</sup> se observó un importante descenso de la incidencia (Figura 1), describiéndose sucesivas epidemias cada 7-9 años<sup>5</sup>.



**Figura 1. Evolución de la tasa de sífilis en EEUU tras la introducción de la penicilina**

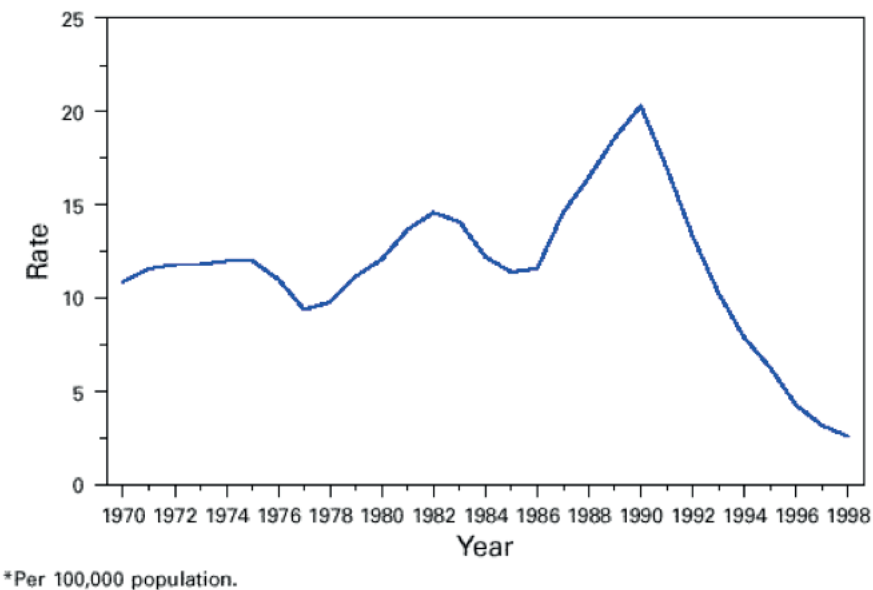


Fuente: Sexually Transmitted Disease Surveillance 2017, Division of STD Prevention, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention

## 1.1 Epidemiología de la sífilis

En los años 90 se observó una disminución importante de los casos de sífilis, llegando a su tasa más baja en el año 1998, posiblemente relacionado con la epidemia del VIH (Figura 2)

**Figura 2. Evolución de las tasas de sífilis primaria y secundarias en EEUU (1970-1998)**

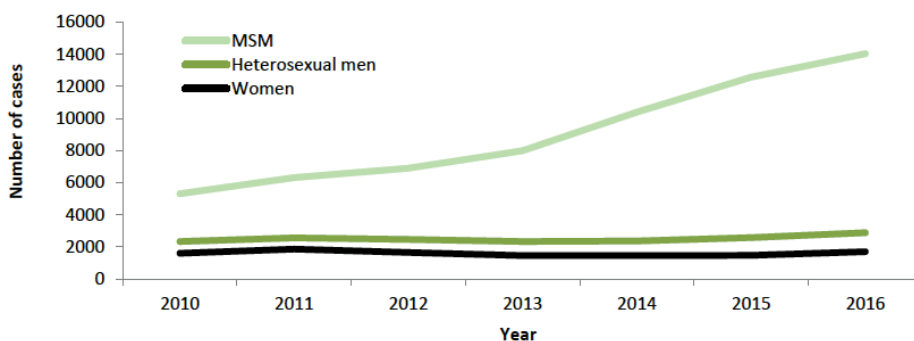


Fuente: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Primary and secondary syphilis--United States, 1998.<sup>5</sup>

Desde el año 2000 se ha observado un incremento de los casos de sífilis en muchas ciudades europeas y norteamericanas sobre todo en hombres que tienen sexo con hombres (HSH).

En Europa, según el ECDC, en 2015 se declararon 28.701 casos de sífilis con una tasa de 6 casos por 100.000 habitantes. La mayoría de ellos fueron diagnosticados en personas mayores de 25 años, siendo 8 veces más frecuente que se diese en hombres que en mujeres y sobre todo en HSH (2/3 de los casos). Desde el año 2010 la tendencia ha sido de un aumento progresivo tras haberse mantenido estable en el periodo 2006-2010. Este aumento se ha observado a expensas de los HSH, permaneciendo estable entre los hombres heterosexuales y mujeres<sup>6</sup> (Figura 3).

**Figura 3. Evolución de casos de sífilis confirmados por género, grupos de transmisión y año EU/EEA (2010-2016)**



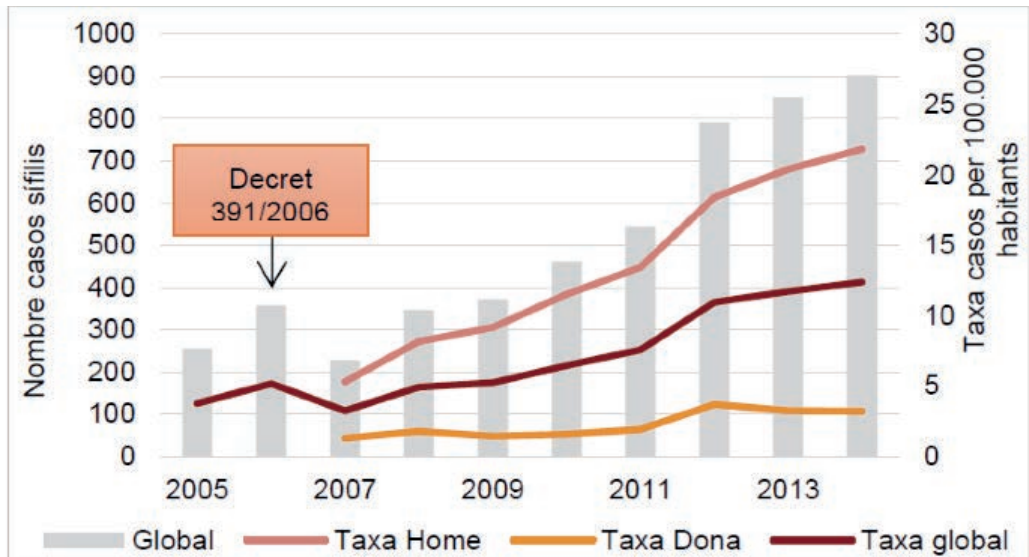
Fuente: ECDC. Syphilis annual epidemiological report for 2016.<sup>6</sup>

En España, en el año 2015 se notificaron 3.886 casos de sífilis. El 87% de los casos notificados fueron varones (87%) con una razón de hombre: mujer de 6.7. La mayoría de estos, como en el conjunto de Europa, se dio en mayores de 25 años, sobre todo entre los 25 y 44 años. En España, el aumento se comenzó a observar en el año 2001 (la tasa en aquel momento era de 1.77 casos por 100.000 habitantes) con un aumento progresivo anual hasta alcanzar la tasa de 8.37 por 100.000 habitantes en 2015. Una de las comunidades que notificó tasas más altas fue Cataluña.<sup>7</sup>

En Cataluña, en el año 2015 se notificaron 1.355 casos de sífilis, que representa una tasa global de 18.5 casos por 100.000 habitantes sobre todo en hombres (89%) con una mediana de 40 años. El 76% de los casos fueron notificados en HSH.

La tendencia desde 2006 es de aumento progresivo, siendo la tasa en ese año de 5.1 casos por 100.000 habitantes.<sup>8</sup> (Figura 4).

**Figura 4. Evolución de las tasas de sífilis en Catalunya 2005-2014**



Fuente: CEEISCAT Informe epidemiològic 2015. Sistema Integrat de Vigilància Epidemiològica de la SIDA/VIH/ITS a Catalunya (SIVES 2015) Document Tècnic número 22.<sup>8</sup>

La coinfección con el VIH en los pacientes diagnosticados de sífilis en Catalunya es de alrededor del 36%<sup>8,9</sup>, tasa similar a otros países europeos. La tasa de antecedente de ITS (incluida la sífilis) en dichos pacientes es de 25%-45%<sup>10-12</sup>.

El aumento de la sífilis se ha asociado a diferentes factores conductuales. Tanto en estudios descriptivos como en estudios de casos y controles, la sífilis se ha asociado con un mayor número de contactos (esporádicos y/o anónimos), contactos realizados por internet y/o lugares de sexo (saunas, clubs) y sobre todo se ha asociado a mantener relaciones sexuales desprotegidas (tanto sexo oral como anal). Otros factores relacionados que se han descrito han sido el consumo de drogas, el uso de juguetes sexuales y la coinfección con el VIH<sup>10, 11, 13-15</sup>.

En los estudios multivariantes, los factores que han demostrado mayor asociación son la coinfección con el VIH y el mantener relaciones sexuales con contacto ocasional sin uso de preservativo<sup>15</sup>.

### 1.1.1 Uso de geodispositivos e internet

Hoy en día el acceso a las Tecnologías de la Información y la Comunicación (TIC) está muy extendido entre la población. Su uso presenta diferentes objetivos, entre ellos entrar en contacto con otras personas con el propósito de mantener relaciones sexuales. Se ha descrito un aumento progresivo del uso de internet y aplicativos

de dispositivos móviles (geodispositivos) con este fin. Hay estudios realizados en pacientes que utilizan este tipo de aplicaciones donde se demuestra que suelen tener mayores conductas de riesgo, como mayor número de contactos sexuales<sup>16</sup>, sexo anal sin protección y consumo de drogas<sup>17-21</sup>; mostrando también una mayor tasa de las ITS, sobre todo bacterianas<sup>20, 22-25</sup>.

En relación con la sífilis, hacia el año 2000 ya se describió la asociación entre sífilis precoz y el uso de internet, objetivándose que aproximadamente un tercio de los pacientes diagnosticados de sífilis habían contactado con sus parejas por esta vía<sup>22, 26</sup>.

### 1.1.2 Uso de Drogas

Desde hace tiempo se ha descrito la relación entre el uso de drogas, las conductas de riesgo y la adquisición o transmisión de las ITS, ya que este consumo provoca un aumento del deseo sexual, alterando la capacidad para la toma de decisiones relacionadas con el sexo seguro, predisponiendo al sexo no protegido y/o haciendo la mucosa anal más susceptible al VIH y otras ITS<sup>27, 28</sup>.

Inicialmente, esta relación se describía con el uso de metanfetaminas y/o alcohol, pero la sociedad y sus usos y costumbres van cambiando y hoy en día el consumo de drogas no se ciñe a una única sustancia, sino que es habitual el policonsumo, mezclando más de 2 o 3 sustancias. En consecuencia, actualmente, además de la metanfetamina, las ITS se han asociado con el consumo de GHB, ketamina, cocaína esnifada y popper<sup>29, 30</sup>. El policonsumo se ha asociado con mayor probabilidad de presentar conductas de alto riesgo<sup>31</sup>, tales como mayor número de contactos esporádicos anónimos, sexo en grupo y mantener relaciones anales sin preservativo<sup>21, 27, 32-34</sup>.

Dentro del policonsumo de drogas se incluye el uso de sildenafilo (Viagra®), observándose que está relacionado con mayor número de contactos, menor uso de preservativo para el sexo anal y con mayor prevalencia de ITS<sup>35, 36</sup>, cuestionando si este aumento se debe al mayor número de contactos, al mayor tiempo de exposición o simplemente es un indicador de conducta de riesgo.

Cuando se estudian específicamente estas asociaciones entre el consumo de drogas y las conductas de riesgo en pacientes con diagnóstico de sífilis precoz, se obtienen resultados similares<sup>37</sup>.

El consumo de drogas, se ha relacionado a su vez con la participación en fiestas sexuales, hecho que se asocia a mayor riesgo de padecer una ITS (incluido la sífilis) ya que se ha demostrado mayor riesgo de tener relaciones anales sin preservativo en los pacientes que participan en este tipo de fiestas<sup>38</sup>.

Como se puede observar, el contexto descrito es muy complejo, ya que todos estos factores (consumo de drogas, sexo anal sin preservativo, contactos anónimos,

sexo en grupo) están interrelacionados y pueden estar interaccionando, sin que se pueda objetivar si son realmente la causa directa de la infección o un indicador de conducta de riesgo<sup>29</sup>.

### 1.1.3 Medidas preventivas seroadaptativas

Las medidas seroadaptativas, como son el *serosorting* (tener relaciones anales desprotegidas con personas del mismo seroestatus de VIH) y el *seroposition* (en parejas serodiscordantes la persona seropositiva es receptiva y la seronegativa insertiva) son medidas que adoptan los HSH para disminuir el riesgo de adquisición del VIH<sup>39</sup>. Estas medidas seroadaptativas han demostrado la disminución de riesgo de la adquisición del VIH en comparación con los que no utilizan preservativo<sup>40-44</sup>. En contra, otros estudios sugieren que estas prácticas pueden implicar un aumento del riesgo de la adquisición del VIH, ya que en ocasiones se presupone la seroconcordancia, cuando no se ha hablado o no hay una prueba realizada en los últimos 12 meses<sup>45-49</sup>. Por eso, la eficacia del *serosorting* está relacionada con la frecuencia con la que se realiza el test del VIH<sup>50, 51</sup>, si se habla abiertamente del tema<sup>45, 52</sup>, y está inversamente relacionada con el consumo de drogas<sup>53-55</sup>.

Pero a pesar de haber demostrado la disminución del riesgo de la adquisición del VIH, no son medidas que disminuyan el riesgo adquisición de otras ITS, sobre todo las infecciones bacterianas, habiendo estudios que demuestran el aumento de las ITS, incluida la sífilis, en los pacientes que practican *serosorting*<sup>39, 45-46, 56-59</sup>. En consecuencia se sugiere que esta práctica puede ser una de las razones para explicar el aumento de las ITS sin que se haya observado un aumento del VIH.

### 1.1.4 Uso de TAR

El uso de tratamiento antirretroviral (TAR) en pacientes VIH positivos no sólo ha tenido efectos beneficiosos en la salud de la persona afectada, sino que también ha influido en la transmisión, ya que se ha demostrado que la posibilidad de transmisión disminuye sobre todo cuando la carga viral en sangre es indetectable (y en consecuencia en los fluidos genitales)<sup>60</sup>. Pero, paradójicamente, su uso se ha descrito como posible causa del incrementado de las conductas de riesgo (sexo anal desprotegido) observado en los últimos años, ya que los pacientes VIH negativos pueden estar menos preocupados por contraer el VIH y los pacientes VIH positivos pueden estar menos preocupados por la posibilidad de transmitirlo. En este sentido, se han realizado estudios sobre el uso del preservativo en el contexto del uso del TAR, objetivándose una disminución del uso del preservativo (del 70% al 54%) y un aumento de número de contactos (del 24% al 45%) describiéndose en el mismo periodo de tiempo un aumento de casos diagnosticados de gonorrea<sup>61</sup>. Otros estudios han asociado la disminución del uso del preservativo con la creencia que el TAR disminuye la posibilidad de transmisión, más que con el hecho de estar en TAR o tener una carga viral indetectable en sangre<sup>62, 63</sup>.

## 1.2 Clínica

Tras la infección, a las 3-4 semanas del contagio, suele aparecer el chancro sifilítico, una lesión ulcerada única indurada con base limpia de alrededor de uno o dos centímetros de diámetro, no dolorosa, que habitualmente va acompañado de adenopatía inguinal. En ocasiones las lesiones pueden ser múltiples. La localización más frecuente es la unión balanoprepucial en los hombres y en labios mayores o cérvix en mujeres. Además, pueden aparecer lesiones en boca, en recto y en ano donde, al tratarse de una lesión no dolorosa, puede pasar desapercibida.

Otras posibles presentaciones del chancro sifilítico, que son atípicas y menos frecuentes, son lesiones similares al liquen plano o al herpes genital (tanto en el número como en que pueden ser dolorosas)<sup>64</sup>. Una manifestación de sífilis primaria atípica es la balanitis de Follmann, descrita como una balanitis erosiva, donde se observa el glande eritematoso brillante con lesiones erosivas y exudativas, acompañado de adenopatía inguinal<sup>65</sup>. Si el paciente no recibe tratamiento, las lesiones pueden curar espontáneamente en 3-6 semanas, evolucionando a la fase secundaria.

La clínica del secundarismo sifilítico es el resultado de la diseminación hematógena de la sífilis, pudiéndose afectar diferentes órganos y presentarse de formas muy diversas. La presentación más frecuente y típica suele ser la afectación cutánea<sup>66</sup>. Inicialmente se presenta como un rash macular evanescente; tras varios días aparece una erupción papular simétrica que afecta a palmas y plantas. Las lesiones papulosas suelen ser rojizas o marronáceas de 0.5-2 centímetros de diámetro. Generalmente son escamosas, aunque también pueden ser lisas, foliculares y más raramente pustulosas.

También pueden aparecer lesiones en mucosas y zonas húmedas, denominadas condilomas planos, que son lesiones más largas, sobrelevadas, blanquecinas o de color grisáceo<sup>67</sup>. En la cavidad oral, en la lengua, pueden aparecer zonas depapiladas, denominándose lengua en prado segado<sup>68</sup>. Otro signo característico de la sífilis, aunque menos frecuente, es la alopecia apolillada<sup>69</sup>.

Aunque la presentación cutánea es la más frecuente, el secundarismo sifilítico se puede manifestar de diversas maneras, motivo por el cual se conoce como “la gran simuladora”. Entre ellas están las manifestaciones sistémicas como astenia, anorexia, pérdida de peso, mialgias y fiebre. Puede dar adenopatías generalizadas. Otra presentación clínica habitual es la odinofagia, pudiéndose afectar en raras ocasiones las cuerdas vocales. Excepcionalmente los pacientes pueden presentar artritis y periostitis, sin que sea necesario realizar ninguna prueba complementaria para su diagnóstico. En la analítica se puede observar un aumento de las transaminasas por hepatitis subclínica y, aunque no sea frecuente, puede dar glomerulonefritis<sup>70</sup>.

Coincidiendo con las lesiones cutáneas o como único síntoma aislado, los paciente pueden presentar una neurosífilis precoz, habitualmente manifestada como una meningitis aséptica (cefalea con rigidez de nuca, nauseas y vómitos) o afectación de los pares craneales. La afectación ocular por sífilis (presentada como uveítis o retinitis) o la afectación auditiva (con disminución progresiva o brusca de la audición) se consideran como neurosífilis<sup>71</sup>.

La presentación clínica puede estar influenciada por la coinfección con el VIH y/o con el antecedente de sífilis.

### 1.2.1 Clínica en pacientes con VIH

La interrelación entre el VIH y la sífilis es bien conocida. Biológicamente, la sífilis aumenta la posibilidad de adquisición del VIH y los pacientes VIH positivos con sífilis tienen mayor riesgo de transmisión<sup>72</sup>. Entre el 20-50% de los HSH diagnosticados de sífilis están coinfectados con el VIH<sup>8, 73, 74</sup> y el 10% de los pacientes con sífilis adquiere el VIH en los siguientes 5 años del diagnóstico, siendo la sífilis un predictor de posible infección de VIH<sup>75-77</sup>, además de tener mayor riesgo de reinfección de sífilis<sup>75</sup>.

Respecto a los factores de riesgo, los pacientes VIH positivos comparados con los pacientes VIH negativos tienen más frecuentemente antecedente de sífilis y de herpes, y se han descrito conductas de mayor riesgo, entre las que se encuentra el consumo de drogas por vía parenteral (*slaming*)<sup>78</sup>.

Clínicamente, el secundarismo sifilítico es más frecuente en pacientes VIH positivos<sup>79</sup>. Cuando se presenta como sífilis primaria, los chancros son más profundos y más anchos y pueden ser múltiples<sup>78</sup>. En estudios posteriores no se confirma esta diferencia, observándose que tanto la presentación clínica como el tiempo de curación es similar en pacientes VIH positivos y negativos<sup>80</sup>. Además, se ha descrito que en pacientes VIH positivos es más frecuente que se solapen la fase primaria y la secundaria, persistiendo el chancro junto con la clínica del secundarismo sifilítico<sup>79</sup>. Aunque el secundarismo sifilítico sigue siendo el estadio más frecuente en los pacientes VIH positivos, la introducción de cribados periódicos en los controles de VIH, ha aumentado la proporción de diagnósticos de sífilis latente precoz<sup>81-85</sup>. Otra peculiaridad que se ha descrito en los pacientes VIH positivos es la disociación entre los títulos de las pruebas no treponémicas con la clínica, describiéndose casos de secundarismo sifilítico o neurosífilis con RPR negativos<sup>86</sup>, aunque en otros estudios no se han observado diferencias significativas<sup>80</sup>. Los títulos de las pruebas no treponémicas son superiores en pacientes VIH positivos, objetivándose una evolución más lenta de los mismos tras el tratamiento<sup>87</sup> o mayor posibilidad de fracaso serológico<sup>88</sup>.

## 1.2.2 Clínica en pacientes con antecedente de sífilis

Durante la década 2003-2013, se ha visto un aumento progresivo de la reinfecciones de sífilis, representando que un 15-20% de los nuevos diagnósticos tenían antecedente de sífilis<sup>89, 90</sup>.

En múltiples estudios se ha descrito el VIH como factor de riesgo para presentar un nuevo episodio de sífilis, con una OR que varía del 1.15 al 5<sup>76, 89, 91-93</sup>, aunque se puede interpretar como un factor de confusión que puede estar indicando mayor conducta de riesgo.

Por eso, al estudiar más concretamente los factores de riesgo que pueden estar relacionados con la reinfección, se ha asociado al uso de internet, consumo de drogas (como la metanfetamina), mantener relaciones en locales como saunas o clubs, no utilizar preservativo, mayor número de contactos o sexo anónimo y/o antecedente de otras ITS<sup>91-94</sup>. Al realizar el estudio multivariante, en todos ellos se asocia con el VIH, y únicamente en un estudio se asocia a historia previa de NG/CT<sup>93</sup> o tener más de 10 contactos en los últimos meses<sup>92</sup>.

Según diferentes estudios no hay variación en el estadio, aunque según *Brewer et al.*<sup>89</sup> es más probable presentar el mismo estadio con el que se presentó en el primer episodio. En la presentación clínica, la reinfección se considera menos sintomática<sup>95</sup> y suele ser más probable que se presente como secundarismo<sup>89</sup>. Cuando se presenta como sífilis primaria es más probable que lo haga con múltiples úlceras, pero de menor tamaño<sup>80</sup>.

Además de la presentación clínica, el hecho de haber tenido un episodio previo de sífilis influye en las serologías y en la evolución, presentando títulos del RPR superiores con una disminución del RPR más lenta<sup>96</sup>; aunque en un estudio sobre los predictores de curación de sífilis la historia previa de sífilis no parece que esté asociada<sup>97</sup>, pudiéndose explicar que, aunque los títulos sean superiores y la evolución más lenta, no influye en la curación.

## 1.3 Tratamiento

Durante más de medio siglo el tratamiento de elección de la sífilis ha sido la penicilina. En el caso de la sífilis precoz el tratamiento de elección es la penicilina benzatina 2.400.000 UI i.m, tanto en pacientes VIH positivos como negativos.

En los alérgicos a la penicilina el tratamiento de elección es la doxiciclina 100 cada 12 horas durante 2 semanas<sup>98-101</sup>. Diferentes estudios (la mayoría de ellos retrospectivos) han demostrado la eficacia de la doxiciclina como tratamiento de la sífilis precoz<sup>102</sup>, sin que se hayan objetivado diferencias significativas en el fracaso serológico en estudios comparativos entre penicilina y doxiciclina<sup>103,104</sup>, independientemente del seroestatus de VIH.



En estudios realizados en la era pre-TAR se sugería que los pacientes VIH positivos tenían mayor riesgo de evolución a neurosífilis y en menor tiempo<sup>102, 105, 106</sup>. Otros estudios han asociado los CD4 bajos con menor respuesta serológica y posible fracaso terapéutico<sup>106, 107</sup>. Basándose en estos estudios, algunos expertos han aconsejado durante años la administración de 3 dosis de penicilina benzatina semanal en pacientes VIH positivos<sup>105</sup>. Estudios posteriores en los que se ha comparado pacientes tratados con una única dosis con pacientes tratados con 3 dosis no se observaron diferencias en la respuesta<sup>108, 109</sup>.

Estudios randomizados demostraron que la azitromicina es un tratamiento efectivo para la sífilis precoz<sup>110, 111</sup>. Pero la descripción de fracasos terapéuticos y la detección de resistencias secundarias a la mutación en el 23s del rRNA<sup>112</sup> ha hecho que se excluya de las recomendaciones rutinarias del tratamiento de la sífilis.

### 1.3.1 Reacción de Jarisch-Herxheimer

La reacción de Jarisch-Herxheimer relacionada con el tratamiento de la sífilis fue descrita inicialmente por Adolf Jarisch en 1895 que describió el empeoramiento de las lesiones cutáneas después del tratamiento con mercurio<sup>113</sup>. Posteriormente Karl Herxheimer describió en ese mismo contexto una reacción similar acompañada de síndrome febril y sudoración. La reacción de J-H es una reacción de endotoxina-like producida por la muerte del microorganismo durante el tratamiento, aunque aún no hay claridad total respecto a la causa. Ya en 1951 se describía que la destrucción de la bacteria era esencial para poner en marcha la cascada, pero parecía que la destrucción en sí misma no era suficiente para explicar la reacción, ya que si fuese así, debería depender de la cantidad de treponemas que había en el momento del tratamiento y de la cantidad de bacteria destruida y se observaba que en la sífilis primaria la reacción era más frecuente que en la secundaria siendo la carga bacteriana mayor en esta última. Además, se observaba que con pequeñas dosis de penicilina también ocurría la reacción. Por eso deducían que estaba relacionado con un proceso de hipersensibilidad. Para su mejor estudio, se realizaron biopsias cutáneas mientras se daba la reacción, observándose cambios inflamatorios agudos a las 4-6h del tratamiento, describiendo una congestión de capilares y vénulas, con presencia de PMN que pasaban al tejido subendotelial provocando edema. El proceso disminuía a las 14-18 horas, remplazándose los PMN por los monocitos y normalizándose a las 72h<sup>114</sup>.

En 1967, al observar que la incidencia disminuía cuando aumentaba el tiempo de infección, se sugirió que probablemente para darse la reacción era necesario que hubiese una carga bacteriana mínima y se planteó el uso de corticoides para paliar la reacción, ya que se describía empeoramiento de la clínica debido a la reacción de J-H, sobre todo la clínica de neurosífilis que tenía consecuencias importantes<sup>115</sup>.

Hoy en día se cree que después del tratamiento las espiroquetas son más susceptibles a la fagocitosis por los PMN, manifestando antígenos donde los anticuerpos (Ac) y el complemento se pueden unir y activar la cascada inflamatoria. Además, se ha

demostrado que tras el tratamiento las lipoproteínas estimulan los macrófagos que a su vez producen TNF alpha de forma transitoria (que aumentan drásticamente a las 2-4h del tratamiento) deduciendo que las causas de la inflamación son multifactoriales<sup>116</sup>.

La reacción de J-H se presenta como un síndrome febril acompañado de escalofríos, empeoramiento de las lesiones cutáneas, cefalea, hipotensión, taquicardia, hiperventilación, *flusing* y mialgias tras el tratamiento con penicilina, que se normaliza aproximadamente a las 24 h. La incidencia y el estadio en que más frecuentemente se presenta varían en la historia. En el siglo XX la incidencia era del 40 al 60% de los pacientes con sífilis precoz, afectando sobre todo a los pacientes con sífilis primaria seropositiva (95%), primaria seronegativa (55%) y en secundarismo tardío (32%)<sup>115-114, 117</sup>. En pacientes con neurosífilis la incidencia variaba entre el 64 y 79%<sup>114</sup>. En los estudios más recientes la incidencia de la reacción de J-H en sífilis precoz varía del 9 al 31%, siendo más frecuente que se describa en el secundarismo sífilítico<sup>118, 119</sup>. Se han estudiado posibles factores relacionados con la reacción, describiéndose únicamente la presencia de títulos superiores del RPR<sup>118</sup>. En relación al tratamiento, parece que la reacción es menos probable si se trata con azitromicina<sup>118</sup> o con doxiciclina<sup>120</sup>, por el efecto inmunomodulador y bacteriostático que tienen dichos antibióticos, respectivamente.

## 1.4 Diagnóstico, evolución serológica y tipificación

### 1.4.1 Diagnóstico

Para el diagnóstico de la sífilis se utilizan diferentes pruebas, test de diagnóstico directo como pruebas serológicas.

Los **métodos del diagnóstico directo** se basan en el aislamiento de la bacteria en la muestra de lesiones, sobre todo de sífilis primaria, pudiendo realizar un campo oscuro, donde se observa el movimiento característico de la bacteria o mediante técnicas de PCR, que tienen como diana el gen que codifica para la lipoproteína inmunogénica de membrana de 47 KDa(Tpp47).

Las **pruebas serológicas** pueden ser treponémicas o no treponémicas (reagínicas). Las pruebas treponémicas son Ac específicos contra el *T. pallidum*, que informan si el paciente ha estado en contacto con el treponema. Las pruebas reagínicas, se basan en antígenos compuestos de cardiolipina, lecitina y colesterol y sirven para evaluar la actividad de la infección, la eficacia del tratamiento y/o la posibilidad de reinfección.

## 1.4.2 Evolución

No hay un test de curación de la sífilis que sea definitivo. La evolución correcta se define como la desaparición de síntomas y la disminución de los títulos de los anticuerpos no treponémicos en dos diluciones. Para ello se aconseja realizar controles serológicos, variando la frecuencia según el seroestatus de VIH. En los pacientes VIH-negativos se aconseja realizar controles a los 6 y 12 meses y en los pacientes VIH positivos al mes, 3, 6, 9, y 12 meses<sup>98</sup>.

Habitualmente, en pacientes con títulos de RPR bajos, a los casos en los que no se observa la disminución de dos o más diluciones se les denomina serofast<sup>100</sup>, aunque otros, además de esta circunstancia, definen como serofast cuando no se observa una negativización de los Ac no treponémicos<sup>99</sup>.

El estado de serofast puede representar diferentes fenómenos, como la persistencia de niveles bajos de *T. pallidum*, variabilidad en la respuesta inmune a la infección y daño tisular en contexto de inflamación no debida a la sífilis. Según diferentes estudios, entre un 15% y un 41% de los casos de sífilis puede tener serofast, aunque depende sobre todo del estadio de la sífilis, los títulos previos al tratamiento y el tiempo transcurrido hasta el control<sup>102</sup>.

Hay diferentes factores que influyen en la evolución del RPR y/o fracaso serológico. Hay varios estudios que asocian la edad como factor que influye en la respuesta serológica, obteniendo mejor respuesta en los menores 30-35 años y peor respuesta en edad avanzada, probablemente asociada a la alteración de la inmunidad debido a la edad<sup>88</sup>; aunque otros estudios no demuestran dicha asociación<sup>104, 121-122</sup>.

Ser mujer se ha asociado en diferentes estudios a peor respuesta en la evolución del RPR<sup>88, 123</sup>. En dos estudios se ha relacionado el número de contactos con la evolución del RPR, siendo la bajada menos evidente cuando hay más de 5 contactos respecto a los que tienen 1 contacto sexual<sup>97, 121</sup>. Cuando se ha estudiado si el hecho de haber tenido un episodio previo de sífilis influye en la evolución del RPR, no se han obtenido resultados estadísticamente significativos, concluyendo que el antecedente de sífilis no influye en la respuesta<sup>97, 124</sup>. En pacientes VIH positivos se han descrito entre un 6.9% y un 22.4% de fracasos serológicos con penicilina benzatina, sobre todo si presentan sífilis latente tardía<sup>87, 125</sup>, aunque en otros estudios no se han observado diferencias en la evolución en los pacientes VIH positivos respecto a los negativos, concluyendo que la respuesta serológica es independiente del VIH<sup>109, 121, 124</sup>.

En otros estudios se ha demostrado que los títulos del RPR bajan más lentamente en pacientes VIH positivos<sup>87, 123-124</sup>. Este hecho puede ocasionar que según cuando se valore la curación (por ejemplo, a los 6 meses del tratamiento), se haya interpretado como fracaso serológico. Dentro de los pacientes VIH positivos, sí se ha observado diferencias entre pacientes con TAR o sin TAR, siendo la evolución más rápida en los pacientes que están en tratamiento<sup>88, 123</sup>, probablemente relacionado con el hecho que al estar en tratamiento tengan un mayor número de CD4+. En varios

estudios se ha objetivado que los pacientes que presentaban CD4+ superiores tienen una mejor respuesta, independientemente del tratamiento<sup>108</sup>. Así, los CD4+ bajos se han relacionado con el retraso de la respuesta serológica y con un aumento de riesgo de fracaso terapéutico. En estudios más actuales, no se observan diferencias significativas en pacientes VIH positivos, lo que nos hace pensar que el TAR puede disminuir la posibilidad de fracaso serológico y terapéutico.

En varios estudios se ha descrito mayor tasa de curación en pacientes con títulos de Ac no treponémicos superiores o iguales a 1/64. En pacientes con títulos inferiores de RPR la curación varía según el estadio, presentando una mayor tasa de curación los pacientes con sífilis primaria respecto a secundaria o latente precoz<sup>97, 121-122</sup>.

### 1.4.3 Tipificación

Para la tipificación del *T. pallidum* la técnica más utilizada hasta ahora, es el Enhanced CDC Typing (ECDCT)<sup>126</sup> que se basa en la determinación de la repetición de 60 pares de bases en el gen *arp*, en el polimorfismo del gen *tpr* mediante la técnica “restriction fragment length polymorphism (RFLP)” y en el análisis de la variabilidad genética dentro de la región 84 bp del *tp0548*.

En 1998 se realizó por primera vez la tipificación del *T. pallidum*, describiendo diferentes subtipos de *T. pallidum* dependiendo de la determinación de dos genes, el *arp* y el *tpr*<sup>127</sup>. El gen de *arp* se denominó con números, detectándose 12 subtipos de *arp*: 7,9,10,11,12,13,14,15,16,19,20 y 21. La *tpr* se denominó con letras identificando 7 subtipos (nominados del a al g). De ahí se determinó que el subtipo que más frecuentemente se aislaba era el *arp* 14 y el *tpr* d<sup>127</sup>. Hacia el año 2002, ante el fracaso terapéutico descrito en pacientes tratados con azitromicina, se añadió la determinación de la mutación del gen 23s rDNA para estudio de resistencias a macrólidos. Se han descrito dos mutaciones que dan resistencia a la azitromicina, 23s A2058G y 23s A2059G, que se han utilizado como otro parámetro más dentro del estudio de epidemiología molecular<sup>128</sup>.

Al determinar las muestras más adecuadas para su estudio, se ha descrito que la biopsia de piel tiene una rentabilidad del 100%<sup>129</sup>. La determinación en las muestras tomadas de las úlceras (tanto de sífilis primaria como secundaria) tienen mayor sensibilidad para la detección del DNA del *T. pallidum* (del 82%) comparado con las muestras de sangre (12-38%) disminuyéndose esta última a 4-6% si se trata de una sífilis latente<sup>130</sup>.

Se han realizado estudios de tipificación del *T. pallidum* en diferentes países presentando una distribución heterogénea, con variación geográfica, siendo los subtipos más frecuentes el 14d, 14f, 14a y 13d<sup>131</sup>. Por ejemplo, en Arizona se realizó la tipificación de 112 casos, describiéndose como el más frecuente el 14f, seguido del 12a y 12f<sup>132</sup>. En Lisboa, entre 2003 y 2005, el subtipo más frecuente fue el 14a seguido del 14f<sup>129</sup>. En Dinamarca, fueron el 14d/g y el 14d/f, sugiriendo que el 14d/g podría ser el tipo más virulento o el más transmisible<sup>133</sup>.

Ante los diferentes tipos de *T. pallidum* se ha hipotetizado si hay alguno que tenga más capacidad neuroinvasiva que los demás. Intentando dar respuesta a esta hipótesis, en estudios realizados en conejos se observó que los tipos 14a/a, 14e/b y 14d/f tenían mayor capacidad neuroinvasiva. Al realizar la tipificación en pacientes diagnosticados con neurosífilis se describió que presentaban con mayor frecuencia el 14d/f, aunque al tener un número pequeño no se pudo demostrar la relación<sup>126</sup>.

En el año 2015, ante el aumento de casos de afectación ocular por sífilis, se realizó la tipificación de las muestras de dichos casos, para poder determinar si realmente circulaba un tipo que tuviese mayor tropismo para la afectación ocular. Se describieron 5 tipos diferentes, sin poder determinar claramente un único tipo que estuviese relacionado, aunque se detectó un tipo poco frecuente en un pequeño cluster/subgrupo<sup>134</sup>.

# HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### 2.1 Hipótesis

Desde su reemergencia en el año 2000, la sífilis continúa en fase epidémica a consecuencia de un patrón establecido de conductas sexuales de riesgo, sobre todo dentro de los grupos nucleares, sin que haya cambios en la presentación clínica ni diferencias en la misma según el VIH o sífilis previa.

### 2.2 Objetivo principal

Describir la epidemiología, los factores de riesgo y la presentación clínica de los pacientes diagnosticados de sífilis precoz durante el periodo 2003-2013 de manera retrospectiva y durante el año 2015 de manera prospectiva en la Unidad de ITS de Vall d'Hebron-Drassanes.

### 2.3 Objetivos secundarios

1. Comparar las diferencias de características epidemiológicas, conductuales, clínicas y microbiológicas entre pacientes VIH positivos y VIH negativos y entre los pacientes con y sin antecedente de sífilis en el periodo 2003-2015
2. Comparar los factores de riesgo asociados al diagnóstico de sífilis en pacientes que han estado en contacto con la sífilis.
3. Comparar los diferentes tipos de cepas del *T. pallidum* según conducta, presentación clínica y presencia de la reacción de J-H.
4. Analizar la evolución serológica según diferentes factores, sobre todo el VIH.





# ARTÍCULOS




## RESEARCH ARTICLE

## Open Access

# Early syphilis: risk factors and clinical manifestations focusing on HIV-positive patients



Maidar Arando<sup>1,2\*</sup> , Candela Fernandez-Naval<sup>3,4</sup>, Miriam Mota-Foix<sup>5</sup>, Desi Martinez<sup>1</sup>, Pere Armengol<sup>1</sup>, Maria Jesús Barberá<sup>1</sup>, Juliana Esperalba<sup>6</sup> and Martí Vall-Mayans<sup>1</sup>

## Abstract

**Background:** Since 2000, substantial increases in syphilis in men who have sex with men (MSM) have been reported in many cities. Condomless anal sex (CAS) is one of the factors, along with drugs for sex and sex in group. This study identified factors and clinical manifestations as well as *Treponema pallidum* (*T.pallidum*) strains that could be related to early syphilis in Barcelona.

**Methods:** This prospective study was conducted in a sexually transmitted infections unit in 2015. Epidemiological, behavioral, clinical and microbiological variables were collected in a structured form. Univariate and multivariate statistical analyses were performed focusing on HIV-positive patients.

**Results:** Overall, 274 cases were classified as having early syphilis (27.5% primary, 51.3% secondary, and 21.2% early latent syphilis). In all, 94% of participants were MSM and 36.3% were HIV-positive. The median number of sexual contacts in the last 12 months was 10; 72.5% practiced CAS, 50.6% had sex in group, and 54.7% consumed drugs. HIV-positive cases had more anonymous sex contacts ( $p = 0.041$ ), CAS ( $p = 0.002$ ), sex in group ( $p < 0.001$ ) and drugs for sex ( $p < 0.001$ ). In the multivariate analysis, previous syphilis (adjusted odds ratio [aOR] 4.81 [2.88–8.15]), previous *Neisseria gonorrhoeae* infection (aOR 3.8 [2.28–6.43]), and serosorting (aOR 20.4 [7.99–60.96]) were associated with having syphilis. Clinically, multiple chancres were present in 31% of cases with no differences on serostatus, but anal chancre was most common in HIV-positive patients ( $p = 0.049$ ). Molecular typing did not conclusively explain clinical presentation in relation to specific *T.pallidum* strains.

**Conclusion:** Control of syphilis remains a challenge. Similar to prior studies, HIV-positive patients were found to engage more often in sexual behaviors associated with syphilis than HIV-negative patients. Clinical manifestations were rather similar in both groups, although anal chancre was most common in HIV-positive patients. Various strain types of syphilis were found, but no clinical associations were identified.

**Keywords:** Syphilis, Men who have sex with men, Condomless anal sex, HIV

## Background

Since 2000, substantial increases in cases of early syphilis have been reported in metropolitan areas of Western countries. These increases have been described particularly among men who have sex with men (MSM). In

Europe, there were 28,701 cases of early syphilis reported in 2015, yielding a rate of 6.0 per 100,000 inhabitants [1]. Similarly, an increase has been described in our setting in Catalonia (Spain): in 2014, the rate of early syphilis was 12.4 per 100,000 inhabitants, a 231% increase over the figures for 2005 observed mainly in MSM [2].

One of the most important factors affecting syphilis transmission is the practice of condomless anal sex (CAS) [3]. Other factors, such as drug consumption, internet use for sexual contacts, and sex in group have

\* Correspondence: [marando@vhebron.net](mailto:marando@vhebron.net)

<sup>1</sup>STI Unit Vall d'Hebron-Drassanes, Infectious Diseases Department, Hospital Vall d'Hebron, Av Drassanes 17-21 STI Unit Vall d'Hebron-Drassanes, Barcelona, Spain

<sup>2</sup>Medicine Department, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



also been reported [4]. In some studies, these risk factors are directly related to syphilis, whereas, other studies have found, indirect links with CAS [5, 6]. HIV coinfection has been demonstrated to be strongly associated with syphilis [3, 7]. Clinically, some differences have been described between HIV-positive and HIV-negative patients, for instance, in atypical manifestations, such as multiple chancres in primary syphilis [8] or the persistence of chancres in secondary syphilis [9] in HIV-positive patients.

Molecular typing of *Treponema pallidum* subspecies *pallidum* (*T. pallidum*) has been used for different purposes [10–12]. Epidemiologically, use of the technique has identified a wide distribution of strain types depending on geographic location, with 14d/g being the most common in Europe [13, 14]. Some strains have been associated with clinical outcomes such as neurosyphilis in rabbits, although this has not been shown in humans [10].

The aim of this study was to provide updated information on syphilis in Barcelona by identifying factors associated with early syphilis and occurrence of these factors, focusing on HIV-positive patients. An additional aim was to describe the clinical characteristics of syphilis, exploring the role of specific strain types of *T. pallidum*. Altogether, the study was intended to gain an overview of the syphilis epidemic that affects MSM in particular.

## Methods

This prospective study was conducted in the Sexually Transmitted Infections Unit Vall d'Hebron-Drassanes in Barcelona, Spain (STIUVD). The STIUVD is the main referral sexually transmitted infections (STIs) in Catalonia and is located in the downtown area of Barcelona. It provides care to patients for a total of 25000 visits per year (60% MSM) and reported around 50% of all syphilis cases seen in Barcelona during the study period.

All patients aged 18 years or older with early syphilis who came between 15 January and 15 October 15, 2015 were eligible to participate in the study. Syphilis diagnosis and management were based on the European syphilis guidelines [15]. Primary syphilis was defined as a typical ulcer (chancre) and/or a positive test using dark-field microscopy or as polymerase chain reaction (PCR) detection of *T. pallidum* and/or a positive serological test for syphilis. Secondary syphilis was defined based on typical clinical symptoms with positive treponemal and non-treponemal tests. Early latent syphilis was defined as positive serological treponemal and non-treponemal tests with no clinical evidence of infection, with a previous negative syphilis serology, or a four-fold increase in the titer of a non-

treponemal test (i.e. two dilutions) within the past 12 months. Cured syphilis was defined as a four-fold decline in the titer of a non-treponemal test within 1 year of treatment.

## Behavioral variables

Participants completed a self-administered questionnaire of demographic and sexual behavior information from the previous 12 months. Variables included how they met their partners and practices such as sex in group, drugs for sex, use of condoms, serosorting (sex between partners with same HIV status) and seropositioning (adapting sexual practices according to one's HIV status). The self-administered questionnaire was based on the European MSM Internet Survey (EMIS) [16], which had been previously modified, piloted, and revised. An adapted version of this questionnaire was used for heterosexual participants. Drugs for sex was defined as substance use 2 h before or during intercourse; chemsex was defined as the use of crystal methamphetamine, gammahydroxybutrate (GHB), and/or mephedrone before or during sexual sessions; and poly drug use was defined as the consumption of three or more drugs, excluding alcohol or cannabis. CAS was defined as the absence of systematic use of a condom, even if used occasionally. Clinical and microbiological variables were completed by the attending physicians. Information on pre-exposure prophylaxis against (PrEP) HIV was not collected because it was not readily available at that time.

If patients had more than 1 episode of syphilis during the study period, the epidemiological and behavioral data were analyzed only once. To determine the risk factors for the acquisition of syphilis according to HIV status, HIV-positive patients were defined as patients who knew that they were HIV-positive at syphilis diagnosis, excluding patients whose diagnoses of HIV and syphilis infection coincided. However, in the clinical analysis, the latter (patients with coincident diagnoses) were included in the HIV coinfection group analysis because the clinical manifestations and course of syphilis could be influenced by HIV.

## Microbiological tests

All patients were tested for syphilis following a reverse algorithm sequence screening algorithm. Initial screening consisted of a specific test for antibodies against *T. pallidum* with any positive results a subsequently confirmed by a non-treponemal test and another treponemal test. The tests used were the treponemal enzyme immunoassay (EIA, Siemens Healthcare Diagnostics, Germany), rapid plasma regain (RPR) test (Biokit, Spain), *T. pallidum* particle hemagglutination assay (TPHA, Biokit, Spain), and indirect immunofluorescence assay

(FTA-abs, BioMérieux, France). Direct diagnoses were made using dark-field microscopy or in-house PCR for *T. pallidum* [17]. A swab was taken in the case of ulcer, with a second swab taken if there were lesions in more than one site. For typing purposes an extra swab was taken. Treponemal DNA was detected by means of a diagnostic real-time PCR (qPCR) and molecular typing was performed by the Enhanced CDC Typing, analyzing the *arp*, *tpr* and *tp0548* genes. This typing is based on three regions of *T. pallidum*-2 first described in 1998 by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [18] and extended with *tp058* in 2010 by Marra et al. [10] Participants were offered screening for *N. gonorrhoeae* (NG), *C. trachomatis* (CT) and HIV, as well as hepatitis C virus (HCV) in MSM.

### Statistical analysis

Categorical variables were expressed as percentages and comparisons were made using the chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate. The strength of the association was measured as the odds ratio (OR) with 95% confidence intervals (95% CI). Continuous variables were expressed as the mean (+/- SD) or median and interquartile range [IQR]. Comparisons were performed using a Student t test, Mann-Whitney U test, ANOVA, or Kruskal-Wallis test with 95% CI if there were more than two groups. Variables identified as clinically significant at the univariate level ( $p < 0.01$ ) were tested in a final regression model using the Akaike information criterion (AIC). The "R" program (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria), version 3.3.1, was used for all analyses.

Ethical approval was granted by the Hospital Vall d'Hebron Ethics Committee (PR(AG)297/2014) and all patients provided written informed consent obtained by the attending physician.

### Results

Among patients diagnosed with early syphilis during the study period, 33 patients declined to participate while another 3 were < 18 years old. In total, 270 patients with 274 episodes (4 patients had 2 episodes during this period) were included. In terms of episodes, 76 (27.7%) were primary syphilis, 140 (51.1%) were secondary syphilis and 58 (21.2%) were early latent syphilis. Most patients (257 [95%]) were MSM including bisexuals; there were 2 (0.75%) women and 11 (4.0%) heterosexual men. The median age was 36 [30–44] years, 60.5% were autochthonous, 65.0% had university-level education, 73.5% were employed, and 7.0% were students. A total of 95 (36.0%) patients knew they were HIV-positive at the time of syphilis diagnosis. Four patients had never undergone an HIV test (these patients were excluded from the comparative study). In HIV-positive patients,

the median CD4 count was 653 cells/ $\mu$ l [517–810] and 85 (89.5%) were on antiretroviral therapy (ART). Among all patients, 42.8% (110) had a previous history of syphilis.

A total of 266 patients completed the questionnaire answering more than 85% of the questions (2 cases were excluded from the behavioral analysis due to incompleteness). Overall, in the past 12 months, the median number of contacts was 10 and CAS was practiced in 72.5% of cases. Half (50.6%) of them engaged in sex in group and 54.7% used drugs for sex- 25.0% practiced chemsex and 22.6% engaged in poly drug use. Two-thirds of patients searched for sexual partners through apps and 34.5% through the internet (Table 1).

Clinically, in primary syphilis, genital chancre was the most common manifestation in 73.7% (56/76) of cases followed by anal chancre in 22.4% (17/76). Others locations (such as oral or urethral) were uncommon, less than 4% (3/76). All (except 2 cases) were confirmed by positive dark-field microscopy or PCR positive for *T. pallidum*. Oral chancre was found in 2 patients. Notably, 31.1% had more than one chancre and 2 patients had genital and anal chancres simultaneously. Coexistent chancres in secondary syphilis were observed in 38 (28.5%) of patients. The most frequent secondary lesions were syphilides in the genital area (70.7%) and skin rash (62.1%) affecting the soles (45.0%) more often than the palms of the hands (40.7%). The most common systemic manifestations were asthenia (27.1%), sore throat (22.1%), lymph node enlargement (10.7%), and malaise (10.7%) (Table 2).

The median RPR titre at diagnosis was 1/32 [1/8; 1/64]. Among patients offered STI screening, 257 (94.0%) of them received NG and CT / *lymphogranuloma venereum* tests, with a prevalence of 9.3 and 16.0%, respectively. HIV was tested in 148 patients with 8.8% (13/148) being newly diagnosed while 5 (2.7%) of 189 patients tested positive for HCV (Table 3).

The majority of patients were treated with benzathine penicillin G 2.4 million units IM as a single dose (93.0%) and 14 (5.2%) were treated with oral doxycycline 100 mg twice daily for 14 days. About a year after treatment, a four-fold decrease in the non-treponemal test titre was observed in all but 14 patients (2 patients were reinfected, 1 had a serological failure and 11 were missing). Five patients became HIV-positive and 4 new cases of HCV occurred during the first year after syphilis diagnosis. Furthermore, 14 new syphilis reinfection cases occurred, 5 of them in HIV-positive patients.

Molecular typing was performed in 78 anogenital ulcers samples (16 samples could be typed only partially): 55 were from genital ulcers and 23 from anal ulcers. A high variety of strains was found making clinical associations unreliable. The strain type distribution (compared

**Table 1** Risk factors related to early syphilis, overall and by HIV serostatus. Barcelona 2015

		HIV negative N = 167 % 95%CI	HIV positive N = 95 % 95%CI	ALL N = 266 <sup>a</sup> %	p Value	aOR (95% CI)
Sexual practices and condomless anal sex (CAS)	CAS	104 65.5 (57.4, 72.7)	75 84.3 (75.0, 91.1)	183 72.5	0.002	
	Receptive anal sex	107 67.3 (59.4, 74.5)	77 82.8 (73.5, 89.8)	185 72.3	0.011	
	Receptive CAS	40 39.6 (30.0, 49.8)	46 62.2 (50.1, 73.2)	88 49.7	0.005	
	Number of casual partners	10 [4-5]	10 [5.75-32.8]	10 [4-20]	0.041	
	Number of casual partners with anal sex	5 [2-12]	6.5 [4-21.5]	6 [2-15]	0.039	
	Number of casual partners with CAS	1 [0-2.25]	3 [1-7]	1 [0-4]	0.001	
	Sexual risk behaviors	Serosorting	4 3 (0.8, 7.6)	28 43.1 (30.8, 55.9)	32 16	< 0.001
Seroposition		10 8.4 (4.1, 14.9)	15 25.4 (14.9, 38.4)	25 13.8	0.004	
Contact through App		99 61 (53.1, 68.6)	65 70.7 (60.2, 79.7)	166 64.3	0.164	
Contact through internet		55 34 (26.7, 41.8)	34 37 (27.1, 47.6)	89 34.5	0.729	
Club sex		27 16.7 (11.2, 23.3)	27 29.3 (20.3, 39.7)	54 20.9	0.027	
Sauna		33 20.4 (14.4, 27.4)	17 18.5 (11.1, 27.9)	50 19.5	0.841	
Fisting		28 18.1 (12.3, 25.0)	21 25.6 (16.6, 36.4)	50 20.7	0.232	
Sex in group		66 41.8 (34.0, 49.8)	59 69.4 (58.4, 78.9)	125 50.6	< 0.001	
Toys		53 33.3 (26.0, 41.2)	39 46.4 (35.4, 57.6)	93 37.7	0.06	

**Table 1** Risk factors related to early syphilis, overall and by HIV serostatus. Barcelona 2015 (Continued)

	HIV negative N = 167 % 95%CI	HIV positive N = 95 % 95%CI	ALL N = 266 <sup>a</sup> % 95%CI	p Value	aOR (95% CI)
Drugs for sex	78 46.7 (38.9, 54.5)	66 71 (60.6, 79.9)	145 54.7	< 0.001	
Cocaine	21 26.4 (17.5, 38.1)	27 41.5 (29.4, 54.4)	49 34	0.096	
Mephedrone	4 5 (1.4, 12.6)	12 18.5 (9.9, 30.0)	16 11	0.024	
GHB	22 28.2 (18.6, 39.5)	35 53.8 (41.0, 66.3)	58 40.3	0.003	
Sildenafil	20 25.6 (16.4, 36.8)	29 44.6 (32.2, 57.4)	49 34	0.028	
Crystal methamphetamine	9 11.5 (5.4, 20.7)	19 29.2 (18.6, 41.8)	28 19.5	0.015	
Poly drug use	27 16 (10.9, 22.6)	34 37 (23.2, 46.2)	61 22.6	0.05	
Chemsex	26 15.5 (10.4, 21.9)	40 42 (32.0, 52.6)	67 25	0.001	

+in italics: median with interquartile range in brackets

<sup>a</sup>four cases with HIV unknown serostatus

by proportions and graphics) between genital and anal chancre was similar, with 14d/g isolated most often in both (12.7% in genital chancre; 30.4% in anal chancre), followed by 14f/g (9.0% in genital chancre; 17.3% in anal chancre). In multiple chancres, 14d/g was also most common (20.0%). One patient with concomitant genital and anal chancres had different types in anal chancre (14f/g) compared with genital chancre (-p/g partial result).

#### Comparative study by HIV status

All HIV-positive patients were MSM. Compared with HIV-negative patients, HIV-positive patients were older (39 [34–44] vs 34[29–43] years,  $p = 0.01$ ), and were more likely to have had previous episodes of NG, CT, and syphilis, as well as HCV coinfection (Table 4). They also had more anonymous contacts in

the past 12 months (87.0% vs 91%) with a median of 10 [5.75–32.8], 3 [1–7] of which were CAS. There was no difference between the group in insertive anal sex; however, HIV-positive patients had more receptive anal sex (82.8% vs. 67.3%;  $p = 0.011$ ) (Table 1). Concerning condom use for anal sex, HIV-positive patients were more likely to practice CAS (84.3%) than HIV-negative patients (65.5%;  $p = 0.002$ ). Remarkably, 43.1% of HIV-positive patients practiced serosorting and 25.4% practiced seropositioning, while HIV-negative patients more frequently had CAS after having been tested for HIV (Table 1). Other risk factors were also more common in HIV-positive patients, such as having sex in group (69.4%), use of toys (46.4%), and drugs for sex (71.0%), mainly involving cocaine, GHB, mephedrone, sildenafil, and crystal methamphetamine. Poly drug use was reported by 34 HIV-positive patients (35.7%) and chemsex by 40 (42.1%). Among HIV-negative



**Table 2** Clinical manifestation of early syphilis. Barcelona 2015

	HIV-negative	HIV-positive <sup>b</sup>	All	P Value
	N = 59 <sup>a</sup>	N = 17	N = 76	
	%	%	%	
Primary syphilis				
Genital chancre	46	10	56	0.129
	78	58.8	73.7	
Anal chancre	10	7	17	0.049
	17	41.2	22.4	
Multiples chancres	17	6	23	0.553
	29.3	37.5	31.1	
Secondary syphilis	N = 75	N = 65	N = 140	
	%	%	%	
Skin eruption	51	36	87	0.174
	68.0	55.4	62.1	
Palm lesion	30	27	57	0.99
	40.0	41.5	40.7	
Sole lesion	36	27	63	0.551
	48.0	41.5	45	
Genital syphilides	54	45	99	0.863
	72.0	69.2	70.7	
Sore throat	16	15	31	0.965
	21.3	23.1	22.1	
Asthenia	18	20	38	0.479
	24.0	30.8	27.1	
Malaise	8	7	15	1
	10.7	10.8	10.7	
Lymph node enlargement	11	4	15	0.1
	14.7	6.15	10.7	

<sup>a</sup>Including 3 other cases with oral and urethral chancres

<sup>b</sup>Including patients diagnosed coinciding with syphilis infection

patients, 27 (16.1%) reported poly drug use ( $p = 0.05$ ), and 26 (15.5%) reported chemsex ( $p = 0.001$ ). Four patients, all HIV-positive, reported IV drug use. The final regression model showed that HIV-positive patients with syphilis were more likely to have previous syphilis (adjusted-OR, (ad-OR) 4.81 [2.88–8.15]) and previous NG infection (ad-OR 3.8 [2.28–6.43]). Although mainly related with people with HIV, serosorting (ad-OR 20.4 [7.99–60.96]) was strongly associated with syphilis in HIV-positive patients.

Clinically, in HIV-positive patients, secondary syphilis was the most common stage (61.9%). Primary syphilis was seen less often (15.2%), with a similar proportion to early latent syphilis (22.6%) compared with HIV-negative patients (early latent syphilis in 20.2%, secondary syphilis in 44.5%, primary in 35%;  $p = 0.002$ ). After stratifying for previous syphilis as a possible confounding factor, the difference was still significant, secondary syphilis occurred more

often in HIV-positive patients without a previous history of syphilis. Anal chancres were more common in HIV-positive patients than in HIV-negative patients (41.2% vs. 17.0%;  $p = 0.04$ ). In secondary syphilis, there were no significant difference between these two groups (Table 2), even in terms of coexistent chancres. Median RPR titers were higher in HIV-positive patients at 1/64 [1/32–1/64] than in HIV-negative patients at 1/16 [1/4–1/64]  $p < 0.001$  (Table 3). RPR titres stratified by previous history of syphilis showed that this difference persisted among patients without a previous history of syphilis. When RPR titers were stratified by stage the difference disappeared in secondary syphilis, in contrast with primary and early latent syphilis where RPR titers were higher in HIV-positive patients. There were no differences between the two groups in treatment received, evolution of RPR or cure of syphilis after 1 year of treatment ( $p = 0.2$ ).

**Table 3** Microbiological results (RPR and coinfection) of early syphilis. Barcelona 2015

	HIV negative N = 168 61.3%	HIV positive <sup>a</sup> N = 106 38.3%	All N = 274 100%	P Value
RPR	1/16 [1/4–1/64]	1/64 [1/32–1/64]	1/32 [1/8;1/64]	< 0.001
STI coinfection <sup>b</sup>				
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	12 7.69	12 11.9	24 9.3	0.378
<i>Chlamydia trachomatis</i>	24 15.4	17 16.8	41 15.9	0.949
<i>Lymphogranuloma venereum</i>	4 18.2	6 37.5	10 26.3	0.267
<i>Hepatitis C virus</i>	3 2.29	2 3.64	5 2.67	0.637

<sup>a</sup>in italics: median with interquartile range in brackets

<sup>b</sup>including patients diagnosed coinciding with syphilis infection

<sup>c</sup>STI screening done in 257 patients for *N. gonorrhoeae* and *C. trachomatis/L. venerum* and 189 patients for *hepatitis C*

**Discussion**

In our study the dominant profile of the epidemic was MSM. Globally in high-income settings, MSM accounts for a disproportionate burden of syphilis infections [19]. This study shows that this cohort of patients with early syphilis, especially HIV-positive patients, engage in high-risk sexual behaviors. At our clinic we had previously found an HIV coinfection rate of 30% in a study conducted between 2003 and 2013 [20]. In this study, we show that this relationship has persisted over time, as we have now found that 36% of patients with syphilis were HIV-positive

and 8.5% were newly diagnosed concomitantly with syphilis. HIV and syphilis are related to each other [21, 22], and syphilis itself could increase the risk of HIV infection [23]. However, this increased risk could also be associated with sexual behavior, as HIV-positive patients engage in more high-risk behaviors than HIV-negative patients as we report here, similarly to others researches [24–27]. Factors such as sex in group, multiple sex partners, CAS and use of drugs for sex, could also each raise the risk of syphilis [3, 7]. However, these factors are mutually linked, a fact that might increase the probability of infection. An example of this interrelationship is chemsex,

**Table 4** Previous STI related to early syphilis, overall and by HIV serostatus. Barcelona 2015

	HIV negative N = 167 % (95% CI)	HIV positive N = 95 % (95% CI)	All N = 266 <sup>a</sup> %	p Value	aOR (95% CI)
Previous STI					
Syphilis	42 26.4 (19.7, 33.9)	68 72.3 (62.1, 81.0)	110 42.8	< 0.001	4.81 [2.88–8.15]
<i>N. Gonorrhoeae</i>	42 26.8 (20.0, 34.4)	59 66.3 (55.5, 75.9)	101 40	< 0.001	3.8 [2.28–6.43]
<i>C. Trachomatis</i>	20 13.3 (8.3, 19.8)	31 38.3 (27.7, 49.7)	51 21.5	< 0.001	
HCV coinfection	3 1.8 (0.3, 5.1)	13 13.7 (7.5, 22.2)	16 6	< 0.001	

<sup>a</sup>four cases with HIV unknown serostatus

a growing global phenomenon which has been associated with a higher number of partners and CAS, situations in which patients more likely to be diagnosed with acute rectal or bacterial STIs, and HCV [28].

From a clinical perspective, HIV may modify the clinical presentation [22] and course of syphilis. After adjusting for a previous history of syphilis, we found that there were still differences in the stage depending on HIV status, with secondary syphilis being more common among HIV-positive patients, similar to the findings of Hutchinson et al. [9] An atypical presentation of syphilis, such as multiple chancres and concurrent primary chancres in secondary syphilis, had been described more often in HIV-positive patients [8, 22]. In our study we found no such differences with the exception that HIV-positive patients had more anal chancres. This could be explained by seropositioning, in addition to the fact that HIV-positive patients practiced receptive anal sex more often than HIV-negative patients. When taking into account *T. pallidum* typing, molecular studies have associated some strain types with clinical outcomes, such as neurosyphilis [10], ocular involvement [11], or serofast status [12]. Following this methodology, we explored whether or not multiple chancres and other clinical manifestations of early syphilis could be related to a specific strain. We found a high diversity of strains in a limited sample size, precluding any associations. More refined molecular methods such as multilocus sequence typing (MLST) or whole genome sequencing could perhaps be more conclusive [29]. We speculate that HIV could influence the clinical presentation of syphilis in a way similar to how immunological factors affect the manifestation of syphilis in patients with a history of syphilis [30].

Factors that influence the natural course of an infection include host susceptibility, bacterial characteristic and transmissibility, and host immunity [31]. Rekart et al. [32] suggested that ART could increase the susceptibility to syphilis due to changes in the innate and adaptive immune responses to *T. pallidum* by suppressing mitochondrial function, proinflammatory response, and macrophage activation. They concluded that the immunological effects of ART and ART-induced behavioral changes could act synergistically to increase susceptibility to syphilis. Could this be the reason why HIV-positive patients are more likely to have secondary syphilis than HIV-negative patients? In view of our findings on risk behaviors in HIV-positive patients compared with HIV-negative patients, we suggest that sexual behavior probably has a much greater effect than other factors, as Tuddenham et al. [33] argued.

This study did have several limitations. First, it was carried out at a single center in Barcelona and, therefore, the findings could not be generalized. Nevertheless, the clinic is a known referral center attending a large number of

patients with high-risk sexual behaviors and the main findings are in line with those reported by others elsewhere. Another limitation is the use of self-reporting, sometimes with partial information, an approach that could have influenced some of the results. Apart from the inherent constraints of this method, the limited number of samples for molecular typing made it impossible to gather relevant information on the clinical manifestations of syphilis. Further results on microbiological typing in syphilis obtained in this study will be published elsewhere (Fernandez-Naval C. et al, submitted). Last, the sample size is underpowered to make multiple comparisons between groups but the results are consistent with those of other studies.

## Conclusion

In conclusion, HIV-positive MSM patients are more likely than HIV-negative patients to have risk factors for syphilis, such as anonymous contacts, CAS, and chemsex. These factors facilitate syphilis acquisition and have been found to contribute to the syphilis epidemic in Western countries. HIV-positive patients practicing receptive anal sex and seropositioning may cause them to have anal chancres more often than HIV-negative patients. HIV could influence the natural course of syphilis as secondary syphilis has been found to be more common in HIV-positive patients. These findings are an updated report on syphilis in Barcelona and provide important information to be considered for public health interventions, including STI screening and, access to health services and risk-reduction programs targeting high-risk groups.

## Abbreviations

ART: Antiretroviral therapy; CAS: Condomless anal sex; CI: Confidence interval; CT: *Chlamydia trachomatis*; GHB: Gammahydroxybutyrate; HCV: Hepatitis C virus; HIV: Human immunodeficiency virus; IQR: Interquartile range; MSM: Men who have sex with men; NG: *Neisseria gonorrhoeae*; OR: Odds ratio; PCR: Polymerase chain reaction; RPR: Rapid plasma reagin; SD: Standard deviation; STIs: Sexually transmitted infections

## Acknowledgements

Not applicable.

## Author's contributions

MA and MV contributed to the study design and conduct and to manuscript preparation. MM contributed to the statistical analysis MA, CF, DM, PA, MJB, JE and MV contributed to the acquisition of clinical and microbiological data of patients. MM, CF, DM, PA, MJB and JE reviewed the article. All authors read and approved the final manuscript.

## Funding

This research received no specific grant from any funding agency, whether commercial or not-for-profit sectors.

## Availability of data and materials

The datasets generated and/or analyzed during the current study are not publicly available due to the sensitivity of the topic and hence to ensure confidentiality of the information but are available from the corresponding author on reasonable request.

**Ethics approval and consent to participate**

Ethical approval was granted by the Hospital Vall d'Hebron Ethics Committee. All patients provided written informed consent.

**Consent for publication**

Not applicable.

**Competing interests**

The authors declare that they have no competing interests.

**Author details**

<sup>1</sup>STI Unit Vall d'Hebron-Drassanes, Infectious Diseases Department, Hospital Vall d'Hebron, Av Drassanes 17-21 STI Unit Vall d'Hebron-Drassanes, Barcelona, Spain. <sup>2</sup>Medicine Department, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain. <sup>3</sup>Vall d'Hebron Institute of Research, Barcelona, Spain. <sup>4</sup>Genetics and Microbiology Department, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain. <sup>5</sup>Statistics and Bioinformatics Unit, Vall d'Hebron Institute of Research, Barcelona, Spain. <sup>6</sup>Microbiology Department, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.

Received: 11 April 2019 Accepted: 8 July 2019

Published online: 16 August 2019

**References**

- European Centre for Disease Prevention and Control. Syphilis. In: ECDC Annual Epidemiological Report for 2015. Stockholm: ECDC; 2017. [Accessed 5 Feb 2018]. Available from: [https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER\\_for\\_2015-syphilis.pdf](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2015-syphilis.pdf).
- Centre d'Estudi Epidemiològics sobre Infeccions de Transmissió Sexual i Sida de Catalunya (CEEISCAT). CEEISCAT Epidemiological Report 2015. Integrated Surveillance System for STI and HIV in Catalonia (SIVES) Technical Document N° 22. Barcelona: CEEISCAT; 2015. [Accessed 5 Feb 2018]. Available from [https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/3418/informe\\_SIVES\\_2015\\_informe\\_epidemiologic\\_CEEISCAT\\_2015.pdf?sequence=1](https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/3418/informe_SIVES_2015_informe_epidemiologic_CEEISCAT_2015.pdf?sequence=1).
- Paz-Bailey G, Meyers A, Blank S, Brown J, Rubin S, Braxton J, et al. A case-control study of syphilis among men who have sex with men in New York City association with HIV infection. *Sex Transm Dis*. 2004;31:581–7.
- Wong W, Chaw KJ, Kent CK, Klausner JD. Risk factors for early syphilis among gay and bisexual men seen in an STD clinic: San Francisco, 2002–2003. *Sex Transm Dis*. 2005;32:458–63.
- Taylor MM, Aynalem G, Smith LV, Montoya KP. Methamphetamine use and sexual risk behaviours among men who have sex with men diagnosed with early syphilis in Los Angeles County. *Int J STD AIDS*. 2007;18:93–7.
- Lewnard JA, Berrang-Ford L. Internet-based partner selection and risk for unprotected anal intercourse in sexual encounters among men who have sex with men: a meta-analysis of observational studies. *Sex Transm Infect*. 2014;90:290–6.
- Simms I, Fenton KA, Ashton M, Turner KM, Crawley-Boevey EE, Gorton R, et al. The re-emergence of syphilis in the United Kingdom: the new epidemic phases. *Sex Transm Dis*. 2005;32:220–6.
- Rompalo M, Lawlor J, Seaman P, Quinn TC, Zenilman JM, Hook EW 3rd. Modification of syphilitic genital ulcer manifestations by coexistent HIV infection. *Sex Transm Dis*. 2001;28:448–54.
- Hutchinson CM, Hook EW 3rd, Shepherd M, Verley J, Rompalo AM. Altered clinical presentation of early syphilis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Ann Intern Med*. 1994;121:94–100.
- Marra CM, Sahi SK, Tantalo LC, Godornes C, Reid T, Behets F, et al. Enhanced molecular typing of *Treponema pallidum*: geographical distribution of strain types and association with neurosyphilis. *J Infect Dis*. 2011;202:1380–8.
- Oliver S, Sahi SK, Tantalo LC, Godornes C, Neblett Fanfair R, Markowitz LE, et al. Molecular typing of *Treponema pallidum* in ocular syphilis. *Sex Transm Dis*. 2016;43:524–7.
- Zhang RL, Wang QQ, Zhang JP, Yang LJ. Molecular subtyping of *Treponema pallidum* and associated factors of serofast status in early syphilis patients: identified novel genotype and cytokine marker. *PLoS One*. 2017;12:e0175477.
- Salado-Rasmussen K, Cowan S, Gerstoft J, Larsen HK, Hoffmann S, Knudsen TB, et al. Molecular typing of *Treponema pallidum* in Denmark: a Nationwide study of syphilis. *Acta Derm Venereol*. 2016;96:202–6.
- Grange PA, Allix-Beguec C, Chanal J, Benhaddou N, Gerhardt P, Morini JP, et al. Molecular subtyping of *Treponema pallidum* in Paris, France. *Sex Transm Dis*. 2013;40:641–4.
- Janier Á, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potočník M, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:1581–93.
- The EMIS Network. EMIS 2010: The European Men-Who-Have-Sex-With-Men Internet Survey. Findings from 38 countries. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2013. [Accessed 14 June 2017]. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/EMIS-2010-european-men-who-have-sex-with-men-survey.pdf>.
- Orle KA, Gates CA, Martin DH, Body BA, Weiss JB. Simultaneous PCR detection of *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, and herpes simplex virus types 1 and 2 from genital ulcers. *J Clin Microbiol*. 1996;34:49–54.
- Pillay A, Liu H, Chen CY, Holloway B, Sturm AW, Steiner B, Morse SA. Molecular subtyping of *Treponema pallidum* subspecies pallidum. *Sex Transm Dis*. 1998;25:404–14.
- Abara WE, Hess KL, Neblett Fanfair R, Bernstein KT, Paz-Bailey G. Syphilis trends among men who have sex with men in the United States and Western Europe: a systematic review of trend studies published between 2004 and 2015. *PLoS One*. 2016;11(7):1–19. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159309>.
- Arando M, Caballero E, Curran A, Armengol P, Barberá MJ, Vall-Mayans M. The epidemiological and clinical characteristics of the epidemic of syphilis in Barcelona. *Actas dermato-sifiligráficas*. Accepted.
- Hook EW 3rd. Syphilis. *Lancet*. 2017;389:1550–7.
- Lynn WA, Lightman S. Syphilis and HIV: a dangerous combination. *Lancet Infect Dis*. 2004;4:456–66.
- Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex Transm Infect*. 1999;75:3–17.
- Klitzman RL, Pope HG, Hudson JI. MDMA ("ecstasy") abuse and high-risk sexual behaviors among 169 gay and bisexual men. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1162–4.
- Hirshfield S, Schrimshaw EW, Stall RD, Margolis AD, Downing MJ Jr, Chiasson MA. Drug use, sexual risk, and syndemic production among men who have sex with men who engage in group sexual encounters. *Am J Public Health*. 2015;105:1849–58.
- Grov C, Rendina HJ, Breslow AS, Ventuneac A, Adelson S, Parsons JT. Characteristics of men who have sex with men (MSM) who attend sex parties: Results from a national online sample in the U.S. *Sex Transm Infect*. 2014;90:26–32.
- Friedman SR, Bolyard M, Khan M, Maslow C, Sandoval M, Mateu-Gelabert P, et al. Group sex events and HIV/STI risk in an urban network. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;49(4):440–6. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181893f31>.
- Pakianathan M. 2<sup>nd</sup> European Chem Sex Forum Report. Panel 1. Berlin; 2018. [Accessed 28 May 2019]. Available from: <https://es.slideshare.net/Checkpoints14/european-chemsex-forum-report-2018>
- Grillová L, Bawa T, Mikalová L, Gayet-Ageron A, Nieselt K, Strouhal M. Molecular characterization of *Treponema pallidum* subsp. pallidum in Switzerland and France with a new multilocus sequence typing scheme. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200773.
- Courjon J, Hubiche T, Dupin N, Grange PA, Del Giudice P. Clinical aspects of syphilis reinfection in HIV-infected patients. *Dermatology*. 2015;230:302–7.
- Stoltey JE, Cohen SE. Syphilis transmission: a review of the current evidence. *Sex Health*. 2015;12:103–9.
- Rekart ML, Ndifon W, Brunham RC, Dushoff J, Park SW, Rawat S, et al. A double-edged sword: does highly active antiretroviral therapy contribute to syphilis incidence by impairing immunity to *Treponema pallidum*? *Sex Transm Infect*. 2017;93:374–8.
- Tuddenham S, Shah M, Ghanem KG. Syphilis and HIV: is HAART at the heart of this epidemic? *Sex Transm Infect*. 2017;93:311–2.

**Publisher's Note**

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



## Artículo 2

Estudio que analiza la reacción de J-H en pacientes con sífilis precoz, su frecuencia, los síntomas y los posibles factores relacionados, incluyendo el subtipo del *T. pallidum*.

**Artículo:** The Jarisch-Herxheimer reaction in syphilis: could molecular typing help to understand it better?

Referencia: Arando M, Fernandez-Naval C, Mota-Foix M, Alvarez A, Armegol P, Barberá MJ, et al. The Jarisch-Herxheimer reaction in syphilis: could molecular typing help to understand it better? J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(10):1791-1795. doi: 10.1111/jdv.15078.

## Artículo 3

Estudio que analiza la evolución serológica en pacientes diagnosticados de sífilis precoz, analizando diferentes factores que puedan influir en su evolución, enfocando sobre todo en pacientes VIH positivos.

**Artículo:** La evolución serológica en sífilis precoz.

Referencia: Arando M, Mota-Foix M, Armegol P, Barberá MJ, Esperalba J, Vall-Mayans M. Evolución serológica en sífilis precoz. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2019;37(3):183–86. doi: 10.1016/j.eimc.2018.07.005.



# RESULTADOS

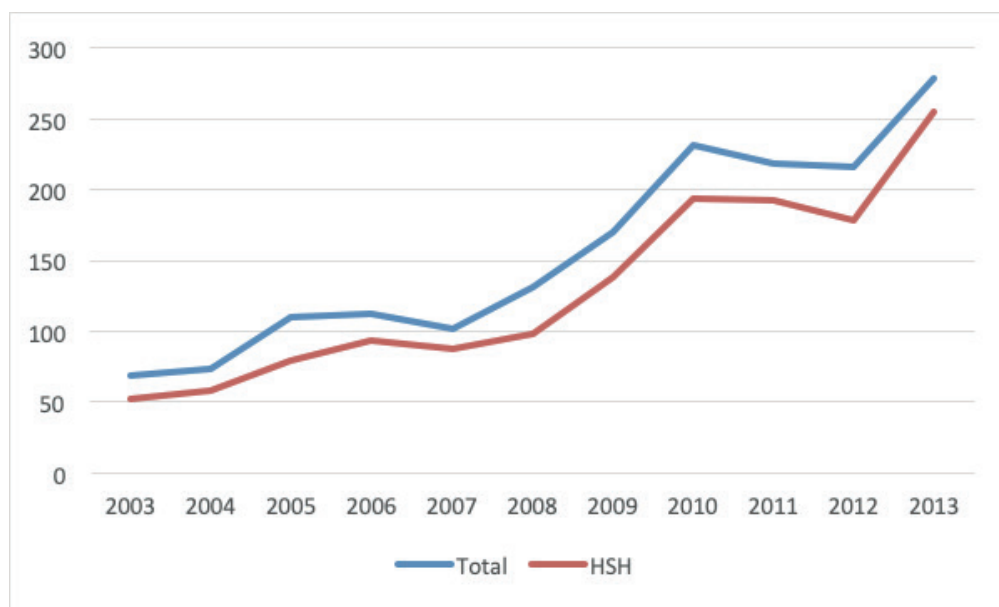




## 4. RESULTADOS

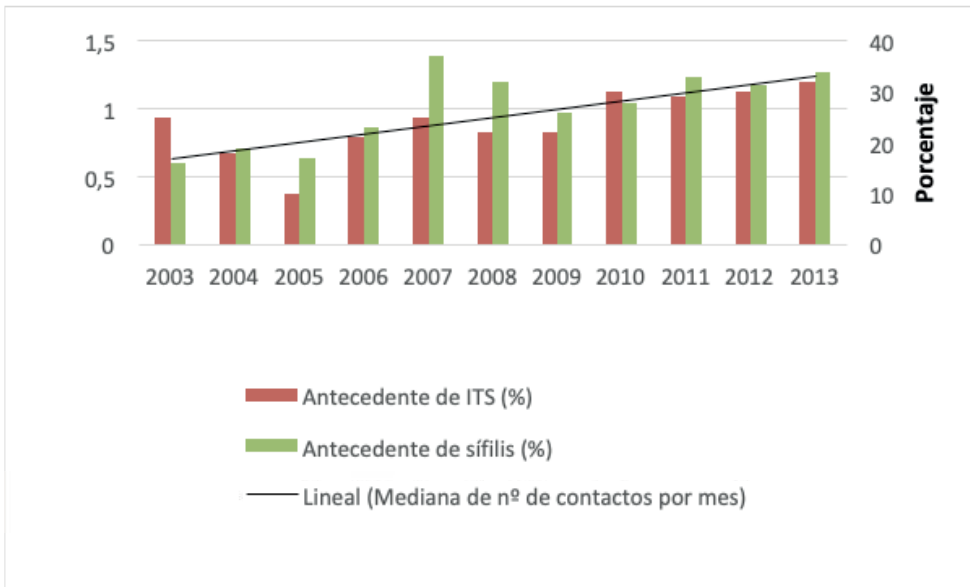
En el estudio retrospectivo, entre enero de 2003 y diciembre de 2013, se diagnosticaron 1702 casos de sífilis precoz en 1484 pacientes, la mayoría de ellos en hombres (97%) y sobre todo en HSH (93%), observándose un incremento de 307.4% en el periodo del estudio. (Figura 5).

**Figura 5. Evolución de los casos de sífilis precoz en Barcelona durante el periodo 2003-2013**



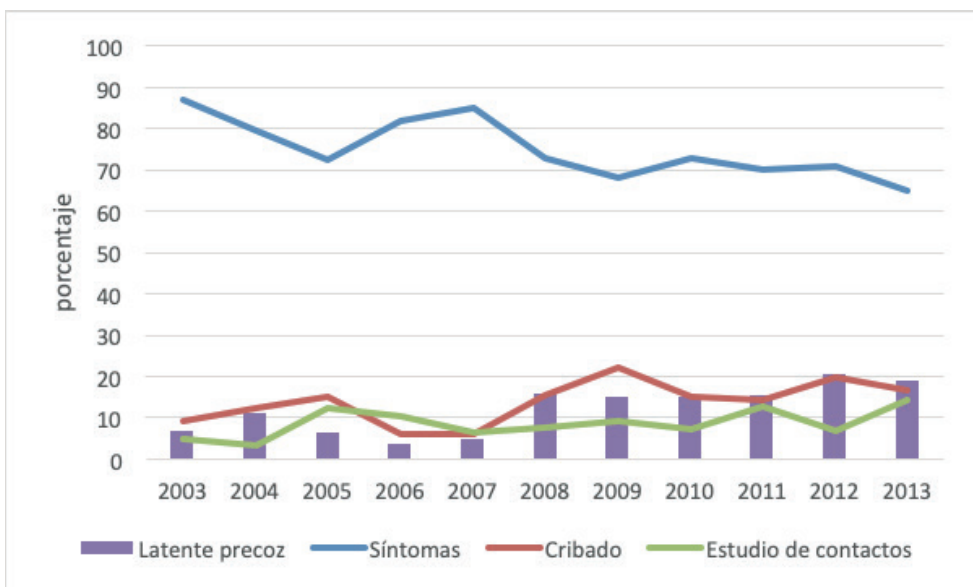
El 33% de los casos diagnosticados de sífilis precoz eran VIH positivos conocidos, manteniéndose la proporción de coinfectados estable en el periodo de estudio. La infección concomitante (diagnóstico de VIH en el momento del diagnóstico de la sífilis) fue del 7.5%, objetivándose una bajada en el periodo del estudio (pasando del 10% en 2003 al 5% en 2013). Respecto a otras ITS bacterianas, se observó un aumento progresivo del antecedente de NG y CT, pasando del 25% al 33%. Respecto al antecedente de sífilis en el año 2003 el 16% había tenido algún episodio previo y en el año 2013 el 34%. El 92% de los casos refería haber tenido múltiples contactos en los 12 meses previos al diagnóstico, con una mediana de 1 [0.33-2.00] contacto nuevo por mes, objetivándose un aumento progresivo en el periodo del estudio. (Figura 6).

**Figura 6. Evolución del número de contactos por mes y antecedente de ITS en pacientes diagnosticados de sífilis precoz en el periodo 2003-2013**



De los 1702 casos diagnosticados, el 38% presentaba sífilis primaria, el 48% sífilis secundaria y el 14% sífilis latente precoz, observándose un aumento de casos de sífilis latente precoz en el periodo del estudio, sobre todo en HSH VIH negativos. En 2003 la mayoría de los casos fueron diagnosticados por presentar sintomatología y sólo el 9% por cribado. Los casos diagnosticados por cribado fueron aumentando progresivamente, llegando al 20% en 2012. (Figura 7).

**Figura 7. Evolución del motivo de consulta y diagnóstico de sífilis latente precoz en Barcelona en el periodo 2003-2013**



Durante el periodo del estudio, el 22% de los casos presentó infección concomitante por NG, CT y/o LGV, con una prevalencia del 9%, 8.8% y 3.75% respectivamente. La tasa de infección concomitante varió durante el periodo del estudio, pasando del 8.8% en el 2003 al 32.5% en el 2013. Los cambios en la práctica clínica pudieron influir en estos resultados, no sólo por el aumento de cribado durante los años, sino también por la introducción de la PCR del NG en el año 2012.

Al observar el aumento importante de los casos de sífilis en HSH (n=1580, incluyendo a los bisexuales), se decidió hacer un estudio comparativo en este colectivo entre pacientes VIH positivos y VIH negativos, y entre los que tenían y no tenían antecedente de sífilis.

La información sobre el VIH estaba disponible en 1497 pacientes. De ellos 600 (40%) eran VIH positivos: 513 VIH ya conocidos y 87 con nuevo diagnóstico de VIH en el contexto del episodio de la sífilis.

Los pacientes VIH positivos respecto a los VIH negativos, presentaban mayor la tasa de antecedente de sífilis (51%) y otras ITS (56%), mayor número de contactos por mes 1.33 [0.5; 3.33] vs 1[0.42; 2] con una ORa 1.11 [1.04-1.19] y menor utilización del preservativo para el sexo anal (46% vs 34%) con una ORa 1.75 [1.17-2.63].

Los pacientes VIH positivos acudieron más frecuente por presentar síntomas que por cribado, siendo la presentación clínica más frecuente el secundarismo sífilítico, con una duración de la sintomatología hasta la visita de una mediana de 7 días [2;15]. En los pacientes VIH negativos la duración fue de 8 días [1;21], sin que hubiese diferencias significativas ( $p=0.45$ ). El cribado de las infecciones concomitantes se realizó en un total de 555 pacientes (199 VIH positivos y 356 VIH negativos) siendo más prevalente la infección por CT y LGV en pacientes VIH positivos que en negativos, observándose una prevalencia del 11.5% de CT y 4% de LGV en los pacientes VIH positivos respecto al 7% de CT y 1.5% de LGV en los pacientes VIH negativos.

El RPR en el momento del diagnóstico fue superior en los pacientes VIH positivos con una mediana del RPR 1/32 [1/12; 1/128], con una evolución similar a los pacientes VIH negativos a partir de los 6 y 12 meses (Tabla 1). En ambos grupos el 40% no realizó el seguimiento.

**Tabla 1. Títulos y evolución del RPR según el VIH en pacientes con sífilis precoz en Barcelona (2003-2013)**

		VIH negativo (N=897)	VIH positivo (N=600)	P
RPR inicial*		1:16 [1:4-1:64]	1:32 [1:12-1:128]	<0.001
Disminución de $\geq 2$ diluciones	N <sup>1</sup>	N %	N %	
3 meses	660	347 92	238 84	.002
6 meses	473	256 95	188 92.5	.426
12 meses	302	196 96.5	97 98	.723

\* Mediana [IQR]

<sup>1</sup> Número de pacientes con registro del RPR en el intervalo de tiempo

La información sobre el antecedente de sífilis se disponía en 1568 pacientes, de los cuales el 30% reconocía haber tenido algún episodio previo de sífilis.

Los pacientes con antecedente de sífilis presentaban con mayor frecuencia antecedentes de otras ITS (54%); el 64.8% tenía coinfección con el VIH, sin diferencias en el uso del preservativo para el sexo anal. El 38% de los pacientes sin antecedente de sífilis habían tenido previamente alguna ITS, y el 33% tenía coinfección con el VIH.

Por otro lado, 233 (45%) de los 582 casos en los que se realizó el cribado de otras ITS, presentaron infección concomitante, sin que se observasen diferencias entre ambos grupos, incluyendo el VIH.

Clínicamente, se observaron diferencias significativas ( $p < 0.001$ ) en la presentación clínica (Tabla 2), objetivándose que los pacientes que tenían antecedente de sífilis presentaban menos frecuentemente sífilis primaria (27.5% vs 40%) y con una menor duración de la sintomatología hasta la visita (mediana de 7 días vs 10 días,  $p < 0.001$ ) respecto a los que no tenía antecedente de sífilis.

**Tabla 2. Estadío de la sífilis según antecedente de sífilis en Barcelona (2003-2013)**

Estadío sífilis	No antecedente de sífilis N=1093 %	Antecedente de sífilis N=475 %	Total N %
Latente Precoz	131 12	91 19	222 14
Primario	435 40	131 27.5	566 36
Secundario	527 48	253 53	780 50

Los títulos del RPR en el momento del diagnóstico fueron superiores en pacientes con antecedente de sífilis con una mediana de RPR 1/64 [1/16;1/128] comparado con los pacientes sin antecedente de sífilis RPR 1/16 [1/4; 1/64], siendo la evolución más lenta en los que tenían antecedentes de sífilis, desapareciendo la diferencia a los 12 meses del control (Tabla 3).

**Tabla 3. Títulos y evolución del RPR según antecedente de sífilis en pacientes con sífilis precoz en Barcelona (2003-2013)**

	No antecedente de sífilis N=1093		Antecedente de sífilis N=475	P
RPR inicial*	1:16 [1:4-1:64]		1:64 [1:16-1:128]	<0.001
Disminución de $\geq 2$ diluciones	N <sup>1</sup>	N	N	
		%	%	
3 meses	680	424 92.4	178 80.5	<0.001
6 meses	492	309 96.8	151 90.4	.073
12 meses	316	222 97.8	84 94.4	.152

\* Mediana [IQR]

<sup>1</sup> Número de pacientes con registro del RPR en el intervalo de tiempo

En el estudio prospectivo realizado en 2015, se incluyeron 274 casos de sífilis precoz en 270 pacientes. El análisis de los factores de riesgo se basó en las respuestas de 266 pacientes que completaron el cuestionario (Anexo 2).

El 95% de los pacientes eran HSH (257), 2 mujeres y 11 hombres heterosexuales. La mediana de edad fue 36 [30;44] años, el 60.5% eran autóctonos y el 65% tenían estudios superiores.

El 36% de los casos eran VIH positivos, el 42.8% tenían antecedente de sífilis, el 40% antecedente de NG y el 21.5% antecedente de CT. (Tabla 4). El 68.8% de los pacientes refirieron haber mantenido relaciones anales desprotegidas en los 12 meses previos al diagnóstico de la sífilis (Tabla 5). Por otro lado, habían tenido una mediana de 10 [4;20] contactos en los 12 meses previos, con 6 [2;15] de ellos habían mantenido relaciones anales y de esos 6 con 1 [0;4] sin preservativo. (Tabla 6)

**Tabla 4. Antecedentes de ITS en pacientes con sífilis precoz en Barcelona 2015**

Antecedente de ITS	N=266 %
Sífilis	110 42.8
<i>N. gonorrhoeae</i>	101 40
<i>C. trachomatis</i>	51 21.5
VIH	95 36
VHC	16 6

**Tabla 5. Sexo anal desprotegido en los 12 meses previos en pacientes con sífilis precoz en Barcelona 2015**

	<b>N=266</b> %
Sexo anal desprotegido (SAD)	183 68.8
Sexo anal receptivo	185 69.5
SAD receptivo	88 47.5

**Tabla 6. Número de contactos en los 12 meses previos en pacientes con sífilis precoz en Barcelona 2015**

	<b>N=266</b> %
Contactos esporádicos	225 88
Núm. de contactos*	10 [4-20]
Núm. de contactos sexo anal*	6 [2-15]
Núm. de contactos SAD*	1 [0-4]

\*mediana [IQR]



El 64.3% de los pacientes había realizado el contacto con sus parejas sexuales por app e internet, el 50.6% había practicado sexo en grupo, el 20.7% *fisting* y el 54.7% había consumido drogas con la intencionalidad de mantener relaciones sexuales, el 22.6% de ellos reconocía policonsumo (definido como consumo de 3 o más drogas excluyendo alcohol o cannabis) y el 25% chemsex (definido como consumo de cristal metanfetamina, GHB y/o mefedrona). (Tabla 7).

**Tabla 7. Factores de riesgo asociados a la sífilis precoz en Barcelona 2015**

<b>Conductas de riesgo</b>	<b>N=266 %</b>
Contacto por App	166 64.3
Sexo en grupo	125 50.6
Uso de juguetes	93 37.7
<i>Fisting</i>	50 20.7
Consumo de drogas	145 54.7
Policonsumo	61 22.6
Chemsex	67 25

De los 274 casos de sífilis precoz, el 27.5% se clasificó como sífilis primaria, el 51% como sífilis secundaria y el 21.5% como sífilis latente precoz.

De los 76 pacientes con sífilis primaria, 56 (74%) presentaron un chancro genital y 17 (23%) chancro anal y 3 otras localizaciones (2 orales y 1 uretral) y el 23 (31.1%) tenían chancros múltiples. En un 28.8% de los casos se solapó el chancro con la clínica de secundarismo sífilítico (Tabla 8). Las lesiones más frecuentes en este estadio fueron sífilides en zona genital (70.5%), seguido de rash cutáneo (62%), afectación plantar (45%) y palmar (41%).

**Tabla 8. Presentación clínica según el VIH en Barcelona 2015**

	VIH negativo	VIH positivo <sup>(1)</sup>	Total	P
<b>Sífilis primaria</b>	<b>N=59</b> <b>%</b>	<b>N=17</b> <b>%</b>	<b>N=76<sup>(2)</sup></b> <b>%</b>	
Chancro genital	46 78	10 58.8	56 73.7	0.129
Chancro anal	10 17	7 41.2	17 22.4	0.049
Múltiples chancros	17 29.3	6 37.5	23 31.1	0.553
<b>Sífilis secundaria</b>	<b>N=75</b> <b>%</b>	<b>N=65</b> <b>%</b>	<b>N=140</b> <b>%</b>	
Solapamiento sífilis primaria-secundaria	23 30.7	17 26.6	40 28.8	0.594

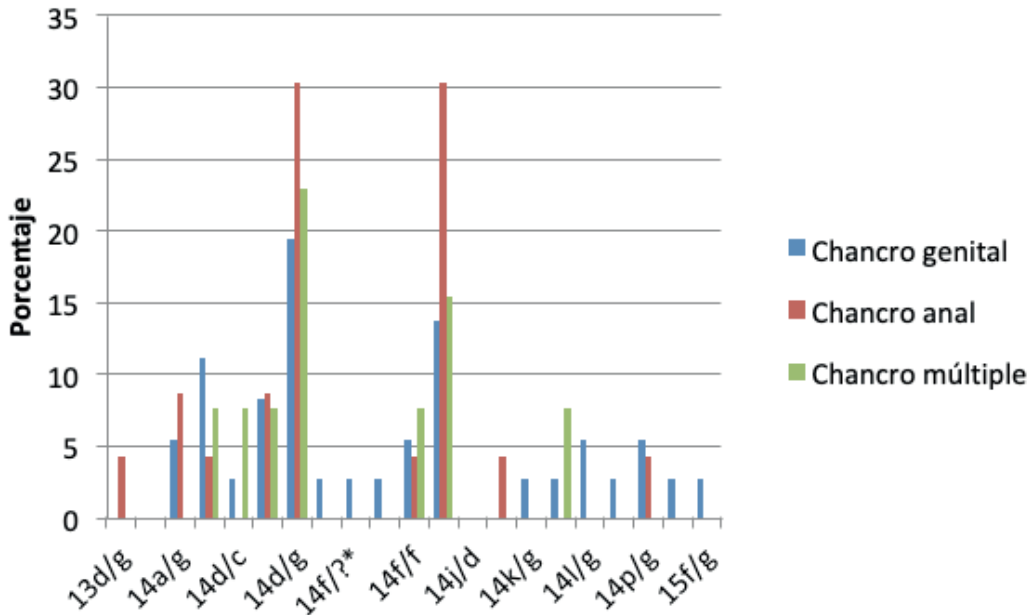
(1) incluye pacientes diagnosticados concomitantemente con la sífilis

(2) incluye otros 3 casos, 2 con chancro orales y 1 uretral

Para conocer si la presentación atípica podría deberse a los diferentes tipos de *T. pallidum*, de forma exploratoria se realizó su tipificación, observándose que tanto en el chancro genital como en el anal, el 14d/g fue el más frecuente (12.7% y 30.4% respectivamente), seguido por el 14f/g (9% en chancro genital y 17.3% en chancro anal). En los casos que se presentaron con chancros múltiples el 14d/g fue también el más frecuente (20%) (Figura 8). En un paciente que presentó de forma concomitante chancro genital y anal, los tipos encontrados en ambas localizaciones fueron diferentes (14 f/g en el ano y -p/g en zona genital).

Se analizó, además, si un tipo concreto de *T. pallidum* podía estar relacionado con con grupos sexuales determinados (como por ejemplo, pacientes VIH positivos, HSH) observándose una amplia variedad, sin que destacase ningún tipo determinado.

**Figura 8. Tipificación del *T. pallidum* en chancro sífilítico según localización de la lesión en pacientes con sífilis primaria y secundaria en Barcelona 2015**



En 257 pacientes se realizó el cribado de otras ITS objetivándose una prevalencia del 9.3% de NG y 16% de CT. El test de VIH se realizó en 148 pacientes obteniendo 13 nuevos diagnósticos de VIH.

El 93% de los pacientes fueron tratados con una dosis de penicilina y el 6% con 14 días de doxiciclina por referir alergia a la penicilina. De los 274 casos de sífilis precoz la información sobre la reacción de J-H se obtuvo en 224 pacientes. La ausencia de información fue más frecuente en pacientes diagnosticados de sífilis latente precoz (22 de 58), seguido de secundarismo sífilítico (19 de 140) y sífilis primaria (9 de 76). La razón principal fue la ausencia de seguimiento 2 semanas después el tratamiento.

La incidencia global de la reacción fue del 28%. Tras analizar según el estadio, se observó que era más frecuente en sífilis secundaria (58%) seguido de sífilis primaria (37%). Solo el 7% de los pacientes con sífilis latente precoz presentó la reacción, siendo la diferencia significativa comparando con los que fueron diagnosticados de sífilis primaria o secundaria ( $p=0.04$ ). El síntoma más frecuente fue la fiebre (57.5%) seguido de empeoramiento de las lesiones cutáneas (31%) y escalofríos (31%). La reacción de J-H ocurrió a las 6 horas [IQR 4-10] tras la administración del tratamiento, con una duración de 9 horas [IQR 4-24]. Se analizaron diferentes factores que pudieron influir en la aparición de la reacción (Tabla 9), tales como los títulos del RPR, coinfección con el VIH o antecedente de sífilis, observándose únicamente diferencias en el tratamiento, siendo menos probable en pacientes tratados con doxiciclina.

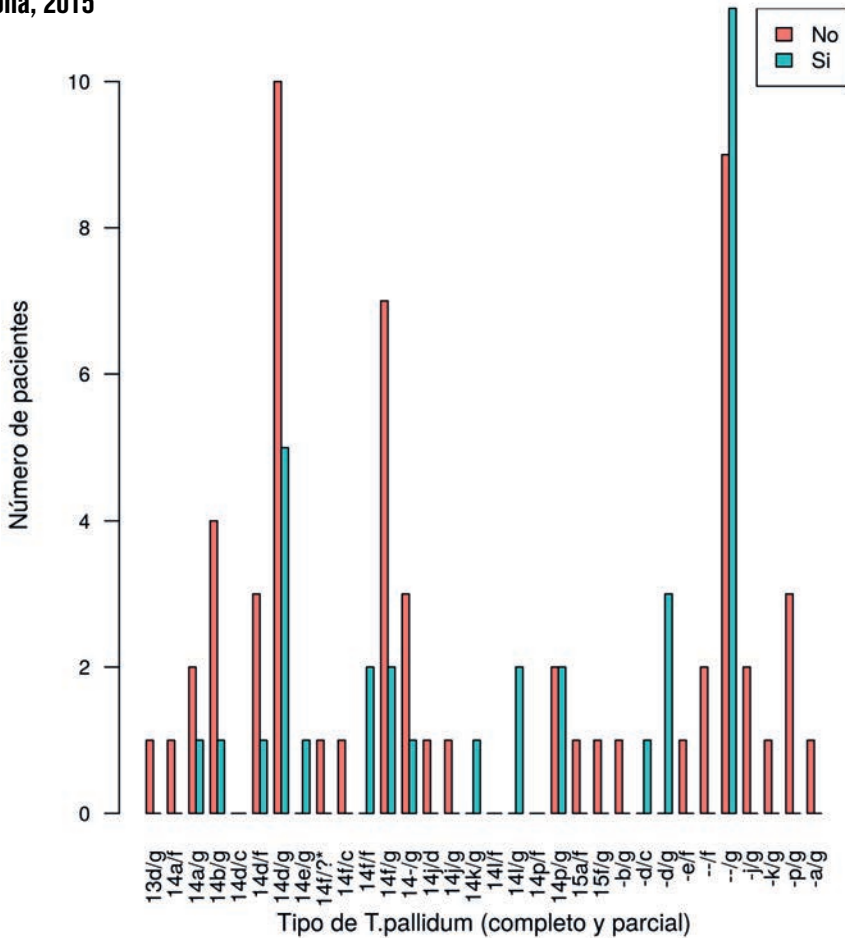
**Tabla 9. Factores relacionados con la reacción de J-H en pacientes con sífilis primaria y secundaria en Barcelona, 2015**

	SI N=58 %	NO N=130 %	P
Edad*	38 [33-45]	37.4 [30-45]	0.437
Coinfección VIH	17 29	53 41	0.18
Antecedente de sífilis	16 27.6	61 47	0.02
Estadio			0.546
Primaria	23 40	44 34	
Secundaria	35 60	86 66	
Título del RPR			0.6
< 32	23 41	45 35.5	
≥ 32	33 59	81 64.5	
Tratamiento			0.01
Penicilina	57 100	113 90.5	
Doxiciclina	0	12 9.5	

\*mediana [IQR]

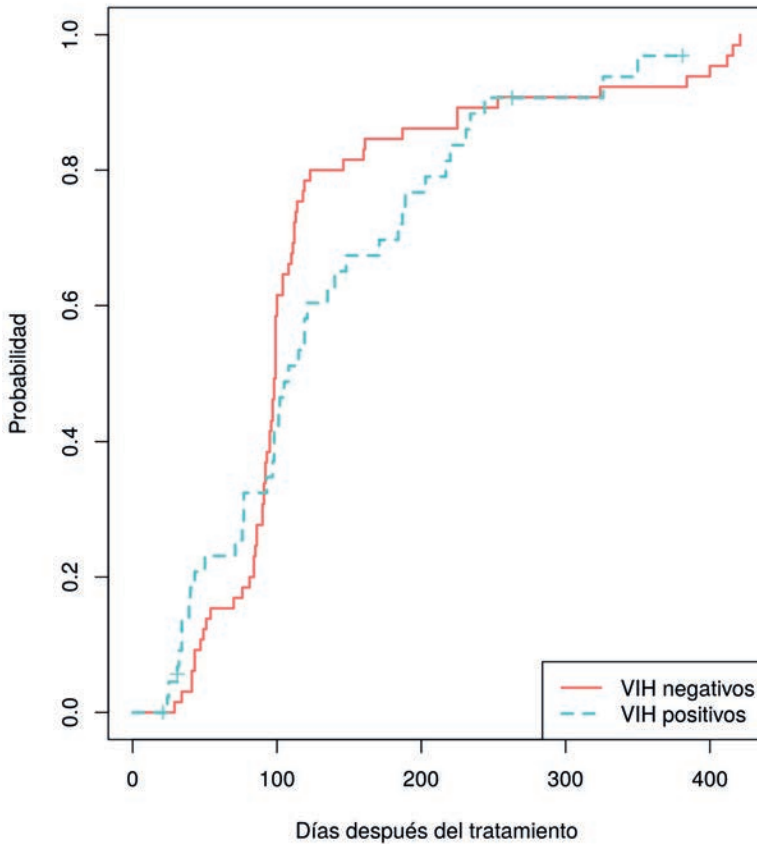
De forma exploratoria, se analizaron los diferentes tipos de *T. pallidum* comparando los pacientes que padecieron la reacción de J-H con los que no, siendo el 14d/g más frecuente en ambos grupos (Figura 9), observándose una variedad amplia de tipos, sin que predominase ninguno. Los tipos 14l/g, 14e/g y el 14k/g se observaron únicamente en algunos pacientes que presentaron la reacción de J-H.

**Figura 9. Tipificación del *T. pallidum* según la reacción de J-H en pacientes con sífilis precoz en Barcelona, 2015**



De los 274 casos de sífilis precoz se hizo seguimiento en 208 de ellos. La curación se observó a los 99 días de mediana [97-134], sin diferencias según el VIH: 98 días [96-104] en pacientes VIH negativos vs 104 días [97-134] en pacientes VIH positivos. Tampoco se observaron diferencias según estadio, sífilis previa o títulos de RPR (comparando RPR  $\geq 1/32$  vs RPR  $< 1/32$ ). La única diferencia se observó en los pacientes tratados con doxiciclina ( $p=0.021$ ), aunque el número de pacientes tratados con doxiciclina era muy reducido (11). Se realizó el estudio en pacientes con secundarismo sífilítico tratados con una dosis de penicilina comparando según seroestatus de VIH sin que se observasen diferencias significativas en la curación (Figura 10), llegando a la conclusión que la evolución serológica es similar en pacientes VIH positivos y VIH negativos tratados según las recomendaciones actuales.

**Figura 10. Evolución de la respuesta serológica (curación) en pacientes con secundarismo sífilítico tratados con una única dosis de penicilina en pacientes VIH positivos y negativos**



Tras analizar los datos conductuales y clínicos de forma global, se procedió a analizar los datos según el seroestatus de VIH. En el estudio comparativo realizado entre pacientes VIH positivos y negativos, los pacientes VIH positivos mostraban mayor probabilidad de tener antecedente de ITS (NG, CT, sífilis y VHC). Además, tenían mayor número de contactos en los 12 meses previos al diagnóstico de sífilis y mantenían relaciones anales sin preservativo en mayor proporción que los pacientes VIH negativos. Los pacientes VIH positivos mantenían más relaciones anales siendo receptivos (82.8%) que los pacientes VIH negativos (67.3%) y practicaban más conductas seroadaptativas: el 43.1% de los VIH positivos practicaron *serosorting* y el 25.4% *seropositioning*, mientras que entre los pacientes VIH negativos, únicamente el 3% practicó *serosorting* y el 8.4% *seropositioning*. Finalmente, los pacientes VIH positivos presentaban más conductas de riesgo, entre ellas sexo en grupo, uso de juguetes y consumo de drogas con la intencionalidad de mantener relaciones sexuales (Tabla 10).

**Tabla 10. Comparación de los factores de riesgo asociados a la sífilis precoz según seroestatus en Barcelona 2015**

		VIH negativo N= 167 %	VIH positivo N= 95 %	P	aOR (95% CI)
Uso de preservativo	Sexo anal desprotegido (SAD)	104 65.5	75 84.3	0.002	
	Sexo anal receptivo	107 67.3	77 82.8	0.011	
	SAD receptivo	40 39.6	46 62.2	0.005	
	Núm. de contactos esporádicos	10 [4-15]	10 [5.75-32.8]	0.041	
	Núm. de contactos esporádicos con práctica de sexo anal	5 [2-12]	6.5 [4-21.5]	0.039	
	Núm. de contactos esporádicos con práctica de SAD	1 [0-2.25]	3 [1-7]	0.001	
Conducta sexual	<i>Serosorting</i>	4 3	28 43.1	<0.001	20.4 [7.99-60.96]
	<i>Seroposition</i>	10 8.4	15 25.4	0.004	
	Contacto por App	99 61	65 70.7	0.164	
	Contacto por internet	55 34	34 37	0.729	
	Club de sexo	27 16.7	27 29.3	0.027	

		VIH negativo N= 167 %	VIH positivo N= 95 %	P	aOR (95% CI)
C conducta sexual	Saunas	33 20.4	17 18.5	0.841	
	<i>Fisting</i>	28 18.1	21 25.6	0.232	
	Sexo en grupo	66 41.8	59 69.4	<0.001	
	Uso de juguetes	53 33.3	39 46.4	0.06	
	Uso de drogas	78 46.7	66 71	<0.001	
	Cocaina	21 26.4	27 41.5	0.096	
	Mefedrona	4 5	12 18.5	0.024	
	GHB	22 28.2	35 53.8	0.003	
	Sildenafil	20 25.6	29 44.6	0.028	
	Cristal metanfetamina	9 11.5	19 29.2	0.015	
	Policonsumo	27 16	34 37	0.05	
	Chemsex	26 15.5	40 42	0.001	

+ mediana [IQR]



En el estudio multivariante las variables que se asociaron a los pacientes VIH positivos con sífilis precoz fueron tener antecedente de sífilis, antecedente de NG y practicar *serosorting*.

Clínicamente, se observaron diferencias significativas ( $p=0.002$ ) en el estadio. El secundarismo sifilitico fue el estadio más frecuente en los dos grupos (61.3% en VIH positivos y 44.6% en VIH negativos), seguido de sífilis latente precoz en los pacientes VIH positivos (22.6%) y sífilis primaria (35.1%) en VIH negativos, diagnosticándose únicamente 17 casos (16%) de sífilis primaria en pacientes VIH positivos. Esta diferencia seguía siendo estadísticamente significativa ( $p=0.01$ ) tras ajustar por el antecedente de sífilis por posible interacción. Como se ha mencionado anteriormente, el chancro anal fue más frecuente en pacientes VIH positivos, sin que se observasen diferencias en la presencia de chancros múltiples o la coexistencia del chancro en el secundarismo sifilítico según el seroestatus de VIH (Tabla 8).

Los títulos del RPR fueron superiores en los pacientes VIH positivos con una mediana de 1/64 [1/32;1/64], sin diferencias en la evolución serológica al año del seguimiento.

Para dar respuesta al objetivo secundario de comparar los factores de riesgo asociados entre los pacientes con y sin diagnóstico de sífilis, se realizó un subestudio en pacientes expuestos a la sífilis que acudieron por estudio de contactos. Se incluyeron 207 contactos en el estudio, de los cuales 38 (18%) fueron diagnosticados de sífilis (5 de sífilis primaria, 8 de sífilis secundaria, 10 de sífilis latente precoz y 15 de sífilis latente tardía). Los 169 (82%) contactos que no tenían sífilis en el momento de la consulta fueron tratados de forma epidemiológica.

Desde el punto de vista epidemiológico no se observaron diferencias en ambos grupos (Tabla 11).

**Tabla 11. Características de los contactos de sífilis según diagnóstico final, Barcelona (2015)**

	No sífilis N=169 %	Sífilis N=38 %	Total N=207 %	P
<b>Datos demográficos</b>				
Hombres	160 94.7	38 100	198 95.7	0.47
HSH/BSX	159 94	36 94.7	195 94	0.3
Autóctonos	103 62	22 58	125 61.3	0.77
Estudios universitarios	114 68	30 79	144 69.9	0.59
En activo	112 66.7	32 84.6	144 69.9	0.347
<b>Antecedentes de ITS</b>				
<i>N. Gonorrhoeae</i>	67 41.3	13 34.2	80 40	0.5
<i>C. Trachomatis</i>	39 26	8 22	47 25	0.75
VHC	15 8.8	3 7.9	18 8.7	1
VIH	66 42	15 41.7	81 42.2	1
Sífilis	61 37.4	19 50	80 39.8	0.21

Tampoco se observaron diferencias según conductas sexuales de riesgo, presentando ambos grupos una proporción similar de práctica de sexo en grupo (48%), duchas anales (29%), uso de juguetes (39%) o en las diferentes vías de contacto. (Tabla 12)

**Tabla 12. Factores de riesgo conductuales en los últimos 12 meses de los contactos de sífilis según diagnóstico final, Barcelona (2015)**

	No sífilis N=169 %	Sífilis N=38 %	Total N=207 %	P
Contacto por Apps	113 70	24 65	137 69	0.702
Contacto por internet	67 41.5	17 46	84 42	0.745
Sexo en grupo	75 49.3	15 43	90 48	0.61
<i>Fisting</i>	41 27.3	11 34.5	52 28.5	0.559
Uso de juguetes sexuales	57 38.3	15 43	72 39	0.757
<i>Serosorting</i>	27 24	6 21	33 23.5	0.9

El 51.5% de los contactos había consumido drogas con la intención de mantener relaciones sexuales, con una variedad amplia de sustancias, 45% presentaba policonsumo y el 25% chemsex (Tabla 13).

**Tabla 13. Consumo de drogas en los contactos de sífilis según diagnóstico final y tipo de sustancias consumidas**

	No sífilis N=169 %	Sífilis N=38 %	Total N=207 %	P
Uso de drogas	85 50.5	21 55	106 51.5	0.849
Chemsex	43 50	10 47.6	53 49.5	1
Policonsumo	40 46.5	8 38	48 45	0.652
	No sífilis N=85 %	Sífilis N=21 %	Total N=106 %	P
Alcohol	45 52	11 52.5	56 52	1
Cannabis	44 51	11 52.5	55 51.5	1
Ketamina	15 17.5	1 4.75	16 15	0.187
Cocaina	35 40.7	7 33	42 39.3	0.711
Anfetamina	18 21	7 33	25 23.5	0.255
Sildenafil	35 40.7	8 38	43 40	1
Éxtasis	18 21	3 14.3	21 20	0.76
Popper	55 64	13 62	68 63.5	1

+ en cursiva Chemsex

	No sífilis N=85 %	Sífilis N=21 %	Total N=106 %	P
<i>Cristal metanfetamina</i>	24 28	6 28.5	30 28	1
<i>GHB</i>	40 46.5	10 47.5	50 46.7	1
<i>Mefedrona</i>	15 17.5	4 19	19 17.8	1

+ en cursiva Chemsex

Respecto al uso del preservativo, en el grupo de contactos que fueron diagnosticados de sífilis (86%) fue más frecuente el sexo anal desprotegido que en el grupo que no tuvo sífilis (61.5%)  $p=0.009$  con una OR de 3.89 [1.55-11.89]  $p=0.01$ . Además mantuvieron relaciones anales desprotegidas con un mayor número de contactos esporádicos, con una mediana de 2 contactos [1;4] en el grupo que fue diagnosticado de sífilis vs 1[0;3] en el grupo sin sífilis ( $p=0.034$ ); OR 1[0.97;1.01] ( $p=0.87$ ). En el grupo de contactos diagnosticados de sífilis los días pasados desde el último contacto con el caso índice hasta la visita médica fue de 21 días [14-60] respecto a 14 días [7-30], siendo la diferencia significativa ( $p=0.013$ ). (Tabla 14).

**Tabla 14. Prácticas sexuales anales y contactos esporádicos en los 12 meses previos en de los contactos de sífilis según diagnóstico final, Barcelona (2015)**

	No sífilis N=169 %	Sífilis N=38 %	Total N=207	P	OR	P
<b>Práctica de sexo anal</b>						
Sexo anal desprotegido	94 61.5	31 86	125	0.009	3.3 [1.3-10.2]	0.02
Sexo anal insertivo	131 83	29 76.5	160	0.47		
SAD* insertivo	60 47	16 57		0.438		
Días desde último SAD insertivo	5 [0-17.5]	14.5 [4-67.5]		0.031	1 [1-1.01]	0.19
Sexo anal repectivo	118 75	29 78.5	147	0.797		
SAD receptivo	58 50.5	16 59		0.541		
Días desde último SAD receptivo	6.5 [0-21]	15 [7-60]		0.016	1 [1-1.01]	0.11
<b>Contactos esporádicos</b>						
Sexo con contactos esporádicos	141 87	29 85.3	170	0.713		
Núm. de contactos	10 [4-20]	4.5 [2,25-20]		0.196		
Núm. con sexo anal	6 [2-17.8]	3 [2-18.8]		0.523		
Núm. con SAD	1 [0-3]	2 [1-4]		0.034	1 [0.97-1.01]	0.87

\*SAD: Sexo anal desprotegido  
+en cursiva: mediana [IQR]



## DISCUSIÓN





## 5. DISCUSIÓN

El estudio retrospectivo demuestra un aumento progresivo de los casos de sífilis precoz entre 2003 y 2013, con un incremento de hasta 300%, diagnosticados la mayoría de los ellos en hombres, sobre todo en HSH, tendencia similar que se ha descrito en otros países industrializados<sup>135</sup>. Son datos que reflejan bien lo que ha pasado en la ciudad de Barcelona, ya que hasta el año 2010 se declaraban en la unidad de ITS Vall d'Hebron-Drassanes el 80% de todos los casos notificados en la ciudad<sup>136</sup>, reduciéndose en los años posteriores al 60% aproximadamente<sup>137</sup>. En la literatura este aumento se ha relacionado con diferentes factores de riesgo como son el número de contactos sexuales y el sexo anal desprotegido<sup>15,32</sup>, factores también observados en el presente estudio con un aumento progresivo de la mediana de nuevos contactos por mes a lo largo del tiempo. El aumento de los antecedentes de ITS observado en el mismo periodo puede ser reflejo de estas conductas de riesgo, junto con la emergencia de otros patógenos como son el LGV, la *Shigella* y los brotes de hepatitis A en HSH<sup>138-140</sup>, relación ya descrita en Barcelona en el año 2000<sup>141</sup>.

De los 1702 casos diagnosticados durante el periodo 2003-2013, el 38% presentaba sífilis primaria, el 48% sífilis secundaria y el 14% sífilis latente precoz, observándose un aumento de los casos de sífilis latente precoz durante el periodo del estudio, sobre todo en HSH VIH negativos, probablemente relacionado con el aumento de número de diagnósticos por cribado. Este hecho, en la literatura, se ha descrito en pacientes VIH positivos, siendo la sífilis latente precoz el estadio más frecuentemente diagnosticado en este grupo, probablemente debido al aumento de cribados en los controles habituales de VIH<sup>85</sup>. En el presente estudio, sin embargo, se documentó que los estadios más frecuentemente diagnosticados en pacientes VIH positivos fueron los que presentan sintomatología (sífilis primaria y secundaria), probablemente relacionado con la práctica asistencial de la Unidad, dirigida en aquellos años a la población sintomática.

El 33% de todos los casos (y 40% de los HSH) fueron diagnosticados en pacientes VIH positivos, datos similares a otros estudios realizados en Europa y Norteamérica<sup>9, 142, 143</sup>. A un 9% de los casos se les diagnosticó el VIH concomitantemente con el episodio de sífilis, de los cuales el 20% había tenido algún episodio previo de sífilis. En esta línea, la sífilis se describe como predictor de la seroconversión de VIH, con una incidencia del 5% a los 5 años y del 20% a los 10 años tras el diagnóstico de la sífilis<sup>144</sup>. Esta interacción estrecha entre ambas infecciones es bien conocida desde hace años, ya que está demostrado que la sífilis aumenta el riesgo de transmisión del VIH por aumento de carga viral y facilita la adquisición de la misma posibilitando una puerta de entrada para el virus<sup>72</sup>.

Clínicamente, en el estudio retrospectivo no se han observado diferencias entre pacientes VIH positivos y negativos, siendo en ambos casos la sífilis secundaria el estadio más frecuente. A nivel serológico los títulos del RPR han sido superiores en pacientes VIH positivos, con una evolución más lenta en los primeros 3 meses,

desapareciendo la diferencia a los 6 y 12 meses. En estudios previos al TAR realizados entre pacientes VIH positivos y negativos se observó que los pacientes VIH positivos tenían mayor probabilidad de fracaso serológico, probablemente debido a la inmunodeficiencia relacionada con el VIH<sup>87, 107</sup>. En estudios más recientes, no se ha observado esta diferencia (igual que en este estudio), describiendo que la evolución depende más del estadio, de los títulos iniciales o de la edad que de la coinfección con el VIH o antecedente de la sífilis<sup>121, 124</sup>.

En este estudio, en los pacientes con antecedente de sífilis, las diferencias observadas son similares a los observados en los pacientes VIH positivos: títulos superiores del RPR y una evolución más lenta en los primeros 3 meses, con una evolución similar a los 6 y 12 meses. Otra diferencia observada entre pacientes con antecedente de sífilis y sin antecedente de sífilis fue la presentación clínica, siendo menos probable la sífilis primaria entre pacientes con antecedente de sífilis. Esta diferencia en la presentación, *Brewer et al.*<sup>89</sup> atribuyeron a las conductas sexuales, describiendo que este hecho era más probable entre HSH, por presentar el chancro en la zona ano-rectal y pasar desapercibido. En el presente estudio, al realizar el estudio comparativo únicamente entre HSH, la conducta no explicaría la diferencia, aunque no se dispone de datos para comparar si persisten dichas diferencias según las diferentes prácticas sexuales anales (ser activo o pasivo). En otro estudio realizado, *Courjon et al.*<sup>95</sup> describieron que los pacientes con antecedente de sífilis, las manifestaciones clínicas eran bastante menos severas en el segundo episodio, posiblemente relacionado con la inmunidad parcial que pudiese haber tras el primer episodio de sífilis, lo que nos hace preguntar si la causa de observar esta diferencia está en que el chancro pueda ser menos sintomático y pueda pasar desapercibida en las reinfecciones. En esta línea, *Magnuson et al.*<sup>145</sup>, alrededor del año 1950, describieron que los pacientes con sífilis previa ya tratada al inocular el *T. pallidum* era menos probable que presentaran un chancro sífilítico, concluyendo que los pacientes que tenían antecedente de sífilis ya no eran inmunológicamente iguales.

En conclusión, el estudio retrospectivo muestra un incremento importante de la sífilis precoz en la ciudad de Barcelona, afectando sobre todo a HSH con una tasa de coinfección con el VIH aproximadamente del 40%, probablemente relacionado con un aumento de conductas de riesgo como son el incremento del número de contactos y sexo anal desprotegido. Clínicamente, no se han observado diferencias entre pacientes VIH positivos y negativos, objetivándose menos sífilis primaria en pacientes con antecedente de sífilis, hecho probablemente relacionado con la inmunidad parcial, que también puede influir en los títulos del RPR y en la evolución serológica en los primeros meses, siendo más lenta, aunque no haya diferencias a los 6 y 12 meses.

El estudio prospectivo intenta dar respuesta a algunas preguntas que un estudio retrospectivo no consigue responder e intenta profundizar en otros temas, más controvertidos unos, más novedosos otros, o temas que aún no están resueltos.

Una de las preguntas es **qué factores se relacionan con la sífilis precoz en Barcelona.**

Los factores de riesgo que se han analizado son múltiples, observándose un porcentaje elevado de conductas de alto riesgo, entre las que persisten los observados en el estudio retrospectivo, como son la coinfección con el VIH (36%), el antecedente de otras ITS (p.e NG en 40%) y sexo anal desprotegido (68.8%).

Otras conductas de riesgo observadas en una proporción importante son haber tenido sexo en grupo (50.6%), el consumo de drogas con la intencionalidad de mantener relaciones sexuales (54.6%), contacto por Apps e internet (64.3%) y *fisting* (20.7%) (Tabla 6).

El hecho que la sífilis se haya relacionado con el VIH y conductas de alto riesgo puede indicar que las conductas aumentan el riesgo de la adquisición de VIH y sífilis, o viceversa, que los pacientes VIH positivos pueden tener mayor conducta de riesgo que aumente la posibilidad de adquirir la sífilis. En el estudio comparativo realizado entre pacientes VIH positivos y negativos se observó que los pacientes VIH positivos tenían un mayor número de contactos anónimos con los que mantenían sexo anal desprotegido, probablemente en contexto de sexo en grupo y uso de drogas<sup>32, 34, 38, 146</sup>. A pesar de observar un consumo alto de drogas en ambos grupos, los pacientes VIH positivos practicaron más frecuentemente chemsex que los pacientes VIH negativos. Además de asociarse al sexo anal desprotegido, el chemsex se ha asociado a mayor probabilidad de padecer lesiones en la mucosa rectal debido a la disminución de la percepción del dolor bajo las influencias de las drogas, aumentando la probabilidad de transmisión y/o adquisición de ITS<sup>77</sup>.

Por otro lado, los pacientes VIH positivos tienen más prácticas seroadaptativas, como son el *serosorting* o *seropositioning*, que reducen la adquisición del VIH, pero pueden aumentar la adquisición de otras ITS como la sífilis<sup>46, 147</sup>.

Se realizó un subestudio para explorar factores conductuales determinantes a la hora de padecer sífilis habiendo estado en contacto con ella. A pesar del límite de la similitud de ambos grupos que dificultó encontrar diferencias, el sexo anal desprotegido fue la única variable que sugería una relación en la adquisición de la sífilis. En la misma línea, se observó que el grupo que fue diagnosticado de sífilis, mantuvo sexo anal desprotegido con mayor número de contactos que los pacientes que no tuvieron sífilis, poniendo en manifiesto la importancia del uso del preservativo como medida de prevención en la adquisición de la misma. Este hecho ya fue descrito en EEUU en el año 2004<sup>15</sup> y en el Reino Unido en el año 2006<sup>14</sup>. Diez años más tarde la conclusión es la misma, mientras que la tendencia observada es que el uso del preservativo va disminuyendo<sup>148, 149</sup> y con la sospecha que este descenso se puede agudizar más con la entrada de la PreP<sup>150</sup>, convirtiéndose así la promoción del uso del preservativo en un reto para los facultativos y para Salud Pública. Otro factor relevante observado fue los días pasados desde la última relación anal sin preservativo hasta el día de la visita, que fue mayor en los pacientes con diagnóstico de sífilis que los contactos sin sífilis, lo que pone en manifiesto la necesidad de realizar cribados periódicos como estrategia de control, sobre todo en pacientes con conductas de alto riesgo<sup>151, 85, 99</sup>. Otra estrategia adecuada para

controlar la infección que pone en manifiesto el estudio, es la necesidad de realizar el estudio de contactos lo antes posible, ya que otra diferencia observada fue los días transcurridos desde el contacto con el caso índice hasta la visita médica, siendo esta más corta en los pacientes que no tuvieron sífilis (14 días [7-30] vs 21 días [14-60])  $p=0.013$ . En consecuencia, el tiempo es elemental para romper la cadena de transmisión, aunque esta diferencia también sea un límite del estudio, ya que no se puede descartar que algunos que se clasificaron en el grupo de no sífilis a la larga la acabaran teniendo. El rendimiento del estudio de contactos varía entre el 4-30%, según diferentes estudios, diagnosticándose sífilis en un 15-20% de los casos estudiados<sup>152, 153</sup>, porcentaje similar observado en este estudio (18%).

Otra pregunta que surgió fue en torno a **la presentación clínica**. Clínicamente en el estudio retrospectivo no se observaron diferencias entre pacientes VIH positivos y negativos, aunque la literatura describe ciertas diferencias en las manifestaciones clínicas, presentado los pacientes VIH positivos mayor probabilidad de tener múltiples chancros<sup>78, 154</sup> y un solapamiento entre la sífilis primaria y secundaria<sup>78, 79</sup>. En este estudio no se ha observado diferencias entre pacientes VIH positivos y negativos en la presencia de chancros múltiples o en el solapamiento de sífilis primaria y secundaria, posiblemente debido a la tendencia de la última década del inicio precoz del TAR, presentando así una mejor situación inmunológica. La única diferencia observada fue la presencia más frecuente de chancros anales en pacientes VIH positivos diagnosticados de sífilis primaria. Este hecho se puede explicar porque los pacientes VIH positivos practican más medidas seroadaptativas, junto con el hecho que suelen ser más receptivos que los pacientes VIH negativos, sin poder descartar que el virus por sí mismo pudiese modificar la evolución de la sífilis. Respecto al estadio clínico, se observó que incluso después de ajustar por el antecedente de sífilis (en el estudio retrospectivo se objetivó que los pacientes con antecedente de sífilis era menos probable que tuvieran sífilis primaria) persistían las diferencias en el estadio según el seroestatus de VIH, siendo el secundarismo sifilítico más frecuente, hecho ya descrito por *Hutchinson et al.*<sup>79</sup>. El posible mecanismo por el que el VIH pudiese modificar la presentación clínica de la sífilis probablemente esté relacionado con los factores inmunológicos, de la misma manera que el antecedente de sífilis puede modificar la presentación clínica<sup>95</sup>. En cualquier infección hay diferentes factores que influyen en su historia natural, como son la susceptibilidad del huésped, las características y la transmisibilidad de la bacteria y la inmunidad del huésped<sup>155</sup>. *Rekart et al.*<sup>156</sup>, sugieren que el TAR puede incrementar la susceptibilidad de la sífilis, por la alteración en la respuesta inmune innata y adaptativa al *T. pallidum* mediante la supresión de la actividad mitocondrial, la respuesta proinflamatoria y la activación de macrófagos, concluyendo que los efectos inmunológicos del TAR y el cambio conductual de los pacientes con TAR (con posibles conductas de mayor riesgo) pueden actuar sinérgicamente a la hora de aumentar la susceptibilidad de la sífilis. Sin poder descartar el efecto inmunológico, pero observando las diferencias en las conductas, creemos que el efecto de las conductas sexuales influye más en la posibilidad de la adquisición de la sífilis que el efecto inmunológico del TAR, tal y como sugieren *Tuddenham et al.*<sup>157</sup>.

Tal y como se ha mencionado, las características de la bacteria influyen en la historia natural de una infección. Por ello otra pregunta realizada en torno a la presentación clínica fue si **las presentaciones atípicas pueden atribuirse a un tipo diferente del *T. pallidum***.

Esta asociación entre la clínica y el tipo de *T. pallidum* se ha estudiado en la neurosífilis<sup>126</sup>, en la afectación ocular<sup>134</sup> o en relación con el serofast<sup>158</sup>. Al analizar los diferentes tipos del *T. pallidum* de las muestras de los chancros múltiples se observó una gran variedad y diversidad de tipos sin que se relacionen con ningún tipo en concreto. El mismo resultado se obtuvo al analizar los diferentes tipos del chancro genital y anal.

El tipo más frecuentemente encontrado fue el 14d/g, el mismo que se ha descrito en otras ciudades de Europa<sup>129, 133, 159</sup>, hecho explicado en parte por la gran movilidad de los pacientes entre los países o tal como y como sugiere *Saldo-Ramussen et al.*<sup>133</sup>, porque podría tratarse de un tipo más virulento o transmisible. No se ha identificado un tipo concreto en las diferentes redes locales (HSH, bisexual, HTX o VIH positivos).

Uno de los temas menos estudiados recientemente es **la reacción de J-H**. En consecuencia, nos preguntamos sobre la frecuencia de la misma, las características y si realmente la tipificación podría ser útil a la hora de predecir la reacción.

La frecuencia de la reacción de J-H fue del 28%, similar a la incidencia descrita en otros estudios, que varía entre el 9% y el 31%<sup>118, 119</sup>, aunque en estudios más antiguos la frecuencia descrita era superior, alrededor del 40-60%, llegando al 95% en la sífilis primaria<sup>115, 117</sup>. Esta discrepancia probablemente esté más relacionada con los límites de los estudios que con los cambios de la bacteria en su capacidad de producir la reacción, aunque el hecho que los pacientes con antecedente de sífilis tengan menos reacción de J-H (descrito también en otros estudios)<sup>118, 160</sup> puede sugerir que la administración previa de antibiótico (sobre todo la penicilina) puede prevenir la reacción en un nuevo episodio de la sífilis, basándose en la teoría que la reacción de J-H pudiese ser una reacción de hipersensibilidad y que tras el primer episodio, ocurriese una desensibilización<sup>118</sup>.

Algunos estudios describen que la reacción de J-H es más frecuente en la sífilis precoz que en la sífilis tardía<sup>118, 161</sup>. En el presente estudio únicamente se analiza la reacción en la sífilis precoz, objetivándose la reacción con más frecuencia en sífilis primaria y secundaria, pero sin diferencias entre estos dos estadíos.

Esta diferencia puede indicar que los pacientes con clínica de sífilis pueden tener mayor carga bacteriana de espiroquetas, que a su vez pudiese aumentar el riesgo de padecer la reacción de J-H, pero no se ha encontrado ninguna asociación con la presencia de mayor número de síntomas y/o signos (posiblemente correlacionado con una mayor bacteriemia). Esta teoría fue considerada en el año 1950, pero no se pudo confirmar<sup>114</sup>. También se ha considerado que los títulos del RPR pudiesen estar relacionados con la bacteriemia (a mayor título, mayor bacteriemia<sup>118</sup>), pero en la misma línea, no se ha observado diferencias según los títulos del RPR. Respecto

al tratamiento se han descrito diferencias en la frecuencia de la reacción según el tratamiento utilizado, siendo más frecuente en los pacientes tratados con penicilina que los que han recibido azitromicina o doxiciclina, probablemente debido a su efecto bacteriostático<sup>120, 160</sup>, fenómeno observado también en nuestro estudio, aunque el número de pacientes tratados con doxiciclina fue muy reducido.

En el intento de entender mejor la reacción de J-H, sus posibles causas y maneras de poder predecirla, se realizó la tipificación del *T. pallidum* en los pacientes que padecieron la reacción, describiéndose en total 10 tipos, reflejando la diversidad que circula por las redes locales, sin poder demostrar que la reacción de J-H esté relacionada con un tipo en particular, aunque algunos de ellos fueron exclusivos en pacientes que padecieron la reacción.

Uno de los temas controvertidos es el tratamiento y su evolución serológica en pacientes VIH positivos y negativos, a pesar de que las guías aconsejen el mismo tratamiento, ya que se basan en estudios observacionales (muchos retrospectivos). Por ello, se realizó un **subestudio de la evolución del RPR de forma prospectiva**. En él se obtuvieron los mismos resultados que en el estudio retrospectivo, al tercer mes la proporción de pacientes VIH negativos que ya cumplían los criterios de curación era superior a los pacientes VIH positivos, desapareciendo la diferencia al año. Para ampliar el estudio, se realizó un análisis de la evolución serológica mediante una curva de Kaplan-Meier sin encontrar diferencias en la mediana según seroestatus de VIH. Las guías clínicas aconsejan tratar igual a pacientes VIH positivos y negativos<sup>98, 99</sup>. A pesar de ello, en algunos lugares se continúa tratando con 3 dosis de penicilina a los pacientes VIH positivos<sup>162</sup> con secundarismo. En nuestro estudio se demuestra que la evolución es igual en pacientes con secundarismo sífilítico tratados con una dosis de penicilina independientemente del VIH.

Es importante insistir en los controles serológicos, sobre todo en pacientes VIH positivos por presentar una posible evolución más lenta de los títulos del RPR. Según *Gonzalez-Lopez et al.*<sup>123</sup> el TAR puede influir en la evolución de los títulos, con una mejor respuesta, explicada por la restauración inmunológica y el mejor funcionamiento de los linfocitos B. En este estudio no se ha observado esa diferencia, ni dependiendo de los CD4+, en parte explicado por el número reducido de pacientes sin TAR y/o con CD4+<350. La indicación del inicio del TAR en el momento del diagnóstico es una posible explicación al cambio de la influencia de este factor.

De ahí se concluye que, el control serológico en pacientes diagnosticados de sífilis sigue siendo primordial, siendo la evolución serológica similar independientemente del VIH.

Tras este amplio estudio, concluiría que es necesario mantener los enfoques para el control de la sífilis, algunos de los cuales ya fueron propuestos hace casi cien años: cribados generalizados, tratamiento precoz, estudio de contactos, implicación de las autoridades de salud pública, educación a la población diana, formación de los profesionales sanitarios, e investigación continua, utilizando para ello medios actualizados.

## CONCLUSIONES





---

## 6. CONCLUSIONES

1. La sífilis precoz ha presentado un aumento importante en la década 2003-2015, sobre todo entre los hombres que tienen sexo con hombres, con una coinfección del VIH de aproximadamente 30%, siendo el secundarismo sifilítico el estadio más frecuente en global, en pacientes VIH positivos y en pacientes con antecedente de sífilis, siendo la sífilis primaria menos probable en estos últimos.
2. Los pacientes con sífilis precoz presentan conductas de alto riesgo, tales como mayor número de contactos esporádicos, con los que mantienen relaciones anales sin preservativo, sexo en grupo y consumo de drogas con la intención de mantener relaciones sexuales. Dichos factores son más frecuentes en pacientes VIH positivos. Entre los pacientes que han estado en contacto con la sífilis lo que marca la diferencia entre los pacientes con sífilis y sin sífilis es la no utilización sistemática del preservativo para las relaciones anales.
3. Clínicamente el secundarismo sifilítico es la presentación clínica más frecuente, sin que se observen diferencias significativas en las manifestaciones atípicas (como los chancros múltiples o el solapamiento entre sífilis primaria y secundaria) entre pacientes VIH positivos y VIH negativos, objetivándose como única diferencia mayor número de chancros anales en pacientes VIH positivos. No se observan tampoco diferencias en la evolución serológica tras el tratamiento.
4. No se ha identificado un tipo de *T. pallidum* relacionado con características clínicas (chancro múltiple o la reacción de J-H) o epidemiológicas (grupos sexuales), observándose una variabilidad alta de tipos.



# LINEAS DE FUTURO



---

## 7. LINEAS DE FUTURO

### 7.1 Desde el punto de vista clínico

1. Tras realizar este estudio un interrogante que surge es el papel de la inmunidad parcial en pacientes con antecedente de sífilis. ¿Dónde o cómo actúan los Ac y modifican la respuesta clínica?
2. En el estudio sobre la reacción de J-H se ha observado que los pacientes que han recibido tratamiento con penicilina anteriormente (por padecer sífilis previa) presentan con menor frecuencia dicha reacción. Una línea de estudio podría ser confirmar si recibir tratamiento antibiótico previo previene que se padezca la reacción de J-H, cómo influyen los tratamientos antibióticos previos en la reacción y qué antibióticos se relacionan con este hecho.
3. En este estudio observacional no se han apreciado diferencias en las manifestaciones atípicas entre pacientes VIH positivos y negativos. Una posible línea de investigación podría ser realizar un estudio comparativo en pacientes con manifestaciones clínicas atípicas según seroestatus de VIH con una N mayor que tenga suficiente potencia como para validar los resultados iniciales del estudio.
4. En el campo de las ITS se esta observando una emergencia de bacterias multirresistentes como el *M. genitalium*. Este hecho esta generando un cambio en la utilizacion de los antibioticos, reduciendose el uso de la azitromicina y aumentando el de la doxiciclina (tratamiento de segunda linea para la sifilis). Hoy la prevalencia de resistencias del *T. pallidum* a la doxicilina es anecdótica, pero ya se han descrito posibles mecanismos de resistencia. Ante esta posibilidad, una linea de futuro podría ser estudiar otros posibles nuevos tratamientos antibióticos eficaces para la sífilis (sobre todo para los alérgicos a la penicilina) y/o otras vías de administración que no sea la intramuscular.

### 7.2 Desde el punto de vista epidemiológico

5. Ante el aumento de los casos de sífilis y el aumento de las conductas de riesgo, se podría estudiar la posibilidad de realizar tratamiento antibiótico preexposición como medida de control.
6. En los últimos años, se está observando un aumento de casos de las ITS en la población heterosexual, sobre todo de gonorrea y clamidia, posiblemente por dos razones: el aumento de cribados y los cambios conductuales que se están observando en dicha población. Un posible estudio sería detectar grupos heterosexuales con conductas de riesgo y analizar la incidencia de la sífilis en dicho grupo respecto a un grupo control.

## 7.3 Desde el punto de vista microbiológico

7. Tal y como se ha mencionado en el punto 4, ante la posibilidad de la aparición de resistencias a la doxiciclina, una línea de estudio podría ser analizar posibles efectos de este cambio en la clínica y si aumenta el riesgo de resistencias, estudiando la resistencia a la doxiciclina del *T. pallidum* en las muestras de este estudio y comparándolo con muestras recogidas en el futuro.
8. Otra línea de estudio sería la ampliación del estudio de tipificación del *T. pallidum* mediante MSLT que presenta mayor resolución y estabilidad que los actuales (tipificación mediante la técnica ECDCT).
9. Los diferentes tipos del *T. pallidum* observados en Barcelona son similares a los observados en otros países de Europa, probablemente secundario a la gran movilidad de los pacientes. A medida que la movilidad sea más global podría observarse un cambio de los tipos del *T. pallidum* que hay en circulación en Barcelona. Una línea de estudio podría ser realizar la tipificación del *T. pallidum* dentro de varios años, para objetivar el cambio y comparar con otros países.

## 7.4 Desde el punto de vista de Salud Pública

10. Se ha observado la importancia del estudio y tratamiento precoz en los contactos como medio para prevenir la sífilis. Además, se ha descrito cómo las TICs son una vía muy habitual de contacto para mantener relaciones sexuales. Una línea de estudio podría ser analizar la utilidad y la eficacia de las TICs como medio para realizar estudio de contactos de forma precoz, comparando con los medios utilizados actualmente, en colaboración con ONGs, agencia de Salud Pública, etc.

# LIMITACIONES





---

## 8. LIMITACIONES

### 8.1 Limitaciones del estudio retrospectivo

Las limitaciones del estudio retrospectivo son varias.

Los datos se han recogido de forma retrospectiva de las historias clínicas. Éstas, durante los 10 años del estudio han variado, recogándose diferentes variables, algunas de las cuales no están recogidas de forma sistemática, por lo que no se han podido analizar por no disponer de los datos en más del 50 % de los casos.

Otra limitación del estudio, es el cambio en las técnicas de laboratorio y en la práctica de cribado durante el periodo del estudio, con la introducción de técnicas más sensibles (por ejemplo, la introducción de la PCR para gonorrea a partir de 2012) que limita el análisis de algunas infecciones concomitantes.

Además, se trata de un estudio unicéntrico, realizado en la Unidad de ITS Vall d'Hebron-Drassanes que es referencial para toda Cataluña, donde se visitan pacientes con conductas de alto riesgo, por lo que no son generalizables.

### 8.2 Limitaciones del estudio prospectivo

Una de las limitaciones del estudio prospectivo es la misma que la del estudio retrospectivo, es decir, que se trata de un estudio unicéntrico en la Unidad de ITS de Vall d'Hebron-Drassanes, sin que se pueda generalizar los datos obtenidos.

En el análisis de los factores de riesgo, las variables se obtuvieron mediante una encuesta autorrellenable, algunas de ellas se rellenaron de forma discordante o no se rellenaron, por lo que algunas conductas más sensibles podrían estar infravaloradas. A pesar de todo, la mayoría de las variables fueron contestadas por más del 90% de los pacientes.

En el análisis comparativo en pacientes que han estado en contacto con la sífilis, los dos grupos son muy semejantes, sin poder identificarse ciertos factores que puedan relacionarse con la sífilis. Además, la diferencia de días entre el último contacto con el caso índice hasta el día de la visita puede originar que algunos de los pacientes si no se hubiesen tratado estuviesen mal clasificados (si pasasen más días quizás alguno desarrollaría sífilis), aunque según la infectividad de la sífilis, la proporción observada es la descrita por la literatura (del 30% aproximadamente).

En el análisis de la clínica, las variables fueron recogidas por diferentes facultativos, por lo que la descripción de las lesiones podría variar de un facultativo a otro. Para minimizar esta limitación, los datos se recogieron de forma sistemática con selección de los síntomas y signos. Al tratarse de un estudio descriptivo, al comparar

las manifestaciones atípicas según seroestatus del VIH, no se calculó la n, por lo que quizás no tenga suficiente potencia como para que los resultados sean concluyentes.

En lo que respecta al estudio sobre la reacción de J-H se perdió la información por falta de seguimiento de algunos pacientes, la mayoría de ellos en pacientes con sífilis latente precoz, pudiendo estar la incidencia de la reacción en este grupo infravalorada. Además, la recogida de datos sobre la reacción de J-H está basada en la percepción subjetiva a los 10-14 días, pudiéndose recoger los síntomas más notables, infravalorando otros posibles síntomas menos llamativos o menos reconocibles, aunque para minimizar este efecto, para su recogida, se utilizó una encuesta estandarizada.

En la tipificación molecular un límite importante fue la baja rentabilidad de los resultados en las muestras sanguíneas ( limitación inherente del método), cuando el secundarismo sífilítico fue el estadio más frecuente, obteniendo únicamente 16 resultados parciales de 123 muestras. En consecuencia, el número de muestras tipificadas fue bajo y limitado sobre todo a las muestras de úlceras, mayoritariamente de sífilis primaria. El bajo número con la gran variabilidad de tipos hace que las proporciones sean bajas y difíciles de comparar entre ellas.

## BIBLIOGRAFÍA



---

# BIBLIOGRAFÍA

1. Tampa M, Sarbu I, Matei C, Benea V, Georgescu SR. Brief history of syphilis. *J Med Life*. 2014;7(1):4-10.
2. Danbolt N, Clark EG, Gjestland T. The Oslo study of untreated syphilis; a re-study of the Boeck-Bruusgaard material concerning the fate of syphilitics who receive no specific treatment; a preliminary report. *Acta Derm Venereol*. 1954;34(1-2):34-8.
3. Kampmeier RH. The Tuskegee study of untreated syphilis. *South Med J*. 1972;65(10):1247-51.
4. Ros-Vivancos C, González-Hernández M, Navarro-Gracia JF, Sánchez-Payá J, González-Torga A, Portilla-Sogorb J Evolution of treatment of syphilis through history. *Rev Esp Quimioter*. 2018;31(6):485-92.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Primary and secondary syphilis--United States, 1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1999 Oct 8;48(39):873-8.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Syphilis. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm: ECDC; 2018. [Accessed 5 February, 2018]. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/syphilis-annual-epidemiological-report-2016#no-link>
7. Área de vigilancia del VIH y conductas de riesgo. Vigilancia epidemiológica de las infecciones de transmisión sexual, 1995-2015. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología/Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología - Plan Nacional sobre el Sida; 2017 [Accessed 22 de Junio, 2019] Available from: [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-sida/Vigilancia\\_ITS\\_1995\\_2015\\_def.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-sida/Vigilancia_ITS_1995_2015_def.pdf)
8. Centre d'Estudi Epidemiològics sobre Infeccions de Transmissió Sexual i Sida de Catalunya (CEEISCAT). CEEISCAT Epidemiological Report 2015. Integrated Surveillance System For STI and HIV in Catalonia (SIVES) Technical document N° 22. Barcelona: CEEISCAT 2015. Available from: [http://www.cceiscat.cat/documents/sives2015\\_ENG.pdf](http://www.cceiscat.cat/documents/sives2015_ENG.pdf). Accessed 27/2/2017.
9. Vall-Mayans M, Casals M, Vives Á, 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(3):94-6. doi:10.1157/13083877.
10. Simms I, Fenton KA, Ashton M, Turner KM, Crawley-Boevey EE, Gorton R et al. The re-emergence of syphilis in the United Kingdom: The new epidemic phases. *Sex Transm Dis* 2005; 32: 220-6.
11. Champenois K., Cousien A., Ndiaye B., Soukouna Y., Baclet V., Alcaraz I., et al. Risk factors for syphilis infection in men who have sex with men: results of a case-control study in Lille, France. *Sex Transm Infect*. 2013, 89,128-32.
12. Rowley D, Swięcki P, Firlag-Burkacka E, Sabin C, Kümmerle T, Surah S. Clinical and epidemiological characteristics of patients with early syphilis from 3 academic centers in Poland, Germany and Ireland: initial findings from the POETS study. *Sex Transm Infect*. 2015;91(6):389-94.
13. Hopkins S, Lyons F, Coleman C, Courtney G, Bergin C, Mulcahy F. Resurgence in Infectious Syphilis in Ireland An Epidemiological Study *Sex Transm Dis*. 2004;31(5):317-21. doi:10.1097/01.OLQ.0000123653.84940.59.
14. Imrie J., Lambert N., Mercer C.H., Copas A.J., Phillips A., Dean G. et al. Refocusing health promotion for syphilis prevention: results of a case-control study of men who have sex with men on England's south coast. *Sex Transm Infect*. 2006;82:80-3. doi:10.1136/sti.2005.015156.

15. Paz-Bailey G, Meyers A, Blank S, Brown J, Rubin S, Braxton J, et al. A Case–Control Study of Syphilis Among Men Who Have Sex With Men in New York City Association With HIV Infection. *Sex Transm Dis.* 2004;31(10):581–7. doi:10.1097/01.olq.0000140009.28121.0f.
16. Winetrobe H, Rice E., Bauermeister J. Associations of unprotected anal intercourse with Grindr-met partners among Grindr-using young men who have sex with men in Los Angeles. , *AIDS Care Psychol Socio-medical Asp AIDS/HIV.* 2014;26(10):1303-8. doi:10.1080/09540121.2014.911811.
17. Lewnard JA, Berrang-Ford L. Internet-based partner selection and risk for unprotected anal intercourse in sexual encounters among men who have sex with men: a meta-analysis of observational studies. *Sex Transm Infect* 2014; 90: 290-6
18. Liao A, Millett G, Marks G. Meta-analytic Examination of Online Sex-Seeking and Sexual Risk Behavior Among Men Who Have Sex With Men. *Sex Transm Dis.* 2006;33(9):576-84.doi:10.1097/01.olq.0000204710.35332.c5.
19. Van Kesteren NMC, Hospers HJ, Kok G. Sexual risk behavior among HIV-positive men who have sex with men: A literature review. *Patient Educ Couns.* 2007;65(1):5-20. doi:10.1016/j.pec.2006.09.003.
20. Bolding G, Davis M, Hart G, Sherr L, Elford J. Gay men who look for sex on the Internet: is there more HIV/STI risk with online partners? *AIDS.* 2005;19(9):961-8.
21. Chew Ng RA, Samuel MC, Lo T, Bernstein KT, Aynalem G, Klausner JD et al. Sex, Drugs (Methamphetamines), and the Internet: Increasing Syphilis Among Men Who Have Sex With Men in California, 2004–2008. *Am J Public Health.* 2013;103(8):1450-6.
22. Klausner, Jeffrey D., Wolf Wendy, Fischer-Ponce, Lyn; Zolt Ilene, Katz M. Tracing a Syphilis outbreak through cuberspace. *JAMA.* 2000;284(4):447-9.
23. McFarlane, Mary; Bull sheana, Rietmeijer C. The internet as a newly emerging risk environment for sexually transmitted diseases. *JAMA.* 2000;284(4):443-6.
24. Desilva M, Hedberg K, Robinson B, Toevs K, Neblett-Fanfair R, Petrosky E, et al. A case–control study evaluating the role of internet meet-up sites and mobile telephone applications in influencing a syphilis outbreak: Multnomah County, Oregon, USA 2014. *Sex Transm Infect.* 2016;92(5):353-8. doi: 10.1136/sextrans-2015-052509.
25. Beymer MR, Weiss RE, Bolan RK, Rudy ET, Bourque LB, Rodriguez JP, et al. Sex On-Demand: Geosocial Networking Phone Apps and Risk of Sexually Transmitted Infections among a Cross-Sectional Sample of Men who have Sex with Men in Los Angeles County. *Sex Transm Infect.* 2014;90(7):567-72. doi:10.1136/sextrans-2013-051494
26. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Internet Use and Early Syphilis Infection Among Men Who Have Sex with Men. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003;52(50):1229-32. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5250a4.htm>.
27. Buchacz K, McFarland W, Kellogg T.A, Loeb L. Amphetamine use is associated with increased HIV incidence among men who have sex with men in San Francisco. *AIDS.* 2005;19:1423-38.
28. Grewal R, Allen VG, Gardner S, Moravan V, Tan DH, Raboud J, et al. *Serosorting* and recreational drug use are risk factors for diagnosis of genital infection with chlamydia and gonorrhoea among HIV-positive men who have sex with men: results from a clinical cohort in Ontario, Canada. *Sex Transm Infect.* 2017;93(1):71-5. doi: 10.1136/sextrans-2015-052500.
29. Purcell DW, Moss S, Remien RH, Woods WJ, Parsons JT. Illicit substance use, sexual risk, and HIV-positive gay and bisexual men: differences by serostatus of casual partners. *AIDS.* 2005;19 Suppl 1:S37-47.

30. Colfax G, Vittinghoff E, Husnik MJ, McKirnan D, Buchbinder S, Koblin B et al. Substance Use and Sexual Risk: A Participant- and Episode-level Analysis among a Cohort of Men Who Have Sex with Men. *Am J Epidemiol*. 2004; 15;159(10):1002-12. doi:10.1093/aje/kwh135.
31. Santos GM, Coffin PO, Das M, Matheson T, DeMicco E, Raiford JL et al. Dose-Response Associations Between Number and Frequency of Substance Use and High-Risk Sexual Behaviors Among HIV-Negative Substance-Using Men Who Have Sex With Men (SUMSM) in San Francisco. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63(4):540-4. doi:10.1097/QAI.0b013e318293f10b.
32. Hirshfield S, Schrimshaw EW, Stall RD, Margolis AD, Downing MJ, Chiasson MA. Drug Use, Sexual Risk, and Syndemic Production Among Men Who Have Sex With Men Who Engage in Group Sexual Encounters. *Am J Public Health*. 2015;105(9):1849-58.
33. Garofalo R, Mustanski BS, McKirnan DJ, Herrick A, Donenberg GR. Methamphetamine and Young Men who have Sex with Men: Patterns, Correlates and Consequences of Use. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(6):591-6. doi:10.1001/archpedi.161.6.591.
34. Klitzman RL, Pope HG, Hudson JI. MDMA ( " Ecstasy " ) Abuse and High-Risk Sexual Behaviors Among Gay and Bisexual Men. *Am J Psychiatry*. 2000;157(157):1162-4.
35. Kim AA, Kent CK, Klausner JD. Increased risk of HIV and sexually transmitted disease transmission among gay or bisexual men who use Viagra, San Francisco 2000–2001. *AIDS*. 2002;16(10):1425-8.
36. Sherr L, Bolding G, Maguire M, Elford J. Viagra use and sexual risk behaviour among gay men in London. *AIDS*. 2000 *AIDS*;14(13):2051-3.
37. Taylor MM, Aynalem G, Smith LV, Montoya J, Kerndt P. Methamphetamine use and sexual risk behaviours among men who have sex with men diagnosed with early syphilis in Los Angeles County Int J STD AIDS. 2007;18(2):93-7.
38. Grov C, Rendina HJ, Breslow AS, Ventuneac A, Adelson S, Parsons JT. Characteristics of men who have sex with men (MSM) who attend sex parties: Results from a national online sample in the U.S. *Sex Transm Infect*. 2014;90(1136(1)):26-32. doi:10.1136/sextrans-2013-051094.
39. Khosropour CM, Dombrowski JC, Swanson F, Kerani RP, Katz DA, Barbee LA, et al. Trends in *Serosorting* and the Association With HIV/STI Risk Over Time Among Men Who Have Sex With Men. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;72(2):189-97. doi: 10.1097/QAI.0000000000000947.
40. Jin F, Crawford J, Prestage GP, Zablotska I, Imrie J, Kippax SC, et al. HIV risk reduction behaviours in gay men: Unprotected anal intercourse, risk reduction behaviours, and subsequent HIV infection in a cohort of homosexual men. *AIDS*. 2009;23(2):243-52. doi: 10.1097/QAD.0b013e32831fb51a
41. Van Den Boom W, Konings R, Davidovich U, Sandfort T, Prins M, Stolte IG. Is *serosorting* effective in reducing the risk of HIV-infection among men who have sex with men with casual sex partners? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65(3):375-9. doi:10.1097/QAI.0000000000000051.
42. Marks G, Millett G, Bingham T, Lauby J, Murrill CS, Stueve A. Prevalence and protective value of *serosorting* and strategic positioning among Black and Latino men who have sex with men. *Sex Transm Dis*. 2010;37(5):325-7. doi:10.1097/OLQ.0b013e3181c95dac.
43. Velter A, Saboni L, Sommen C, Bernillon P, Bajos N, Semaille C. Sexual and prevention practices in men who have sex with men in the era of combination HIV prevention: results from the Presse Gays et lesbiennes survey, France, 2011. *Euro Surveill*. 2015;20(14). pii: 21090.
44. Philip SS, Yu X, Donnell D, Vittinghoff E, Buchbinder S. *Serosorting* is associated with a decreased risk of HIV seroconversion in the EXPLORE study cohort. *PLoS One*. 2010.;5(9). pii: e12662. doi: 10.1371/journal.pone.0012662.
45. Cassels S, Katz DA. Seroadaptation among men who have sex with men: Emerging research themes. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2013;10(4):305–13. doi:10.1007/s11904-013-0188-2.



46. Golden MR, Stekler J, Hughes JP, Wood RW. HIV *serosorting* in men who have sex with men: is it safe? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;49(2):212-8. doi:10.1097/QAI.0b013e31818455e8..
47. O 'Byrne P, Phillips C, Kitson C, Bryan A. HIV status and sexual behaviour among gay men in Ottawa: considerations for public health. *BMJ Open*. 2014;4(9):e005065. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005065.
48. Zablotska IB, Imrie J, Prestage G, Crawford J, Rawstorne P, Grulich A et al. Gay men's current practice of HIV seroconcordant unprotected anal intercourse: *serosorting* or seroguessing? *AIDS Care*. 2009;21(4):501-10. doi: 10.1080/09540120802270292
49. Wilson DP, Regan DG, Heymer K-J, Jin F, Prestage GP, Grulich AE. *Serosorting* May Increase the Risk of HIV Acquisition Among Men Who Have Sex With Men. *Sex Transm Dis*. 2010 ;37(1):13-7. doi: 10.1097/OLQ.0b013e3181b35549.
50. Locicero S, Jeannin A, Dubois-Arber F. Men having sex with men *serosorting* with casual partners: who, how much, and what risk factors in Switzerland, 2007-2009. *BMC Public Health*. 2013;13:839. doi: 10.1186/1471-2458-13-839.
51. Eaton LA, Kalichman SC, Cain DN, Cherry C, Stearns HL, Amaral CM, et al. *Serosorting* sexual partners and continued risk for HIV Transmission among Men who have Sex with Men. *Am J Prev Med*. 2007;33(6):479-85. doi:10.1016/j.amepre.2007.08.004.
52. O'Connell AA, Reed SJ, Serovich JA. The Efficacy of Serostatus Disclosure for HIV Transmission Risk Reduction. *AIDS Behav*. 2015;19(2):283-90. doi: 10.1007/s10461-014-0848-2.
53. Chen YH, Vallabhaneni S, Raymond HF, McFarland W. Predictors of *serosorting* and intention to serosort among men who have sex with men, San Francisco Journal: *AIDS Educ Prev*. 2012;24(6):564-73. doi: 10.1521/aeap.2012.24.6.564.
54. Wilton L, Koblin B, Nandi V, Xu G, Latkin C, Seal D, et al. Correlates of Seroadaptation Strategies Among Black Men Who have Sex with Men (MSM) in 4 US Cities. *AIDS Behav*. 2015;19(12):2333-2346. doi:10.1007/s10461-015-1190-z.
55. Mizuno Y, Purcell DW, Latka MH, Metsch LR, Ding H, Gomez CA et al. Is Sexual *Serosorting* Occurring Among HIV-Positive Injection Drug Users? Comparison Between Those with HIV-Positive Partners Only, HIV-Negative Partners Only, and Those with any Partners of Unknown Status. *AIDS Behav*. 2010;14:92-102.
56. Marcus U, Ort J, Grenz M, Eckstein K, Wirtz K, Wille A. Risk factors for HIV and STI diagnosis in a community-based HIV/STI testing and counselling site for men having sex with men (MSM) in a large German city in 2011–2012. *BMC Infect Dis*. 2014;15:14. doi:10.1186/s12879-014-0738-2.
57. Kennedy CE, Bernard LJ, Muessig KE, Konda KA, Akl EA, Lo YR et al. *Serosorting* and HIV/STI Infection among HIV-Negative MSM and Transgender People: A Systematic Review and Meta-Analysis to Inform WHO Guidelines. *J Sex Transm Dis*. 2013;583627(8). doi:10.1155/2013/583627..
58. Snowden JM, Wei C, Mcfarland W, Fisher Raymond H. Prevalence, correlates and trends in seroadaptive behaviours among men who have sex with men from serial cross-sectional surveillance in San Francisco, 2004-2011. *Sex Transm Infect*. 2014;90:498–504. doi:10.1136/sextrans-2013-051368.
59. Hotton AL, Gratzter B, Mehta SD. Association Between *Serosorting* and Bacterial Sexually Transmitted Infection Among HIV-Negative Men Who Have Sex With Men at an Urban Lesbian, Gay, Bisexual, and Transgender Health Center. *Sex Transm Dis*. 2012;39(12):959-64. doi: 10.1097/OLQ.0b013e31826e870d.
60. Chan DJ, Ray JE, McNally L, Batterham M SD. Correlation between HIV-1 RNA load in blood and seminal plasma depending on antiretroviral treatment status, regimen and penetration of semen by antiretroviral drugs. *Curr HIV Res*. 2008;6(5):477-84.

61. Katz MH, Schwarcz SK, Kellogg TA, Klausner JD, Dilley JW, Gibson S, et al. Impact of Highly Active Antiretroviral Treatment on HIV Seroincidence Among Men Who Have Sex With Men: San Francisco. *Am J Public Heal.* 2002;9292(3):388-94.
62. Cheng A. Highly active antiretroviral therapy. *Intern Med J.* 2004;34(9-10):584. doi:10.1111/j.1445-5994.2004.00677.x.
63. Seng R, Rolland M, Beck-Wirth G, Souala F, Deveau C, Delfraissy JF et al. Trends in unsafe sex and influence of viral load among patients followed since primary HIV infection. *AIDS.* 2011;25(7):977-88. doi: 10.1097/QAD.0b013e328345ef12.
64. Bjekić M, Marković M, Šipetić S. Clinical manifestations of primary syphilis in homosexual men. *Brazilian J Infect Dis.* 2012;16(4):387-9. doi:10.1016/j.bjid.2012.06.013.
65. Mainetti C, Scolari F, Lautenschlager S. The clinical spectrum of syphilitic balanitis of Follmann: report of five cases and a review of the literature. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2016;30(10):1810-3. doi: 10.1111/jdv.13802.
66. Forrest CE WA. Clinical diagnosis of syphilis: a ten-year retrospective analysis in a South Australian urban sexual health clinic. *Int J STD AIDS.* 2016;27(14):1334-7.
67. Hook EW 3rd, Marra CM. Acquired syphilis in adults. *N Engl J Med.* 1992;326(16):1060-9.
68. de Paulo LFB, Servato JPS, Oliveira MTF, Durighetto AF, Zanetta-Barbosa D. Oral Manifestations of Secondary Syphilis. *Int J Infect Dis.* 2015;35:40-2. doi:10.1016/j.ijid.2015.04.007.
69. Mattei PL, Beachkofsky TM, Gilson RT, Wisco OJ. Syphilis: a reemerging infection. *Am Fam Physician.* 2012;86(5):433-40.
70. Sparling PF, Swartz MN, Musher DM, Healy BP. Clinical manifestation of syphilis. Holmes KK. *Sexually transmitted diseases. Fourth edition.* Nueva York: The Mc Graw-Hill: 2008.661-85
71. Sparling PF. Natural history of syphilis. Holmes KK. *Sexually transmitted diseases. Third edition.* Nueva York: The Mc Graw-Hill: 1999. 473-9
72. Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex Transm Infect.* 1999;75(1):3-17. doi:10.1136/sti.75.1.3.
73. Botham SJ, Ressler KA, Maywood P, Hope KG, Bourne CP, Conaty SJ, et al. Men who have sex with men, infectious syphilis and HIV coinfection in inner Sydney: Results of enhanced surveillance. *Sex Health.* 2013;10(4):291-8. doi:10.1071/SH12142.
74. Klausner JD, Zetola NM, Engelman J, Jensen TP. Syphilis in the United States: An Update for Clinicians With an Emphasis on HIV Coinfection. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(99):1091-102. doi:10.4065/82.9.1091.
75. Salado-Rasmussen K. Syphilis and HIV co-infection: Epidemiology, treatment and molecular typing of *Treponema pallidum*. *Dan Med J.* 2015;62(12):B5176.
76. Salado-Rasmussen K, Katzenstein TL, Gerstoft J, Cowan SA, Knudsen TB, Mathiesen L, et al. Risk of HIV or second syphilis infection in Danish men with newly acquired syphilis in the period 2000-2010. *Sex Transm Infect.* 2013;89(5):372-6. doi: 10.1136/sextrans-2012-050580
77. Solomon MM, Mayer KH, Glidden DV, Liu AY, McMahan VM, Guanira JV, et al. Syphilis Predicts HIV Incidence Among Men and Transgender Women Who Have Sex With Men in a Preexposure Prophylaxis Trial ; for the iPrEx Study Team *Clin Infect Dis.* 2014;59(7):1020-6. doi: 10.1093/cid/ciu450.

78. Rompalo AM, Lawlor J, Seaman P, Quinn TC, Zenilman JM, Hook EW. Modification of syphilitic genital ulcer manifestations by coexistent HIV infection. *Sex Transm Dis.* 2001;28(8):448-54. doi:10.1097/00007435-200108000-00004.
79. Hutchinson CM, Hook EW, Shepherd M, Verley J, Rompalo AM. Altered clinical presentation of early syphilis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Ann Intern Med.* 1994;121(2):94-100.
80. Rompalo AM, Joesoef MR, O'Donnell JA, Augenbraun M, Brady W, Radolf JD, Clinical Manifestations of Early Syphilis by HIV Status and Gender Results of the Syphilis and HIV Study. *Sex Transm Dis.* 2001;28(3):158-64.
81. Cohen CE, Winston A, Asboe D, Boag F, Mandalia S, Azadian B, et al. Increasing detection of asymptomatic syphilis in HIV patients. *Sex Transm Infect.* 2005;81:217-219. doi:10.1136/sti.2004.012187.
82. Ivens D, Patel M. Incidence and presentation of early syphilis diagnosed in HIV-positive gay men attending a central London outpatients' department. *Int J STD AIDS.* 2005;16(3):201-2. doi:10.1258/0956462053420202.
83. Branger J, Van Der Meer JTM, Van Ketel RJ, Jurriaans S, Prins JM. High Incidence of Asymptomatic Syphilis in HIV-Infected MSM Justifies Routine Screening. *Sex Transm Dis.* 2009;36(2):84-5. doi:10.1097/OLQ.0b013e318186debb.
84. Gray RT, Hoare A, Prestage GP, Donovan B, Kaldor JM, Wilson DP. Frequent Testing of Highly Sexually Active Gay Men is Required to Control Syphilis. *Sex Transm Dis.* 2010;37(5):298-305. doi:10.1097/OLQ.0b013e3181ca3c0a.
85. Bissessor M, Fairley CK, Leslie D, Howley K, Chen MY. Frequent Screening for Syphilis as Part of HIV Monitoring Increases the Detection of Early Asymptomatic Syphilis Among HIV-Positive Homosexual Men. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55:211-6.
86. Schöfer H, Imhof M, Thoma-Greber E, Brockmeyer NH, Hartmann M, Gerken G, et al. Active syphilis in HIV infection: a multicentre retrospective survey. *Genitourin Med.* 1996;7272.
87. Rolfs RT, Riduan M J, Hendershot E F, Rompalo A M R, Augenbraun M H ,Chiu M,. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *New Engl J Med.*1997;337(5):307-314.
88. Horberg M a, Ranatunga DK, Quesenberry CP, Klein DB, Silverberg MJ. Syphilis epidemiology and clinical outcomes in HIV-infected and HIV-uninfected patients in Kaiser Permanente Northern California. *Sex Transm Dis.*2010;37(1):53-8. doi: 10.1097/OLQ.0b013e3181b6f0cc
89. Brewer TH, Peterman TA, Newman DR, Schmitt K. Reinfections During the Florida Syphilis Epidemic, 2000 –2008. *Sex Transm Dis.* 2011;38(1):12-7. doi:10.1097/OLQ.0b013e3181e9afc7.
90. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Repeat syphilis infection and HIV coinfection among men who have sex with men\_baltimore, Maryland 2010-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62:32.
91. 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(6):331-335. doi:10.1097/OLQ.0b013e3181990c85.
92. Cohen SE, Chew Ng RA, Katz KA, Bernstein KT, Samuel MC, Kerndt PR,, et al. Repeat syphilis among men who have sex with men in California, 2002-2006: implications for syphilis elimination efforts. *Am J Public Health.* 2012;102(1):e1-8. doi: 10.2105/AJPH.2011.300383.
93. Ogilvie GS, Taylor DL, Moniruzzaman A, Knowles L, Jones H, Kim PH, et al. A Population-Based Study of Infectious Syphilis Rediagnosis in British Columbia, 1995–2005. *Clin Infect Dis.* 2009;48(11):1554-8. doi: 10.1086/598997.

94. Katz KA, Lee MA, Gray T, Marcus JL, Pierce EF. Repeat Syphilis Among Men Who Have Sex With Men—San Diego County. *Sex Health*. 2011;38(4):349-52. doi:10.1097/OLQ.0b013e3181fe650b.
95. Courjon J, Hubiche T, Dupin N, Grange PA, Del Giudice P. Clinical aspects of syphilis reinfection in HIV-infected patients. *Dermatology*. 2015;230:302-7. doi:10.1159/000369617.
96. Fiumara N J. Reinfection Primary, Secondary, and Latent syphilis: the serologic response after Treatment. *Sex Transm Dis*. 1980;7(3):111-5.
97. Seña AC, Wolff M, Martin DH, Behets F, Van Damme K, Leone P, et al. Predictors of Serological Cure and Serofast State After Treatment in HIV-Negative Persons With Early Syphilis. *Clin Infect Dis*. 2011;53(11):1092-9. doi:10.1093/cid/cir671.
98. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Típlica GS, Potočnik Met al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2014. ;28(12):1581-93. doi: 10.1111/jdv.12734.
99. Workowski KA, Bolan GA. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015 . *MMWR Recomm Rep* 2015;64(3):34-49.
100. Kingston M, French P, Higgins S, McQuillan O, Sukthankar A, Stott C et al. UK National Guidelines on the Management of Syphilis 2015. *Int J STD AIDS*. 2016;27(6):421-46. doi: 10.1177/0956462415624059
101. Tuddenham S, Ghanem KG. The Optimal Dose of Penicillin When Treating Syphilis in HIV-Infected Persons: Enough, Already? *Clin Infect Dis*. 2015;60(4):661-3. doi: 10.1093/cid/ciu890.
102. Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of Syphilis A Systematic Review. *JAMA*. 2014;312(18):1905-17. doi:10.1001/jama.2014.13259.
103. Ghanem KG, Erbeding EJ, Cheng WW, Rompalo AM. Doxycycline Compared with Benzathine Penicillin for the Treatment of Early Syphilis. *Clin Infect Dis*. 2006;42:E45-9
104. Tsai JC, Lin YH, Lu PL, Shen NJ, Yang CJ, Lee NY, et al. Comparison of Serological Response to Doxycycline versus Benzathine Penicillin G in the Treatment of Early Syphilis in HIV-Infected Patients: A Multi-Center Observational Study. *PLoS One*. 2014;9(10):e109813. doi: 10.1371/journal.pone.0109813.
105. Pialoux G, Vimont S, Moulignier A, Buteux M, Abraham B, Bonnard P. Effect of HIV infection on the course of syphilis. *AIDS Rev*. 2008;10(2):85-92.
106. Musher DM, Hamill RJ, Baughn RE. Effect on human immunodeficiency virus (HIV) infection on the course of syphilis and on the response to treatment. *Ann Intern Med*. 1990;113(11):872-81.
107. Ghanem KG, Erbeding EJ, Wiener ZS, Rompalo AM. Serological response to syphilis treatment in HIV-positive and HIV-negative patients attending sexually transmitted diseases clinics. *Sex Transm Infect*. 2007;83:97-101. doi:10.1136/sti.2006.021402.
108. Ganesan A, Mesner O, Okulicz JF, O'Bryan T, Deiss RG, Lalani T, et al. A Single Dose of Benzathine Penicillin G Is as Effective as Multiple Doses of Benzathine Penicillin G for the Treatment of HIV-Infected Persons With Early Syphilis. *Clin Infect Dis*. 2015;60(4):653-60. doi:10.1093/cid/ciu888.
109. 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.
110. Hook EW 3rd, Behets F, Van Damme K, Ravelomanana N, Leone P, Sena AC, et al. A Phase III Equivalence Trial of Azithromycin versus Benzathine Penicillin for Treatment of Early Syphilis. *J Infect Dis*. 2010;201(11):1729-35. doi: 10.1086/652239.

111. Riedner G, Rusizoka M, Todd J, Maboko L, Hoelscher M, Mmbando D, et al. Single-Dose Azithromycin versus Penicillin G Benzathine for the Treatment of Early Syphilis. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1236-44
112. Su JR, Pillay A, Hook EW, Ghanem KG, Wong W, Jackson D, et al. Prevalence of the 23S rRNA A2058G point mutation and molecular subtypes in *treponema pallidum* in the United States, 2007 to 2009. *Sex Transm Dis*. 2012;39(10):794-8.
113. Belum GR, Belum VR, Chaitanya Arudra SK, Reddy BSN. The Jarisch-Herxheimer reaction: Revisited. *Travel Med Infect Dis*. 2013;11(4):231-7. doi:10.1016/j.tmaid.2013.04.001.
114. Heyman A, Sheldon WH, Evans LD. Pathogenesis of the jarisch-herxheimer reaction a review of clinical and experimental observations. *Br J Vener Dis* 1952; 28(2):50-60.111.
115. Jarisch-Herxheimer reaction. *Br Med J*.1967;1(5537):384. doi:10.1136/bmj.1.5537.384.
116. Butler T. The Jarisch–Herxheimer Reaction After Antibiotic Treatment of Spirochetal Infections: A Review of Recent Cases and Our Understanding of Pathogenesis. *Am J Trop Med Hyg*.2017;96(1):46-52. doi:10.4269/ajtmh.16-0434
117. Knudsen EA, Aastrup B. Jarisch-herxheimer reaction in the treatment of early syphilis with penicillin and bismuth-arsphenamine.*Br J Vener Dis*.1965; 41:177-80.
118. Yang CJ, Lee NY, Lin YH, Lee HC, Ko WC, Liao CH, et al. Jarisch-Herxheimer reaction after penicillin therapy among patients with syphilis in the era of the hiv infection epidemic: incidence and risk factors. *Clin Infect Dis*.2010;51(8):976-9. doi:10.1086/656419.
119. Miller WM, Gorini F, Botelho G, Moreira C, Barbosa AP, Pinto AR et al. Jarisch-Herxheimer reaction among syphilis patients in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J STD AIDS*. 2010;21(12):806-9. doi:10.1258/ijsa.2010.010281.
120. Anderson J, Mindel A, Tovey SJ, Williams P. Primary and secondary syphilis, 20 years' experience. 3: Diagnosis, treatment, and follow up. *Genitourin Med*.1989;65(4):239-43.
121. Dionne-Odom J1, Karita E, Kilembe W, Henderson F, Vwalika B, Bayingana R et al. Syphilis treatment response among HIV-discordant couples in Zambia and Rwanda. *Clin Infect Dis*.2013;56(12):1829-37. doi: 10.1093/cid/cit146.
122. Seña AC, Zhang XH, Li T, Zheng HP, Yang B, Yang LG, et al. A systematic review of syphilis serological treatment outcomes in HIV-infected and HIV-uninfected persons: rethinking the significance of serological non-responsiveness and the serofast state after therapy. *BMC Infect Dis*.2015;15:479. doi:10.1186/s12879-015-1209-0
123. González-López JJ, Guerrero MLF, 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. doi:10.1086/644618.
124. 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(12):1615-22. doi: 10.1093/cid/cis757
125. Blank LJ, Rompalo AM, Erbeling 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. doi:10.1136/sti.2010.043893
126. Marra C, Sahi S, Tantalo L, Godornes C, Reid T, Behets F, et al. Enhanced molecular typing of *Treponema Pallidum*. *J Infect Dis*. 2010;202(9):1380-8. doi: 10.1086/656533.

127. Pillay A, Liu H, Chen CY, Holloway B, Sturm AW, Steiner B et al. Molecular subtyping of *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*. *Sex Transm Dis.* 1998;25(8):408-14.
128. Molini BJ, Tantaló LC, Sahi SK, Rodríguez VI, Brandt SL, Fernández MC et al. Macrolide Resistance in *Treponema pallidum* Correlates With 23S rDNA Mutations in Recently Isolated Clinical Strains. *Sex Transm Dis.* 2016;43(9):579-83. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000486.
129. Castro R, Prieto E, Águas MJ, Manata MJ, Botas J, Martins Pereira F. Molecular subtyping of *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* in Lisbon, Portugal. *J Clin Microbiol.* 2009;47(8):2510-2. doi: 10.1128/JCM.00287-08.
130. 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(3):546-52. doi: 10.1128/JCM.00702-11.
131. Peng R-R, Wang AL, Li J, Tucker JD, Yin Y-P, Chen X-S. Molecular Typing of *Treponema pallidum*: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011 ;5(11):e1273. doi: 10.1371/journal.pntd.0001273.
132. Sutton MY, Liu H, Steiner B, Pillay A, Mickey T, Finelli L, Molecular subtyping of *treponema pallidum* in an Arizona County with increasing syphilis morbidity: use of specimens from ulcers and blood. *J Infect Dis.* 2001;183:1601-6.
133. Salado-Rasmussen K1, Cowan S, Gerstoft J, Larsen HK, Hoffmann S, Knudsen TB et al. Molecular Typing of *Treponema pallidum* in Denmark: A Nationwide Study of Syphilis. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(2):202-6. doi: 10.2340/00015555-2190.
134. Oliver S, Sahi SK, Tantaló LC, et al. Molecular Typing of *Treponema pallidum* in Ocular Syphilis. *Sex Transm Dis.* 2016; 43(8):524-7
135. Hess KL, Crepaz N, Rose C, Purcell D, Paz-Bailey G. Trends in Sexual Behavior Among Men Who have Sex with Men (MSM) in High-Income Countries, 1990–2013: A Systematic Review. *AIDS Behav.* 2017;21(10): 2811-34. doi:10.1007/s10461-017-1799-1.
136. Agència de Salut Pública de Barcelona. Morbilitat per les malalties de declaració obligatòria (MDOs) a Barcelona 2010. Barcelona. ASPB.2013 Available: <https://www.aspb.cat/documents/morbilitat-malalties-declaracio-obligatoria-mdos-barcelona-2010/>
137. Agència de Salut Pública de Barcelona. Morbilitat per les malalties de declaració obligatòria (MDOs) a Barcelona 2014. Barcelona. ASPB.2016 Available: [http://www.aspb.cat/wp-content/uploads/2016/09/Morbilitat\\_2014.pdf](http://www.aspb.cat/wp-content/uploads/2016/09/Morbilitat_2014.pdf).
138. Martí-Pastor M, García de Olalla P, Barberá MJ, Manzardo C, Ocaña I, Knobel H, et al. Epidemiology of infections by HIV, Syphilis, Gonorrhoea and Lymphogranuloma Venereum in Barcelona City: a population-based incidence study. *BMC Public Health.* 2015;15:1015. doi:10.1186/s12889-015-2344-7.
139. Culqui DR, García-de-Olalla-Rizo P, Alva-Chavez KP, Lafuente S, Rius C, de Simón M, et al. Análisis del patrón epidemiológico de la shigelosis en Barcelona entre 1988 y 2012: ¿es una infección de transmisión sexual emergente? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(6):379-84. doi: 10.1016/j.eimc.2014.09.013.
140. Tortajada C, de Olalla PG, Díez E, Pinto RM, Bosch A, Pérez U et al. Hepatitis a among men who have sex with men in Barcelona, 1989-2010: Insufficient control and need for new approaches. *BMC Infect Dis.* 2012;12:11. doi: 10.1186/1471-2334-12-11.
141. Vall-Mayans M, Sanz B, Armengol P, Loureiro E. Outbreaks of infectious syphilis and other STIs in men who have sex with men in Barcelona, 2002-3. *Euro Surveill.* 2004;8(44):pii=2578. <https://doi.org/10.2807/esw.08.44.02578-en>.

142. European Centre for Disease Prevention and Control. Syphilis. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2015. Stockholm: ECDC; 2017.
143. Patton ME, Su JR, MD2, Nelson R. Primary and Secondary Syphilis — United States, 2005–2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63(18):402-6.
144. Pathela P, Braunstein SL, Blank S, Shepard C, Schillinger JA. The High Risk of an HIV Diagnosis Following a Diagnosis of Syphilis: A Population-level Analysis of New York City Men. *Clin Infect Dis.* 2015;61(2):281-7. doi:10.1093/cid/civ289.
145. Magnuson HJ, Thomas EW, Olansjy S, Kaplan B, De Mello L, Cuttler JC. Inoculation syphilis in human volunteers. *Medicine (Baltimore)* 1956; 35(1):33-82.
146. Friedman SR, Bolyard M, Khan M, Maslow C, Sandoval M, Mateu-Gelabert P, et al. Group Sex Events and HIV/STI Risk in an Urban Network. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;1(494):440-6.
147. Marcus U, Schmidt AJ, Hamouda O. HIV *serosorting* among HIV-positive men who have sex with men is associated with increased self-reported incidence of bacterial sexually transmissible infections. *Sex Health.* 2011;8(2):184-93. doi: 10.1071/SH10053.
148. Paz-Bailey G, Mendoza MCB, Finlayson T, et al. Trends in condom use among MSM in the United States: the role of antiretroviral therapy and seroadaptive strategies for the NHBS Study Group. *AIDS.* 2016;30(12):1985-90. doi: 10.1097/QAD.0000000000001139.
149. Jansen K, Schmidt A, Drewes J, Bremer V, Marcus U. Increased incidence of syphilis in men who have sex with men and risk management strategies, Germany, 2015. *Euro Surveill.* 2016;21(43). doi:10.2807/1560-7917.ES.2016.21.43.30382..
150. De Wit J, Murphy D, Lal L, Audsley J, Roth N, Moore R. Pre-exposure prophylaxis and risk compensation: evidence of decreased condom use at three-month follow-up among predominantly gay male participants in the vicprep study. *Sex Transm Infect.* 2015;91(Suppl 2):A68 doi:10.1136/sextrans-2015-052270.183.
151. Tuite AR, Fisman DN, Mishra S. Screen more or screen more often? Using mathematical models to inform syphilis control strategies. *BMC Public Health.* 2013;13:1. doi:10.1186/1471-2458-13-606.
152. Tan WS, Chen M, Ivan M, Stone K, Rane V, Fairley CK, et al. Partner Notification Outcomes for Men Who Have Sex With Men Diagnosed With Syphilis Referred to Partner Notification Officers, Melbourne, Australia. *Sex Transm Dis.* 2016;43(11):685-9. doi:10.1097/OLQ.0000000000000512.
153. Deonaraine A, Ogilvie G, Montgomery C, Makaroff S, Holgerson N, Grennan T, et al. Trends in Syphilis Partner Notification Among Gay, Bisexual, and Other Men who Have Sex With Men in British Columbia, 2010 to 2013. *Sex Transm Dis.* 2016;43(8):489-93. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000494.
154. Lynn WA LS. HIV and Syphilis: a dangerous combination. *Lancet infectious Dis.* 2004;4:456-66.
155. Stoltey JE, Cohen SE. Syphilis transmission: A review of the current evidence. *Sex Health.* 2015;12(2):103-9. doi: 10.1071/SH14174.
156. Rekart ML, Ndifon W, Brunham RC, Dushoff J, Park SW, Rawat S, Cameron CE. A double-edged sword: Does highly active antiretroviral therapy contribute to syphilis incidence by impairing immunity to *Treponema pallidum* ? *Sex Transm Infect.* 2017;93(5):374-8. doi:10.1136/sextrans-2016-052870.
157. Tuddenham S, Shah M, Ghanem KG. Syphilis and HIV: Is HAART at the heart of this epidemic? *Sex Transm Infect.* 2017;93(5):311-2. doi: 10.1136/sextrans-2016-052940.
158. Zhang RL, Wang QQ, Zhang JP, Yang LJ. Molecular subtyping of *Treponema pallidum* and associated factors of serofast status in early syphilis patients: Identified novel genotype and cytokine marker. *PLoS One.* 2017. 12(4):e0175477 doi:10.1371/journal.pone.0175477

159. Grange PA, Allix-Beguec C, Chanal J, Benhaddou N, Gerhardt P, Morini JP, et al. Molecular Subtyping of *Treponema pallidum* in Paris, France. *Sex Transm Dis.* 2013;40(8):641-4. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000006.
160. 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. doi:10.7448/IAS.17.1.18993.
161. Li J, Wang LN, Zheng HY. Jarisch-Herxheimer reaction among syphilis patients in China. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2013;27(10):1304-7. doi:10.1111/j.1468-3083.2012.04544.x.
162. Dowell D, Polgreen PM, Beekmann SE, Workowski KA, Berman SM, Peterman TA. Dilemmas in the Management of Syphilis: A Survey of Infectious Diseases Experts. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1526-9. doi:10.1086/644737.





# ANEXOS



# ANEXOS

## Artículo 1

Estudio que revisa de forma retrospectiva los casos de sífilis precoz diagnosticados entre 2003 y 2013, con análisis general de factores de riesgo y clínica, realizándose posteriormente un análisis comparativo entre pacientes VIH-positivos y VIH-negativos y los que tienen antecedente de sífilis y sin ella.

**Artículo:** Las características epidemiológicas y clínicas de la epidemia de sífilis en Barcelona.

Referencia: Arando M, Caballero E, Curran A, Armengol P, Barberá M. J et al. Las características epidemiológicas y clínicas de la epidemia de sífilis en Barcelona. *Actas Dermosifiliogr.* 2019. doi: 10.1016/j.ad.2019.03.014.

## Artículo 2

Artículo que hace una revisión sobre la epidemiología, clínica, diagnóstico y tratamiento de la sífilis.

**Artículo:** Sífilis.

Referencia: Arando M, Otero L. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2019;37(6):398–404. doi: 10.1016/j.eimc.2018.12.009

## Artículo 3

Artículo de un caso clínico con manifestación clínica atípica (chancro sifilítico en cuello).

**Artículo:** Nódulo ulcerado en el cuello: chancro sifilítico.

Referencia: Iglesias-Plaza A, Arando M. Nódulo ulcerado en el cuello: chancro sifilítico. *Med Clin (Barc).* 2018;151(12):e73. doi: 10.1016/j.medcli.2018.03.020.



**UAB**

**Universitat Autònoma de Barcelona**